

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit
pulmonaler multiresistenter Tuberkulose*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	40
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung.....	42
4.2.5.2.3 Analysepopulation	46
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66

4.3.1.2.1.1	Studiendesign	91
4.3.1.2.1.2	Studienhistorie	92
4.3.1.2.1.3	Studienpopulation.....	94
4.3.1.2.1.4	Intervention.....	96
4.3.1.2.1.5	Vergleichstherapien.....	99
4.3.1.2.1.6	Salvage-Therapie.....	104
4.3.1.2.1.7	Endpunkte	104
4.3.1.2.1.8	Patientencharakteristika.....	105
4.3.1.2.1.9	Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext	106
4.3.1.2.1.10	Gesamtübersicht der Todesfälle	106
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	107
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	111
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	112
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben.....	115
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Heilung (WHO 2008, 2013 und 2021).....	128
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 (ergänzende Darstellung).....	132
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24.....	134
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72	136
4.3.1.3.1.6	Verträglichkeit – Gemittelte QTc-Verlängerung	138
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	140
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	228
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	229
4.3.2	Weitere Unterlagen	231
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	231
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	231
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	231
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	232
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	232
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	234
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	235
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	235
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	235
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	235
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	236
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	237
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	238
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	238
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	238
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	238
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	239
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	239
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	239
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	240

Nicht zutreffend	240
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	240
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	240
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	240
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	241
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	252
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	252
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	252
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	252
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	253
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	253
4.6 Referenzliste.....	254
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	259
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	263
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	265
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	269
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	293
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	336
Anhang 4-G : Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2 für den Vergleich BDQ- haltige Regime (Arm D) vs. Kontrollregime (Arm B).....	366
Anhang 4-H : Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT für MDR-TB-Population aus der RCT STREAM STAGE 2	435
Anhang 4-I : Modul 4A des Nutzendossiers Bedaquilin aus dem Verfahren 2019-01- 15-D-433.....	517

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse der Studien C208 und STREAM STAGE 2 sowie ergänzend TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.....	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	30
Tabelle 4-3: Dargestellte Patientencharakteristika in den Studien STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE	41
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation MDR-TB – RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation ITT – RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation mITT ^a - RCT TB-PRACTECAL	87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation mITT – der RCT NExT	88
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation Gesamtpopulation ^a - RCT DELIBERATE	89
Tabelle 4-16: Dosierungstabelle Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C) der Studie STREAM STAGE 2	97
Tabelle 4-17: Dosierungstabelle BPaLM-Regime der Studie TB-PRACTECAL.....	98
Tabelle 4-18: Dosierungstabelle Interventionsarm der Studie NExT	98
Tabelle 4-19: Dosierungstabelle für Kontrollregime (Arm B) bis Studienprotokoll Version 8.0.....	100
Tabelle 4-20: Dosierungstabelle für Kontrollregime (Arm B) ab Studienprotokoll Version 8.0.....	101

Tabelle 4-21: Dosierungstabelle der Vergleichstherapie der Studie NExT, Dezember 2014 - September 2016.....	102
Tabelle 4-22: Dosierungstabelle der Vergleichstherapie der Studie NExT, Dezember 2016 - September 2018.....	103
Tabelle 4-23: Gesamtübersicht Todesfälle für STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.....	107
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der RCTs.....	108
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in der RCT STREAM STAGE 2 und C208.....	115
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in der RCT STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	117
Tabelle 4-29: Ausführliche Informationen zu den Todesfällen der ITT in der RCT STREAM STAGE 2.....	119
Tabelle 4-30: Ergebnisse zum <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-31: Ausführliche Informationen zu den Todesfällen in der RCT C208.....	123
Tabelle 4-32: Ergebnisse zum <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel, eigene Berechnung.....	125
Tabelle 4-33: Einzelfallbetrachtung der Todesfälle aller randomisierter Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum in der RCT TB-PRACTECAL.....	125
Tabelle 4-34: Ergebnisse zum <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in der RCT NExT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <i>Heilung</i> in der RCT STREAM STAGE 2 und C208.....	128
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Heilung</i> in der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <i>Heilung (WHO 2008,2013 und 2021)</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	130
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <i>Heilung (WHO 2008)</i> für die ITT-Population aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	131
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <i>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76</i> in der RCT STREAM STAGE 2.....	132

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76</i> in der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <i>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24</i> in der RCT NExT	134
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24</i> in der RCT NExT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24</i> für die mITT-Population aus der RCT NExT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72</i> in der RCT TB-PRACTECAL	136
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72</i> in der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <i>Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72</i> aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <i>Gemittelte QTc-Verlängerung</i> in der RCT DELIBERATE	138
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gemittelte QTc-Verlängerung</i> in der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-50: Ergebnisse für <i>Gemittelte QTc-Verlängerung</i> für die QT-Analyse-Population aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen in den RCT STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT, DELIBERATE.....	140
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in den RCT STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)	144
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <i>schwerwiegende oder schwere UE (Grad ≥ 3)</i> zu Woche 72 aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse</i> zu Monat 24 aus der RCT NexT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS-Grad ≥ 3)</i> zu Woche 24 aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153

Tabelle 4-58: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	154
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	160
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes/ QT Verlängerung</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	165
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	170
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis</i> aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	175
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse / Myopathie</i> aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)	176
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Ereignisse der Haut</i> aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)	177
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung</i> aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	178
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber</i> aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	179
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> über den gesamten Beobachtungszeitraum aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i> mit einem Schwellenwert von $\geq 5\%$ zu Monat 24 aus der RCT NextT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-69: Detaildarstellung <i>Jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	184

Tabelle 4-70: Detaildarstellung <i>Schwerer unerwünschter Ereignisse Grad ≥ 3</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	209
Tabelle 4-71 Detaildarstellung – <i>Jegliche Unerwünschten Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse finale Analyse (bis zu Woche 120).....	211
Tabelle 4-72: Detaildarstellung – <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	217
Tabelle 4-73: Detaildarstellung – <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	220
Tabelle 4-74: Detaildarstellung – <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> , mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	222
Tabelle 4-75: Detaildarstellung <i>Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> zu Woche 72 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-76: Detaildarstellung Ergebnisse für <i>QTc-Verlängerung</i> zu Woche 24 aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-77: Detaildarstellung Ergebnisse für schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) zu Woche 24 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-78: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen	229
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	232
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	232
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	233
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	234
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	236
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	236
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	237

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	237
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-90: Übersicht der Studienergebnisse der Studien C208 und STREAM STAGE 2 sowie ergänzend TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.....	242
Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	252
Tabelle 4-92: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT.....	260
Tabelle 4-93: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT.....	261
Tabelle 4-94: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – RCT.....	261
Tabelle 4-95: Suche in clinicaltrials.gov – RCT.....	263
Tabelle 4-96: Suche in EU-CTR – RCT.....	263
Tabelle 4-97: Suche in WHO ICTRP – RCT.....	264
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STREAM STAGE 2.....	294
Tabelle 4-99: Dosierungstabelle BDQ-haltiges Regime (Arm D).....	302
Tabelle 4-100: Studiendesign und -methodik für die Studie C208.....	304
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für TB-PRACTECAL.....	318
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für NexT.....	324
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für DELIBERATE.....	330
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STREAM STAGE 2.....	337
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C208.....	345
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TB-PRACTECAL.....	351
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NExT.....	356
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIBERATE.....	361

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	118
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT C208 Finale Analyse (bis zu Woche 120).....	122
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	147
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	148
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	149
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	157
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	158
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	159
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	162
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	163
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen</i> für die MDR-TB-	

Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	164
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	167
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	168
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	169
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)	172
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)	173
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Leberstörungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)	174
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Kreatinin im Blut erhöht</i> in der SOC: <i>Untersuchungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	197
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Hyperglykämie</i> in der SOC: <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	198
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Hyperkaliämie</i> in der SOC: <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	199
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Fieber</i> in der SOC: <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	200

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Brustkorbschmerz</i> in der SOC: <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	201
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die SOC: <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)	202
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die SOC: <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)	203
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Taubheit</i> in der SOC: <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	204
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Tinnitus</i> in der SOC: <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	205
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Gastritis</i> in der SOC: <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	206
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die SOC: <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	207
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Arthralgie</i> in der SOC: <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132).....	208
Abbildung 4-32: Patientenfluss der Studie STREAM STAGE 2	303
Abbildung 4-33: Patientenfluss in der Studie C208 gemäß Abschlussbericht	317
Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie TB-PRACTECAL	323
Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie NextT	329
Abbildung 4-36: Patientenfluss der Studie DELIBERATE	335

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AFB	Acid-Fast Bacillus
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
BDQ	Bedaquilin
BMI	Body Mass Index
BPaL	Bedaquilin, Pretomanid, und Linezolid
BPaLC	Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Clofazimin
BPaLM	Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin
bpm	Beats per Minute
BR	Socketherapie, engl. Background Regimen
C	Clofazimin
CD4	Cluster of Differentiation 4
CFU	Colony Forming Units
CFZ	Ciprofloxacin
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Conditional random fields
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAIDS	Division of AIDS
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLM	Delamanid
DOT	engl. Directly Observed Treatment
DS-TB	Arzneimittelsensitive Tuberkulose
EG	Europäische Gemeinschaft

EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Ethambutol
ETO	Ethionamid
FI	Arzneimittel-Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis, engl. Good Clinical Practice
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ICH	International Conference on Harmonisation
INH	Isoniazid
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention to treat
IUATLD	Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen, engl. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kanamycin
L	Linezolid
LFX	Levofloxacin
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MXF	Moxifloxacin
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube
min	Minute
mITT	Modifizierte ITT
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
ms	Millisekunden

MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
NA	Nicht auswertbar
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
Pa	Pretomanid
Pre-XDR-TB	Prä-extensive resistente Tuberkulose
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTO	Protionamid
PZA	Pyrazinamid
QTcF	Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RR-TB	Rifampicin-Resistente Tuberkulose
SA	Standardabweichung
SAE	Severe Adverse Event
SD	Mittelwert
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Tuberkulose
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TRD	Terizidon
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR-TB	Extensively drug-resistant Tuberculosis

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Modul 4 umfasst die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. multi-drug-resistant tuberculosis, MDR-TB). Im Verfahren 2019-01-15-D-433 wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben, welcher aufgrund von Unsicherheiten bzgl. der Mortalität befristet wurde (1). Diese Unsicherheiten stellen, gemäß den tragenden Gründen des G-BA, jedoch den bedeutenden Vorteil von Bedaquilin nicht in Frage. Im Rahmen dieser erneuten Nutzenbewertung wird die bereits im Verfahren 2019-01-15-D-433 bewertete Studie C208 für die Ableitung des Zusatznutzen erneut herangezogen. Zusätzlich wird Studie STREAM STAGE 2 als für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet und für diese Fragestellung dargestellt. Ergänzend werden die RCTs TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE auf Basis von Publikationen als supportive Evidenz dargestellt (2-4).

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Bedaquilin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Die in dem vorliegenden Nutzendossier präsentierten Studien sind alle vergleichend.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal und dem Arzneimittelinformationssystem sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Bedaquilin im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit MDR-TB berücksichtigt, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Bedaquilin infrage kommen. Die Dosierung von Bedaquilin richtet sich nach Vorgaben der Fachinformation. Außerdem werden Studien eingeschlossen, die eine Mindesttherapiedauer von 24 Wochen entsprechend Fachinformation gewährleisten. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studien wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (5). Die Bewertungsgrundlage bilden je nach Verfügbarkeit Studienprotokoll, der statistische Analyseplan, der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern. Die methodische Qualität (Anhang 4-F) wird auf

- Studienebene (Verzerrungspotential nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) und
- Endpunktebene (Verzerrungspotential je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) bewertet.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte für die Studie C208 und STREAM STAGE 2 aufgeführt, die in diesem Nutzendossier herangezogen werden, um den Nutzen und Zusatznutzen von Bedaquilin nachzuweisen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Heilung (WHO 2008)
 - Heilung (WHO 2013)
 - Heilung (WHO 2021)
 - Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76
- Sicherheit und Verträglichkeit

Im Rahmen der RCT C208 und STREAM STAGE 2 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Zusätzlich werden als ergänzende Evidenz die Sicherheitsendpunkte und primären Endpunkte der RCT TB-PRACTECAL (Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72), NEXt (Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24) und DELIBERATE, (Gemittelte QTc-Verlängerung) basierend auf publizierten Daten, dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin wird abgeleitet aus der bereits 2019 durch den G-BA bewerteten, zulassungsbegründenden doppelblinden RCT C208 bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Für die abschließende Bewertung der Mortalität wird die Studie STREAM STAGE 2 als valide und aussagekräftig erachtet. Es werden alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie dargestellt, um die in Bezug auf Mortalität im Beschluss aus 2019 beschriebenen Unsicherheiten zu klären.

Die Ergebnisse der Studien TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE werden ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse der Studien C208 und STREAM STAGE 2 sowie ergänzend TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
C208 ^a	
12,7% vs. 3,7% (10/79 vs. 3/81) RR [95%-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258 HR [95%-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,0855	
STREAM STAGE 2 ^b	
4,7% vs. 2,8% (7/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 1,62 [0,48; 5,41]; p=0,4358 HR [95%-KI]: 1,70 [0,50; 5,80]; p=0,3989	
TB-PRACTECAL ^c (ergänzend dargestellt)	
<u>BPaL vs. SoC</u> 0,81% vs. 4,61% (1/123 vs. 7/152) RR [95%-KI]: 0,18 [0,02; 1,42]; p=0,10252	
<u>BPaLC vs. SoC</u>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens	
1,58% vs. 4,61% (2/126 vs. 7/152) RR [95%-KI]: 0,34 [0,07; 1,63]; p=0,1790		
<u>BPaLM vs. SoC</u> 0% vs. 4,61% (0/151 vs. 7/152) RR [95%-KI] ^d : 0,07 [0,00; 1,16]; p=0,0636		
NExT ^e (ergänzend dargestellt)		
<u>BDQ/LZD vs. SoC</u> 8,16% vs. 9,09% (4/49 vs. 4/44) RR [95%-KI]: 0,90 [0,24; 3,40]; p=0,8735		
DELIBERATE ^f (ergänzend dargestellt)		
<u>BDQ</u> 0% (0/24)		
<u>DLM</u> 3,6% (1/28)		
<u>BDQ+DLM</u> 0% (0/24)		
Morbidität		Erheblicher Zusatznutzen
Heilung (WHO 2008)		
C208 ^a		
57,0% vs. 33,3% (45/79 vs. 27/81) RR [95%-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p=0,0055		
STREAM STAGE 2 ^b		
80,0% vs. 64,5% (120/150 vs. 91/141) RR [95%-KI]: 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0040		
Heilung (WHO 2013)		
STREAM STAGE 2 ^b		
80,0% vs. 65,2% (120/150 vs. 92/141) RR [95%-KI]: 1,23 [1,06; 1,42]; p = 0,0057		
Heilung (WHO 2021)		
STREAM STAGE 2 ^b		

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
78,0% vs. 61,7% (117/150 vs. 87/141) RR [95%-KI]: 1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0031	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
C208^a	
98,7% vs. 97,5% (78/79 vs. 79/81) RR [95%-KI]: 1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	
STREAM STAGE 2^b	
96,7% vs. 97,9% (145/150 vs. 138/141) RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,5271	
Schwerwiegende UE	
C208^a	
43,0% vs. 35,8% (34/79 vs. 29/81) RR [95%-KI]: 1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	
STREAM STAGE 2^b	
22,7% vs. 21,3% (34/150 vs. 30/141) RR [95%-KI]: 1,06 [0,69; 1,64]; p=0,7749	
Schwere UE (Grad ≥ 3)	
C208^a	
22,8% vs. 18,5% (18/79 vs. 15/81) RR [95%-KI]: 1,23 [0,67; 2,27]; p=0,5607	
STREAM STAGE 2^b	
55,3% vs. 56,7% (83/150 vs. 80/141) RR [95%-KI]: 0,97 [0,80; 1,20]; p=0,8093	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
C208^a	
5,1% vs. 6,2% (4/79 vs. 5/81) RR [95%-KI]: 0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	
STREAM STAGE 2^b	
Nicht berichtet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3)	
UE von besonderem Interesse	
C208^a	
Darstellung der signifikanten UEs von besonderem Interesses sowie von Torsades de Pointes / QT Verlängerung.	
<u>Torsades de Pointes / QT Verlängerung</u> Jegliche UE:	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p>5,1% vs. 4,9% (4/79 vs. 4/81) RR [95%-KI]: 1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000</p> <p>Es traten keine Ereignisse in den schweren UE (Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE oder UE, die zum Therapieabbruch führen auf.</p>	
STREAM STAGE 2^b	
Darstellung der signifikanten UEs von besonderem Interesse sowie von Torsades de Pointes / QT Verlängerung.	
<u>Torsades de Pointes / QT Verlängerung</u>	
Jegliche UE: 65,3% vs. 61,0% (98/150 vs. 86/141) RR [95%-KI]: 1,07 [0,90; 1,28]; p=0,4442	
Schwerwiegende UE: 0,7% vs. 0,0% (1/150 vs. 0/141) RR [95%-KI]: NA [NA; NA]	
Schwere UE (Grad ≥ 3): 29,3% vs. 27,0% (44/150 vs. 38/141) RR [95%-KI]: 1,09 [0,75; 1,57]; p=0,6519	
<u>Leberstörungen</u>	
Jegliche UE: 38,0% vs. 54,6% (57/150 vs. 77/141) RR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; p=0,0051	
Schwerwiegende UE: 4,0% vs. 2,8% (6/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 1,41 [0,41; 4,89]; p=0,5883	
Schwere UE (Grad ≥ 3): 6,0% vs. 8,5% (9/150 vs. 12/141) RR [95%-KI]: 0,70 [0,31; 1,62]; p=0,4109	
Sonstige statistisch signifikante UE	
C208^a	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe Jegliche UE 6,3% vs. 18,5% (5/79 vs. 15/81) RR [95%-KI]: 0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0297	
SOC Erkrankungen des Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths PT Tinnitus Jegliche UE	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
3,8% vs. 13,6% (3/79 vs. 11/81) RR [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	
STREAM STAGE 2^b	
SOC Untersuchungen PT Kreatinin im Blut erhöht <i>Jegliche UE</i> 2,7% vs. 8,5% (4/150 vs. 12/141) RR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,95]; p=0,0401	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Hyperglykämie <i>Jegliche UE</i> 9,3% vs. 2,8% (14/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 3,29 [1,11; 9,76]; p=0,0318 PT Hyperkaliämie <i>Jegliche UE</i> 9,3% vs. 2,1% (14/150 vs. 3/141) RR [95%-KI]: 4,39 [1,29; 14,94]; p=0,0180	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Fieber <i>Jegliche UE</i> 27,3% vs. 16,3% (41/150 vs. 23/141) RR [95%-KI]: 1,68 [1,06; 2,64]; p=0,0265	
SOC Erkrankungen des Nervensystems <i>Jegliche UE</i> 40,0% vs. 55,3% (60/150 vs. 78/141) RR [95%-KI]: 0,72 [0,57; 0,93]; p=0,0097	
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths <i>Jegliche UE</i> 22,0% vs. 43,3% (33/150 vs. 61/141) RR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,73]; p=0,0002 PT Taubheit <i>Jegliche UE</i> 10,7% vs. 20,6% (16/150 vs. 29/141) RR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,91]; p=0,0228 PT Tinnitus <i>Jegliche UE</i> 4,0% vs. 17,7% (6/150 vs. 25/141)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
RR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,53]; p=0,0007	
<p>a: Die Analysen in der Studie C208 wurden für die ITT-Population zum finalen Datenschnitt (Woche 120) durchgeführt.</p> <p>b: Die Analysen in der Studie STREAM STAGE 2 wurden für die MDR-TB Population zum finalen Datenschnitt (Woche 132) durchgeführt.</p> <p>c: Die Analyse für den Endpunkt Mortalität in der Studie TB-PRACTECAL wurde für die ITT-Population zum finalen Datenschnitt (Woche 108) anhand einer eigenen Berechnung durchgeführt. Das Relative Risiko wurde mit einem 95%igen Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>d: Nullzellenkorrektur mit 0,5 vorgenommen</p> <p>e: Die Analysen für den Endpunkt Mortalität in der Studie NeXT wurden für die mITT-Population zu Monat 24 durchgeführt.</p> <p>f: Die Analysen für den Endpunkt Mortalität in der Studie DELIBERATE wurden für die mITT-Population zu Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl. preferred term); RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse (engl. Systemorganclass); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (2-4, 6, 7)</p>	

Gesamtüberleben

Nach Auffassung der Prüfer steht kein Todesfall im Interventionsarm Bedaquilin/BR der C208 in einem Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Bedaquilin. In der Studie STREAM STAGE 2 zeigt sich bei 7 (4,7 %) Todesfällen im Bedaquilinarm (Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)) und 4 (2,8 %) Todesfällen im Kontrollarm (Arm B) kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (RR [95%-KI]: 1,616 [0,483; 5,406]; p=0,4358; HR [95%-KI]: 1,697 [0,497; 5,797]; p=0,3989).

Mit Vorliegen eines inzwischen starken Evidenzpaketes (TB-PRACTECAL, NeXT u. DELIBERATE) zeigt sich, dass es keinen Nachteil für BDQ-haltige Regime bezogen auf die Mortalität gibt. Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Basis des Endpunktes Heilung ein erheblicher Zusatznutzen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Heilung zeigen in den Studien C208 und STREAM STAGE 2, dass Patienten, unabhängig der gewählten WHO-Definition, in Bedaquilin-haltigen Therapieregimen statistisch signifikante erhöhte Heilungsraten erreichen. Daher ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Bedaquilin, welcher sich aufgrund der nachhaltigen und erst durch Bedaquilin erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, ausgedrückt durch die Heilung der MDR-TB, zeigt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich zwischen den Bedaquilin-haltigen Interventionsarmen und den Kontrollarmen zeigen sich für die Sicherheitsendpunkte in den Studien C208 und STREAM STAGE 2 auf Ebene der Gesamtrate keine signifikanten Unterschiede. In der Detaildarstellung treten

lediglich auf der Ebene jeglicher UE der primären SOC und den jeweiligen PT sowie in einem UE von besonderem Interesse statistisch signifikante Unterschiede auf. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil.

Das ausgewogene Sicherheitsprofil von Bedaquilin aus den Studien C208 und STREAM STAGE 2 wird durch die ergänzenden Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE bestätigt. Weiterhin zeigen sich auch bei längerer Bedaquilin Gabe von mehr als 24 Wochen keine neuen Sicherheitssignale.

Das Evidenzpaket aus dem in Abschnitt 4.4.2 dargestellten Sicherheitsendpunkten zeigt ein insgesamt positives Sicherheitsprofil für Bedaquilin. Es lässt sich für Bedaquilin in der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden ableiten.

Gesamtschau

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden erneut die Ergebnisse der Studie C208 herangezogen. Für die abschließende Bewertung der Mortalität werden die Ergebnisse der STREAM STAGE 2 als valide und aussagekräftig erachtet. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE präsentiert.

Aufgrund der erheblichen Verbesserung des Endpunkts Heilung in der Studie C208, die durch die Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2 bestätigt werden, ergibt sich in der Nutzenkategorie der Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen. Heilung bei der Behandlung der MDR-TB ist essenziell, da so die Entwicklung weiterer Resistenzen sowie die Ansteckung mit der Erkrankung vermieden werden kann. Somit trägt Heilung maßgeblich dazu bei, die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig zu verhindern.

Die im Nutzenbeschluss 2019-01-15-D-433 formulierten Unsicherheiten bezüglich der Mortalität (1), können mit den präsentierten Ergebnissen abschließend geklärt werden. Es zeigen sich unter Einbezug sämtlicher im Dossier dargestellten Daten keine Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Bedaquilin. Weiterhin zeigen sich keine Nachteile in der Sicherheit und Verträglichkeit unter Bedaquilin. Somit stehen den Vorteilen in der Morbidität keine Nachteile entgegen. Das breite Evidenzpaket, welches ergänzend dargestellt wurde, bestätigt die hohe Wirksamkeit von Bedaquilin sowie das gute Verträglichkeitsprofil ohne Nachteile in der Mortalität.

Zusammenfassend ergibt sich für Bedaquilin in der Zielpopulation aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der Heilung, unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Multiresistente Tuberkulose) ein Zusatznutzen im Ausmaß erheblich.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Fragestellung

Das vorliegende Modul 4 umfasst die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit MDR-TB. Im Verfahren 2019-01-15-D-433 wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben, welcher aufgrund von Unsicherheiten bzgl. der Mortalität befristet wurde (1). Diese Unsicherheiten stellen, gemäß den tragenden Gründen des G-BA, jedoch den bedeutenden Vorteil von Bedaquilin nicht in Frage. Im Rahmen dieser erneuten Nutzenbewertung wird die bereits im Verfahren 2019-01-15-D-433 bewertete Studie C208 für die Ableitung des Zusatznutzen erneut herangezogen. Zusätzlich wird die in der Befristung durch den G-BA beauftragte Studie STREAM STAGE 2 für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet und für diese Fragestellung dargestellt. Ergänzend werden die Phase 2 und 3 RCTs TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE auf Basis aggregierter Daten aus Publikationen als supportive Evidenz dargestellt (2-4).

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie der MDR-TB mit Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Bedaquilin angewendet werden, zu beachten.

Dosierung:

Die empfohlene Dosierung beträgt

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

Behandlungsdauer:

Die gesamte Behandlungsdauer mit Bedaquilin beträgt 24 Wochen. Wenn die Behandlung mit Bedaquilin für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden.

Vergleichstherapie

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Bedaquilin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Die in dem vorliegenden Nutzendossier präsentierten Studien sind alle vergleichend. Die Vergleichstherapien sind im Detail in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 beschrieben.

Endpunkte

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte für die Studie STREAM STAGE 2 und C208 aufgeführt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Heilung (WHO 2008)

- Heilung (WHO 2013)
 - Heilung (WHO 2021)
 - Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76
- Sicherheit und Verträglichkeit

Im Rahmen der RCT STREAM STAGE 2 und C208 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Zusätzlich werden als ergänzende Evidenz die primären Endpunkte und Sicherheitsendpunkte der RCT TB-PRACTECAL (Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72), NExT (Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24) und DELIBERATE (Gemittelte QTc-Verlängerung) dargestellt.

Studientypen

Der G-BA Beschluss von 2019 wurde aufgrund noch ausstehender vergleichender Studienergebnisse der Phase 3 kontrollierten randomisierten Studie STREAM STAGE 2 befristet (1). Diese Studie wird aufgrund der Beauflagung vorgelegt und für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet. Der vom G-BA 2019 beschlossene beträchtliche Zusatznutzen von Bedaquilin basiert auf der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase 2 Studie C208, welche zusätzlich zur Studie STREAM STAGE 2 erneut dargestellt wird. Die RCT C208 ist abgeschlossen und neue Daten haben sich seit dem Nutzenbeschluss nicht ergeben. Ergänzend werden die RCTs TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE als supportive Evidenz herangezogen (2-4). Für diese ergänzende supportive Evidenz liegen lediglich Publikationen mit aggregierten Daten vor.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte sowie das Studiendesign. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kategorie	Nr.	Einschlusskriterien	Nr.	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit pulmonaler multi-resistenter Tuberkulose (MDR-TB)	A1	Patientenpopulation nicht der Fachinformation entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation (8)
Intervention	E2	Bedaquilin in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln, gegen die sich das Patientenisolat <i>in vitro</i> als empfindlich erwiesen hat, und mit einer mindestens fachinformationskonformen Therapiedauer von 24 Wochen in einer Dosierung von: In Woche 1-2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich In den Wochen 3-24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche	A2	Intervention abweichend	Dosierung, Dosierungsschema und Therapiedauer laut Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	Vergleichstherapie enthält kein Bedaquilin	A3	Keine, Vergleichstherapie enthält Bedaquilin	
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: Mortalität, Morbidität; Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Keine der in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevanten Endpunkte angegeben	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (9) und des 2. Kapitels, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (5)

Kategorie	Nr.	Einschlusskriterien	Nr.	Ausschlusskriterien	Begründung
Studientyp	E5	Randomisierte klinische Studien der Phasen II und III	A5	Tierexperimentelle Studien und klinische Studien der Phase I	
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	< 24 Wochen	
Publikationstyp ^a	E7	Volltexte oder Studienberichte	A7	Abstracts, Reviews, Letters	Primärpublikationen als Volltexte oder Studienberichte, die den Kriterien der CONSORT- oder TREND-Statements mehrheitlich genügen und daher eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen
Publikationssprache	E8	Volltexte in Englisch oder Deutsch verfügbar	A8	Volltexte nicht in Englisch oder Deutsch verfügbar	

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; RCT: Randomized Controlled Trial; SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch; TREND: transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. transparent reporting of evaluations with non randomized designs); Verfo: Verfahrensordnung

Es werden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keine der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80% der Patienten den Einschlusskriterien entsprechen (5).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bedaquilin wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.05.2023). Die Suche in MEDLINE erfolgte über die Suchoberfläche PubMed, in EMBASE über die Suchoberfläche Elsevier EMBASE und in Cochrane CENTRAL über die Suchoberfläche The Cochrane Library.

Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt.

Zur Identifizierung randomisierter Studien in den bibliographischen Datenbanken wurde für EMBASE und MEDLINE der Filter für RCT nach Wong (10) genutzt; die Treffer in MEDLINE wurden durch die zusätzlich mit dem Cochrane-Suchfilter (11) gefundenen Treffer ergänzt. Die Recherche in Cochrane CENTRAL wurde nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt. Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache wurden nicht eingeschränkt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Die Studienrecherche wurde in clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry der WHO (WHO ICTRP) durchgeführt. Bei der Suche in diesen Datenbanken wurden sowohl alle abgeschlossenen also auch abgebrochenen und laufenden Studien berücksichtigt.

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

Die Suche wurde am 22.05.2023 durchgeführt.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Website des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken durchgeführt, um gezielt Informationen zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

Durchsucht wurden die Dokumente zu folgenden Nutzenbewertungsverfahren des Anwendungsgebiets der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose:

Bedaquilin (Überschreitung der 1-Million-Euro-Umsatzgrenze), Vorgangsnummer 2019-01-15-D-433 (1, 12-14).

Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den in den bibliographischen Datenbanken identifizierten Literaturziten und den Treffern in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Konnten Treffer anhand der Angaben in Titel und Abstract nicht sicher ausgeschlossen werden, so wurde zusätzlich der Volltext zur Einschätzung der Relevanz herangezogen und in Anhang 4-C dokumentiert.

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Studienregistereinträge wurden anhand der Angaben des Registereintrags selektiert. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Die ausgeschlossenen Studien werden mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

Die im Rahmen der Recherche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen randomisierten Studie STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie herangezogen.

A. Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan, in der Studienpublikation und in Studienregistern abgeglichen.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B. Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C. Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts, der Einträge in Studienregistern und Publikationen, soweit vorhanden als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse werden auf Studienebene in

Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTICAL, NExT und DELIBERATE werden ausführlich in dem Abschnitt 4.3.1.2 und Anhang 4-E dokumentiert. Als Informationsquellen dienen, sofern verfügbar, Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, Studienpublikation und Einträge in Studienregistern (siehe Tabelle 4-78). Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin wird die randomisierte kontrollierte klinische Studie C208 herangezogen. Die, bereits mit Beschlussfassung vom 04.07.2019 bewerteten, finalen Ergebnisse der Studie C208 zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), Heilung (WHO 2008) sowie der Sicherheit werden erneut in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Seit 2019 sind keine weiteren Daten zur Studie C208 erhoben worden. Die Studie STREAM STAGE 2 wird als für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet und für diese Fragestellung dargestellt. Ergänzend werden die randomisierten kontrollierten klinischen Studien TB-PRACTICAL, NExT und DELIBERATE auf Basis, der in den Publikationen präsentierten, aggregierten Daten dargestellt.

Die Darstellung der Studien entspricht den Items 2b bis 14 nach CONSORT (engl. Consolidated Standards of Reporting Trials, Konsolidierte Berichtsstandards für Studien) sowie

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

dem CONSORT-Flow-Chart (vergleiche Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/ Rekrutierung) gemacht.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Studien STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE werden die in Tabelle 4-3 aufgeführten demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika dargestellt:

Tabelle 4-3: Dargestellte Patientencharakteristika in den Studien STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE

	STREAM STAGE 2	C208	TB- PRACTECAL	NExT	DELIBERATE
Demografische Charakteristika					
Alter	x	x	x	x	x
Geschlecht	x	x	x	x	x
Größe	x				
Gewicht	x			x	
BMI	x		x		
Ethnizität	x	x			x
Studienzentrum bzw. Land	x	x	x		
Raucher	x			x	
Krankheitsspezifische Charakteristika					
Albuminwert	x				
HIV-Status	x	x	x	x	x
HIV-Viruslast	x		x	x	
HIV- Behandlungshistorie					x
Hepatitis Ko-Infektion	x				
Vorherige Behandlung mit Erstlinien oder Zweitlinien-TB Medikamenten	x	x			
Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis	x	x	x	x	
Status des Abstrichs und kulturellen Erregernachweis	x		x	x	
Kavernen zur Baseline		x	x	x	
QTc/QTcF			x		x
Tage mit TB-Therapie behandelt vor Randomisierung					x
Kurzzeit-Regime vor Randomisierung					x
Weitere Labor- und Röntgenparameter	x		x	x	
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; HIV: Human Immunodeficiency Virus; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; QTcF: Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall; TB: Tuberkulose Quelle: (2-4, 15, 16)					

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Entscheidend ist daher, welche therapeutischen Ziele erreicht werden sollen. Diese sind indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen (5). Im nachfolgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der folgenden Studien dargestellt: STREAM STAGE 2, C208, TB- PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)

- **Morbidität**
 - Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76
 - Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72
 - Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 24
 - Heilung

- **Sicherheit und Verträglichkeit**
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Gemittelte QTc-Verlängerung

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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Daten zum Gesamtüberleben wurden für den Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

Validität / Patientenrelevanz

Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (17). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Morbidität

Im Nachfolgenden werden die Endpunkte zu vorteilhaften und unvorteilhaften Behandlungsergebnissen für die Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität zusammengefasst, sowie für die Heilung separat dargestellt.

Vorteilhaftes und Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis

Operationalisierung

Der Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 wird in der Studie STREAM STAGE 2 definiert als 6 Wochen vor und 6 Wochen nach Woche 76 nach Randomisierung. Dabei wird das Behandlungsergebnis eines Patienten als vorteilhaft klassifiziert, wenn die letzten zwei aufeinander folgenden Erregernachweise negativ waren. Die beiden Erregernachweise mussten an unterschiedlichen Tagen nachgewiesen werden, wobei der zweite innerhalb des Woche 76 Zeitraums erfolgen musste. Patienten, die kein Sputum produzieren konnten oder deren Tests kontaminiert waren, wurden als vorteilhaft klassifiziert, wenn die letzten beiden Erregernachweise vor Woche 76 negativ waren. Zusätzlich durfte das Behandlungsergebnis des Patienten vor bzw. zu Woche 76 nicht als unvorteilhaft klassifiziert werden.

Der Endpunkt unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72 aus der Studie TB-PRACTECAL setzt sich zusammen aus Tod, Therapieversagen, Therapieabbruch, loss to follow-up und Rückfall.

Der Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24 wird in der Studie NExT anhand von zwei Bestandteilen definiert: „Heilung“ und „Behandlung abgeschlossen“.

- Heilung wird gemessen anhand nicht aufgetretenem Therapieversagen (Rückfall, Reinfektion, Aussetzen der Therapie (einer oder mehrere Monate der Behandlung fehlen, aber der Patient ist auffindbar und lebt) oder Tod) und anhand 3 konsekutiver negativer Kulturnachweise in einem Abstand von mindestens 30 Tagen zueinander.

- Eine abgeschlossene Behandlung liegt vor, wenn diese nach Protokoll und ohne Therapieversagen verlaufen ist.

Validität / Patientenrelevanz

Vorteilhafte sowie unvorteilhafte Behandlungsergebnisse geben erste Anzeichen über den Heilungserfolg der pulmonalen MDR-TB an. Um eine nachhaltige Heilung ohne Rückfälle zu erzielen, werden konsekutive negative oder positive Kulturenachweise benötigt, die somit ein vorteilhaftes oder unvorteilhaftes Behandlungsergebnis ausdrücken. Somit berichtet das vorteilhafte sowie unvorteilhafte Behandlungsergebnis einen wichtigen Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, der zur Verhinderung weiterer Resistenzen sowie der Ausbreitung der MDR-TB beiträgt.

Heilung

Operationalisierung

In der Studie STREAM STAGE 2 wird der Endpunkt Heilung gemäß der WHO-Definition aus dem Jahr 2021 operationalisiert und ausgewertet. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird zusätzlich noch die Definition von 2008 und 2013 für die Ergebnisse der STREAM STAGE 2 angewendet. In der C208 wird der Endpunkt Heilung gemäß der WHO-Definition aus dem Jahr 2008 operationalisiert und ausgewertet.

- Definition 2008: Ein Patient gilt als geheilt, sofern er die Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen hat und mindestens fünf aufeinander folgende Kulturen, deren zugrunde liegende Auswurfproben in einem Abstand von jeweils mindestens 25 Tagen gewonnen wurden, und diese in den letzten zwölf Behandlungsmonaten negativ waren (18).
- Definition 2013: Ein Patient gilt als geheilt, sofern die Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien ohne Nachweis eines Therapieversagens abgeschlossen ist und drei oder mehr aufeinander folgende Kulturen nach der intensiven Phase der Therapie negativ waren, wobei die zugrunde liegenden Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen werden mussten (19).
- Definition 2021: Ein Patient gilt als geheilt, wenn die Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien abgeschlossen wurde, eine bakterielle Konversion und keine bakterielle Reversion nachgewiesen werden konnte. Eine bakterielle Konversion ist definiert als zwei aufeinander folgende negative Kulturen in einem Abstand von 7 Tagen. Bakterielle Reversion ist definiert als zwei aufeinander folgende positive Kulturen in einem Abstand von 7 Tagen nach einer Konversion (20).

Validität / Patientenrelevanz

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulotischen Therapie. Nur durch eine Heilung der MDR-TB können der frühzeitige

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wird in den vorliegenden Studien nicht erhoben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

UE werden in den Studien STREAM STAGE 2 und C208 als unter Behandlung auftretende UE (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als jegliches UE nach Beginn der ersten Studienmedikation oder jegliches UE, das zu Baseline vorhanden ist, sich aber in Hinblick auf den Toxizitätsgrad verschlechtert. Im Weiteren wird die Bezeichnung UE im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Die Kodierung der UE erfolgt basierend auf verschiedenen Erhebungsbögen (Case Report Form, CRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) nach SOC und PT. Die Erfassung der UE erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Kodierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

In der Studie TB-PRACTECAL wurde die Kodierung der UE gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) vorgenommen. In der NExT Studie wurden UE definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, einschließlich der Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustands, bei einem Patienten in einer klinischen Prüfung, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt. Weitergehende Informationen zu UE sind den Publikationen sowie Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen (2-4).

Validität/ Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der

Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die unerwünschten Ereignisse (UE) können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (5).

Gemittelte QTc-Verlängerung

Operationalisierung

Bei der gemittelten QTc-Verlängerung wird der QTcF-Wert zu Baseline gemessen und mit einem gemittelten Wert während der Behandlung (Woche 8-24) verglichen.

Validität/ Patientenrelevanz

Die zuvor genannten Kriterien für UE sind auch auf die QTc-Verlängerung (Überschreiten der Erregungsdauer des Herzmuskels, gemessen mittels Ableitung der Herzstromkurve/EKG) zu übertragen. Dabei spielt die QTc-Verlängerung eine gesonderte Rolle. Bestimmte Wirkstoffe in Therapieregimen für MDR-TB Patienten können zu einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisation führen, was sich im EKG als eine Verlängerung des QTc-Intervalls manifestiert. Diese QTc-Verlängerung kann zu schwerwiegenden ventrikulärer Tachyarrhythmien, sogenannten „Torsade de pointes“ (TdP), führen (21).

Die QTc-Verlängerung kann daher mittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich kann eine QTc-Verlängerung zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann. Daher ist die QTc-Verlängerung als klinisch relevant zu betrachten.

4.2.5.2.3 Analysepopulation

Im nachfolgenden werden die Analysepopulationen der folgenden Studien dargestellt: STREAM STAGE 2, C208, TB- PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.

STREAM STAGE 2

In der Studie STREAM STAGE 2 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Populationen durchgeführt: Die ITT und die mITT-Population stellen die prädefinierten Populationen der Studie STREAM STAGE 2 dar. Die MDR-TB Population wurde post-hoc für die relevante Zielpopulation der Nutzenbewertung zugeschnitten und umfasst ausschließlich Patienten mit gesicherter MDR-TB (definiert als Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid)

- ITT-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- mITT-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, exklusive der Patienten, bei denen nachträglich eine Empfindlichkeit für Rifampicin festgestellt wurde oder bei denen nachträglich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und injizierbaren Zweitlinien-Medikamenten festgestellt wurde.
- MDR-TB Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens ihre erste Studienmedikation erhalten haben und eine Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid aufweisen.

Das Ziel der Studie STREAM STAGE 2 war die Beurteilung verschiedener Bedaquilin-haltiger Kombinationstherapien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit für MDR-TB Patienten. Es werden entsprechend der relevanten Zielpopulation die Ergebnisse der MDR-TB Population in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse der ITT- und mITT-Population sind dem CSR zu entnehmen (22).

C208

Die in diesem Dossier dargestellten Endpunkte zu Heilung, Gesamtüberleben (OS) und Sicherheitsendpunkte erfolgen anhand der ITT-Population. Die mITT-Population wurde im Abschlussbericht verwendet.

- ITT-Population: Die Intention-To-Treat Population enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhalten haben. Es ist das primäre Analyseset für die Sicherheitsanalysen und für die in diesen Dossier verwendeten Wirksamkeitsanalysen.
- mITT-Population: Die modifizierte Intention-To-Treat Population wurde im Abschlussbericht der Studie C208 als Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Die mITT-Population schließt u.a. Patienten mit einer extensiv-resistenten TB (XDR-TB) aus, die dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin entsprechen.

Als Zulassungsstudie war das Ziel der RCT C208 der Nachweis der Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie für 24 Wochen.

Um alle Patienten aus der Studie, die Teil des Anwendungsgebietes von Bedaquilin sind, in den Analysen zu berücksichtigen, wird im vorliegenden Modul 4 für alle Analysen die ITT-Population zu Grunde gelegt. Der Anteil der Patienten in der ITT-Population, die eine arzneimittelsensitive TB haben und somit nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin entsprechen (vier Patienten im Bedaquilin-Arm und vier Patienten im Placebo Arm), ist gering und übersteigt nicht 20%.

TB-PRACTECAL

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden für die ITT, mITT und Per-Protocol Populationen analysiert. Die Sicherheitsendpunkte wurden für die as-treated Population analysiert.

- ITT-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- mITT-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, exklusive der Patienten, bei denen nachträglich eine Empfindlichkeit für Rifampicin festgestellt wurde.
- Per-Protocol-Population: schließt die mITT-Population ein, exklusive der Patienten, die keine Protokoll-adhärente Behandlung erhielten.
- as-treated Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens ein Medikament ihres zugeordneten Regimes erhielten.

Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin- und Pretomanid-haltigen Therapieregimen im Vergleich zu lokaler Standard of Care (SoC) für RR-TB Patienten.

Es werden entsprechend der Verfügbarkeit der Daten und der Zielsetzung der Studie die Ergebnisse der mITT-Population und für die Sicherheitsendpunkte die Ergebnisse der as-treated Population in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

NExT

Die Endpunkte der NExT-Studie wurden anhand der mITT-Population analysiert.

- mITT-Population: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, exklusive der Patienten, bei denen nachträglich eine Empfindlichkeit für Rifampicin festgestellt wurde oder bei denen nachträglich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Zweitlinien injizierbaren Medikamenten festgestellt wurde und die eine vom Protokoll abweichende Behandlung erhielten.

Das Ziel der Studie war die Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei gleichzeitiger Verringerung der Toxizität und Verkürzung der Behandlungsdauer bei der Behandlung einer RR-TB bzw. MDR-TB.

Es werden entsprechend der Verfügbarkeit der Daten und der Zielsetzung der Studie für den primären Endpunkt die Ergebnisse der mITT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

DELIBERATE

In der Studie DELIBERATE wurden die Sicherheitsendpunkte für die mITT-Population analysiert. Für die Analysen zur QTc-Verlängerung wurde die QT-Analysis-Population analysiert.

- mITT: definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens ein Medikament ihres zugeordneten Regimes erhielten.
- QT-Analysis-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, bei denen zu Baseline und post-Baseline mindestens ein QTcF gemessen wurde.

Die Studie DELIBERATE untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Bedaquilin und/oder Delamanid plus Sockeltherapie bei Patienten mit RR-TB und MDR-TB. Der Fokus wird auf die Sicherheit bezüglich QT-Zeitverlängerung gesetzt. Es werden entsprechend der Verfügbarkeit der Daten und der Zielsetzung der Studie für den primären Endpunkt die Ergebnisse der QT-Analysis-Population und für die Sicherheitsendpunkte die Ergebnisse der mITT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Im nachfolgenden wird die verwendete statistische Methodik der folgenden Studien dargestellt: STREAM STAGE 2, C208, TB- PRACTECAL, NExT und DELIBERATE.

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden für alle in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.1.3. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

STREAM STAGE 2

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie STREAM STAGE 2 sind der HIV-Status und das Studienzentrum.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das mediane Gesamtüberleben und die Überlebensrate zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Sofern das mediane Gesamtüberleben im Interventions- und im Vergleichsarm erreicht wird, ist die Differenz der medianen Überlebenszeiten angegeben (Interventionsarm minus Vergleichsarm). Für den Vergleich der Therapiearme wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-rank-Test verwendet. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Patienten unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes werden Hazard Ratios (HR) mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells berechnet.

Für die Endpunkte Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 und Heilung (alle Definitionen) wird das Odds Ratio (OR), Relative Risiko (RR), Risikodifferenz (RD) und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR, RR, RD werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet.

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte wird das Hazard Ratio inkl. 95%-KI und p-Wert mittels Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender

Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Außerdem werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden.

C208

In der C208 wird nach Kavernen in der Lunge sowie Studienzentren stratifiziert. Die Berechnung der Effektschätzer OR, RR und RD und zugehörige 95%-KI wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR, RD und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. HR wurde mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-KI berechnet. Der p-Wert des HR wurde mit dem Wald-Test berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch kleine Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse bei den Sicherheitsendpunkten verwendet.

TB-PRACETCAL

In der Studie TB-PRACTECAL wurde zur Randomisierung das Studienzentrum als Stratifizierungsfaktor verwendet.

Die binären Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit wurden stratifiziert berechnet mit RD (lineares Modell) und RR (lineares Modell). Für den primären Endpunkt wurde ein zweiseitiges 96,6% KI und für die sekundären Endpunkte ein zweiseitiges 95% KI verwendet.

NExT

In der Studie NExT erfolgt die Randomisierung stratifiziert nach Studienzentren.

Für die Analyse des primären Endpunktes wurden die folgenden statistischen Methoden genutzt: Der exakte Fisher-Test wurde für Vergleiche von Anteilen angewendet, t-Tests für die Analyse kontinuierlicher Daten, Odds Ratios zur Beschreibung der Effektgrößen und unbereinigte univariate Cox-proportionale Hazards-Regression wurden zur Schätzung des relativen Interventionseffekts verwendet, der mit 95%-KI angegeben wird.

DELIBERATE

In der Studie DELIBERATE wurde zur Randomisierung der HIV-Status als Stratifizierungsfaktor verwendet.

Für den primären Endpunkt, mittlere QTcF-Veränderung gegenüber Baseline, wird ein mixed-effects ANOVA model mit einem 95,1% KI verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Eine Meta-Analyse der identifizierten Studien wurde aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Studien nicht durchgeführt. Das Studiendesign der Studien sind im Hinblick auf Therapiedauern, Sockeltherapien und Zeitpunkt der Durchführung der Studien zu unterschiedlich, um eine adäquate Meta-Analyse durchführen zu können.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). (23-26)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TMC207-C208	Ja	Ja	Abgeschlossen	120 Wochen	<u>Interventionsarm</u> BDQ/BR <u>Vergleichsarm</u> Placebo/BR
C210	Ja	Ja	Abgebrochen, bevor die Studie gestartet wurde	132 Wochen	<u>Interventionsarm</u> BDQ/BR <u>Vergleichsarm</u> Placebo/BR
STREAM STAGE 2	Nein	Nein	Abgeschlossen	132 Wochen	4 Studienarme: a – lokal verwendete MDR-TB Regime, die von der WHO empfohlen sind b- bis Woche 16: KM + INH + PTO + MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA ab Woche 16 bis Woche 40: MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA c- bis Woche 16: INH + PTO + BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA ab Woche 16 bis Woche 40: BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA d- bis Woche 8: KM + INH + BDQ + LFX + CFZ + PZA, ab Woche 8 bis Woche 28: BDQ + LFX + CFZ + PZA

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TB-PRACTECAL	Nein	Nein	Abgeschlossen	108 Wochen	<u>Interventionsarm</u> BPaLM – BDQ + Pa + L + MFX BPaLC – BDQ + Pa + L + C BPaL – BDQ + Pa + L <u>Vergleichsarm</u> Lokal verwendete SoC, die der WHO Empfehlung für RR-TB Therapie ähnelt
NExT	Nein	Nein	Abgeschlossen	24 Monate	<u>Interventionsarm</u> BDQ + L + LFX + PZA + TRD / ETO / INH <u>Vergleichsarm</u> Dezember 2014 – September 2016 – KM + MFX + C + PZA + TRD / ETO / INH Dezember 2016 – September 2018 – KM + MFX / LFX + C + PZA + EMB + TRD / ETO / INH
DELIBERATE	Nein	Nein	Abgeschlossen	128 Wochen	BDQ + BR DLM + BR BDQ + DLM + BR
ZeNix	Nein	Nein	Abgeschlossen	26 Wochen	L + Pa + BDQ jeweils in 4 Armen mit unterschiedlicher Dosierung und Länge von L
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); C: Clofazimin; CFZ: Ciprofloxacin; DLM: Delamanid; EMB: Ethambutol; ETO: Ethionamid; INH: Isoniazid; KM: Kanamycin; L: Linelozid; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose MFX: Moxifloxacin; Pa: Pretomanid; PTO: Protionamid; PZA: Pyrazinamid; RR-TB: Rifampicin-Resistente Tuberkulose; SoC: Standard of Care; TRD: Terizidon; WHO: Weltgesundheitsorganisation					

Für die Studien TMC207-C208 (im Folgenden C208) und C210 war Janssen-Cilag der Sponsor. Bei der Studie STREAM STAGE 2 wurde der Sponsor Vital Strategies finanziell unterstützt sowie beim Verfassen des klinischen Studienberichts und durch Bereitstellen der Studienmedikation Bedaquilin. Auch bei den Studien TB-PRACTECAL, NExT,

DELIBERATE und ZeNix hat Janssen-Cilag durch Bereitstellen der Studienmedikation Bedaquilin unterstützt. Für die ergänzende supportive Evidenz liegen trotz der Unterstützung lediglich die aggregierten Daten aus den Publikationen zur Verfügung.

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

Die Tabelle 4-4 entspricht dem Stand vom 22.05.2023.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

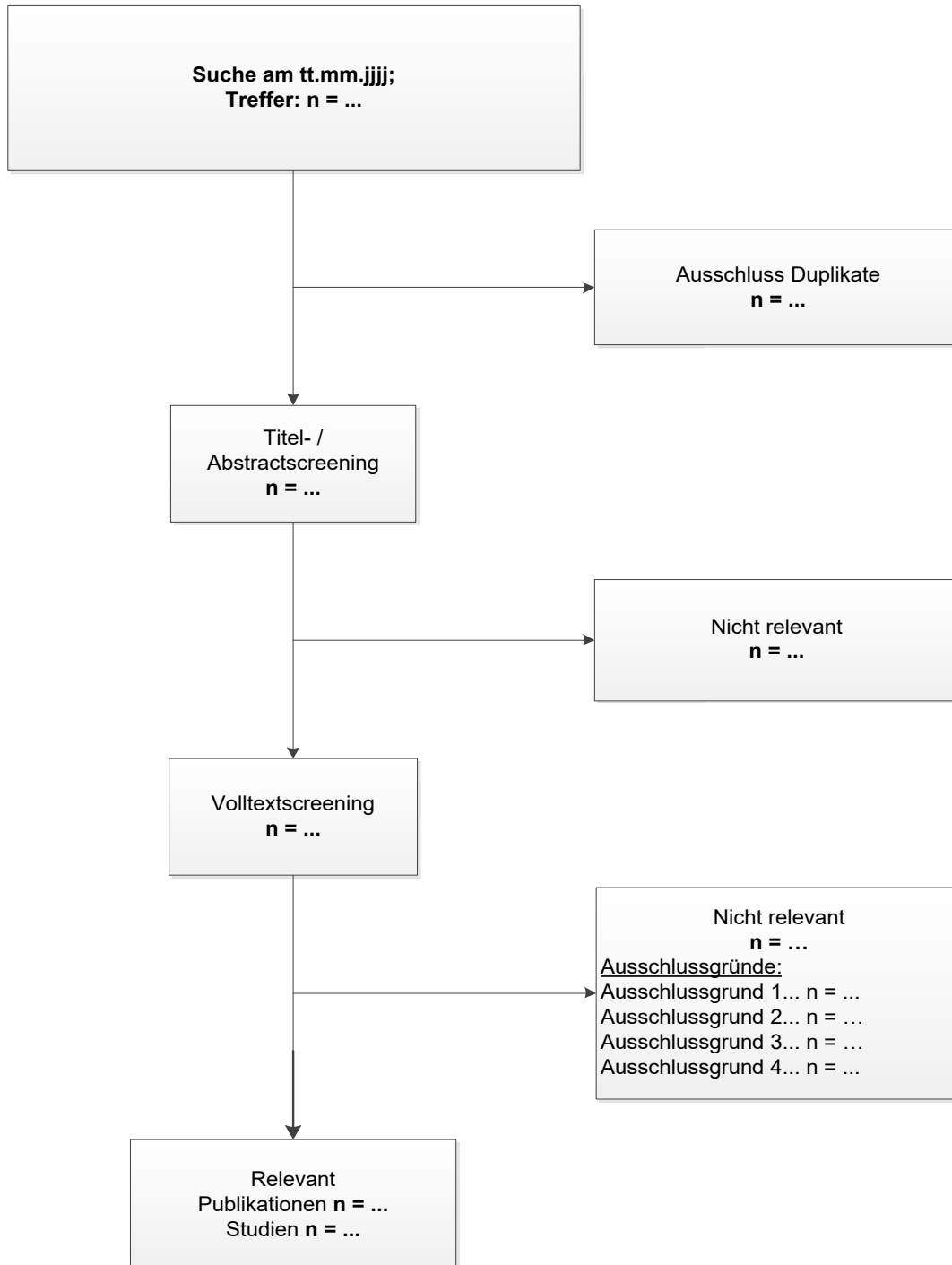


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

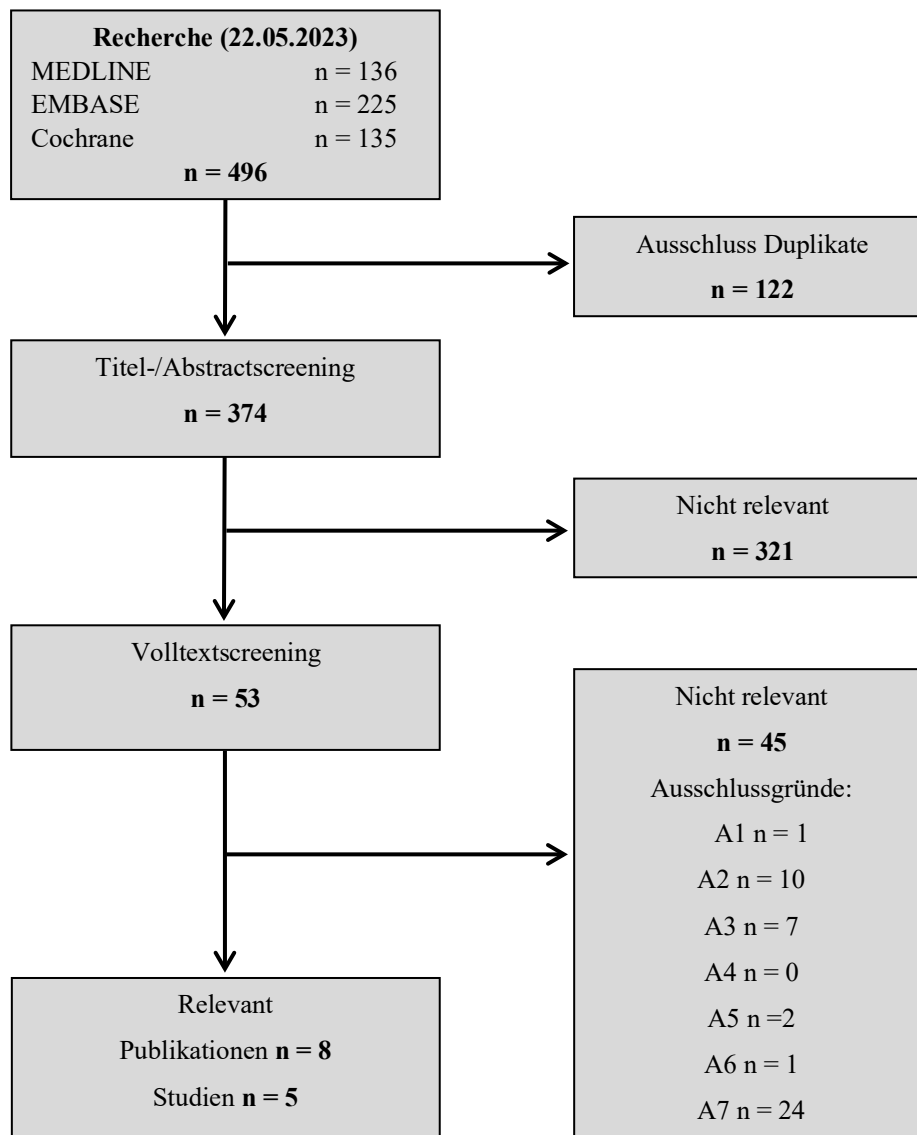


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Durch die bibliographische Literaturrecherche werden eine Vollpublikation von Diacon et al. (15) sowie zwei Studienregistereinträge mit Ergebnissen (27, 28) identifiziert, die die Ergebnisse der Studie C208 (NCT00449644) wiedergeben. Weiterhin wird identifiziert eine Vollpublikation von Goodall et al. (16), die die Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2 wiedergibt, eine Vollpublikation von Esmail et al. (2), die die Ergebnisse der Studie NEXt wiedergibt, eine Vollpublikation von Nyang'wa et al. (4), die die Ergebnisse der Studie TB-PRACTECAL wiedergibt und eine Vollpublikation von Dooley et al. (3) sowie ein Studienregistereintrag mit Ergebnissen (29), die die Ergebnisse der Studie DELIBERATE wiedergeben.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TMC207- C208	Clinicaltrials.gov NCT00449644 (30) EudraCT 2007-004462-40 (31) WHO-ICTRP CTRI/2012/03/002513 (32) NCT00449644 (33) PER-010-08 (34)	ja	ja	abgeschlossen
STREAM STAGE 2	Clinicaltrials.gov NCT02409290 (35) WHO-ICTRP CTRI/2017/09/009693 (36) NCT02409290 (37)	ja	ja	abgeschlossen
NExT	Clinicaltrials.gov NCT02454205 (38) WHO-ICTRP NCT02454205 (39)	ja	ja	abgeschlossen
TB-PRACTECAL	Clinicaltrials.gov NCT02589782 (40) WHO-ICTRP NCT02589782 (41)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien- registers/ der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DELIBERATE	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT02583048 (42) <u>WHO-ICTRP</u> NCT02583048 (43) PER-016-16 (44) (44)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-6 entspricht dem Stand vom 22.05.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
C208	<u>Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-433)</u> Dossier, Modul 4 (12) Nutzenbewertung (14) Beschlusstext (13) Tragende Gründe zum Beschluss (1)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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

Die Suche wurde am 22.05.2023 auf der Website des G-BA durchgeführt. Es wurde eine relevante Quelle identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Bei der Studie C208 handelt es sich um die einzige Studie die fachinformationskonform ist und bei der der Studienbericht vorliegt sowie die Auswertung der Individualdaten möglich ist. Daher wird für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die C208 herangezogen. Die Studie STREAM STAGE II wird aufgrund der nicht fachinformationskonformen Dauer der Therapie nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie STREAM STAGE II wird als für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet und für diese Fragestellung dargestellt. Die weiteren Studien werden ergänzend herangezogen.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Verblindet, placebokontrolliert mit Sockeltherapie						
C208*	ja	ja	nein	ja (45)	ja (30-34)	ja (1, 12-15, 27, 28)
Offen, aktivkontrolliert						
STREAM STAGE 2	nein	nein	ja	ja (22)	ja (35-37)	ja (16)
NExT	nein	nein	ja	nein	ja (38, 39)	ja (2)
TB-PRACTECAL	nein	nein	ja	nein	ja (40, 41)	ja (4)
DELIBERATE	nein	nein	ja	nein	ja (42-44)	ja (3, 29)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>*= Die Studie C208 besteht aus zwei unabhängigen Teilstudien (Stage 1 und Stage 2). Die erste Teilstudie deckt nicht das Anwendungsgebiet von Bedaquilin ab (Behandlung nur 8 Wochen anstatt 24 Wochen), daher wird im Folgenden nur die zweite Teilstudie (Stage 2) als C208 abgekürzt und beschrieben.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
STREAM STAGE 2	RCT, nicht verblindet (Open-Label), vierarmig (1:2:2:2)	Sirturo wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-Tb)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.	<p><u>Studienarm A (n= 32)</u> 20 Monate MDR-TB Behandlungsregime, von der WHO 2011-2018 empfohlen Es wurden keine weiteren Patienten mit Protokoll Version 8.0 eingeschlossen</p> <p><u>Studienarm B (n= 202)</u> Moxifloxacin (oder Levofloxacin ab Studienprotokoll Version 8.0), Clofazimin, Ethambutol und Pyrazinamid Woche: 1-40 Tägliche Einnahme Dosierung abhängig von Gewicht</p> <p>Kanamycin (oder Amikacin je nach nationalem TB-Programm ab Studienprotokoll Version 8.0), Isoniazid und Prothionamid</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> Screening und Randomisierung vor der Behandlungsphase.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Die Behandlungsphase ist in die intensive Phase (Woche 1-16) und die Kontinuitätsphase (Woche 16-40) unterteilt</p> <p><u>Follow-Up Phase:</u> Die Follow-Up Phase geht bis Woche 132</p>	Äthiopien, Georgien, Indien, Moldawien, Mongolei, Südafrika, Uganda Start April 2016 - abgeschlossen	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Vorteilhafter Zustand in Woche 132 Zeit bis zu unvorteilhaftem Zustand Wahrscheinliches oder sicheres Versagen oder Wiederauftreten Konversion der Sputumkultur Häufigkeit entwickelter Resistenz gegen Fluoroquinolon, Aminoglykosid, Bedaquilin, Clofazimin oder Pyrazinamid</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Woche: 1-16 Tägliche Einnahme außer Kanamycin bzw. Amikacin (Täglich in Woche 1-12, 3 mal wöchentlich ab Woche 12)			
			<u>Studienarm C (n=211)</u> Bedaquilin, Clofazimin, Ethambutol, Levofloxacin, und Pyrazinamid Woche: 1-40 Tägliche Einnahme, außer Bedaquilin (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) Dosierung abhängig von Gewicht			
			Isoniazid und Prothionamid Woche: 1-16 Tägliche Einnahme Dosierung abhängig von Gewicht			
			<u>Studienarm D (n=143)</u>			

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			<p>Bedaquilin, Clofazimin, Ethambutol, Levofloxacin, und Pyrazinamid</p> <p>Woche: 1-28</p> <p>Tägliche Einnahme, außer Bedaquilin (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3)</p> <p>Dosierung abhängig von Gewicht</p> <p>Kanamycin und Isoniazid</p> <p>Woche: 1-8</p> <p>Tägliche Einnahme, außer Isoniazid (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3)</p> <p>Dosierung abhängig von Gewicht</p>				

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C208	Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase 2	Erwachsene mit pulmonaler MDR-TB	Arm 1: BDQ/BR (n= 79) Arm 2: Placebo/BR (n= 81)	<u>Studiendauer</u> insgesamt: Bis zu 120 Wochen <u>Screening:</u> 1 Woche und anschließend 1 Woche Auswaschphase der bestehenden TB-Medikamente, um Arzneimittel Interaktionen zu vermeiden) <u>Intensive Phase</u> 24 Wochen intensive Behandlungsphase mit Bedaquilin/BR oder Placebo/BR <u>Behandlungsphase mit BR:</u> Fortführung der BR bis zu 96 Wochen Behandlungsfreie Phase: Follow-up bis zu 120 Wochen	Asien, Osteuropa, Südafrika, Südamerika April 2008 – Oktober 2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 (engl. time to sputum culture conversion) <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Mortalität/ Gesamtüberleben Heilung Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf (Woche 72, Woche 120) SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE \geq Grad 3; SMQ (Akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse / Myopathie, Schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT Verlängerung, Lebererkrankungen)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TB- PRACTECAL	RCT, nicht verblindet (Open-Label), vierarmig	Patienten ab 15 Jahren mit einer Rifampicin-resistenten Tuberkulose Patienten wurden unabhängig ihrer Resistenz gegen Isoniazid oder Fluoroquinolone, ihrem HIV-Status oder Viruslast eingeschlossen.	<u>Kontrollarm</u> Lokal verwendete SoC, die der WHO-Empfehlung für RR-TB Therapie ähnelt Es wird zwischen längeren Therapieregimen und kürzeren standardisierten Regimen unterschieden. <u>Interventionsarme:</u> BPaLM – BDQ + Pa + L + MFX für 24 Wochen BPaLC – BDQ + Pa + L + C für 24 Wochen BPaL – BDQ + Pa + L für 24 Wochen	Die Studiendauer ist insgesamt 108 Wochen und ist unterteilt in Woche 1-8 (Screening und Start), Woche 9-24 (Behandlung) und Woche 25-108 (Behandlung und Follow-Up). Die genaue Länge der jeweiligen Phasen ist abhängig vom Studienarm.	Belarus, Südafrika, Usbekistan Der erste Patient wurde im Januar 2017 randomisiert. Der letzte Patient wurde im März 2021 randomisiert.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Kulturkonversion Zeit bis zu unvorteilhaftem Behandlungsergebnis Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 108 Rückfall Sicherheitsendpunkte
NExT	RCT, nicht verblindet (Open-Label), zweiarig	Erwachsene Patienten mit einer RR- oder MDR-TB wurden eingeschlossen. Pre-XDR und XDR-Patienten wurden ausgeschlossen.	<u>Interventionsarm:</u> drei Medikamente aus WHO Gruppe A und zwei Medikamente aus Gruppe B oder C Bedaquilin + Linezolid + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon oder Ethionamid oder hochdosiertes Isoniazid für 6-9 Monate	Die Studiendauer ist insgesamt 24 Monate. Je nach Länge der Intervention wurden die Patienten für 15-18 Monate, bzw. 6-15 Monate weiter beobachtet.	5 Zentren in Südafrika Studienstart war 12.11.2015 und Studienende am 30.8.2021. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, als die Bedaquilin-basierte Therapie in Südafrika zur	<u>Primärer Endpunkt:</u> Vorteilhaftes Behandlungsergebnis <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zu einem vorteilhaften Behandlungsergebnis (verschiedene Zeitpunkte)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p><u>Kontrollarm:</u> Lokal verwendete SoC basierend auf nationalen TB-Leitlinien (orientiert an WHO-Empfehlungen) 12/2014 – 09/2016: Kanamycin (6 Monate) + Moxifloxacin + Clofazimin + Pyrazinamide + Ethionamid oder Terizidon oder hochdosiertes Isoniazid (abhängig von der vorhandenen Isoniazid-Mutation) für 9-12 Monate 12/2016 – 09/2018 (entsprechend der geänderten WHO-Empfehlung): Kanamycin (6 Monate) + Moxifloxacin oder Levofloxacin + Clofazimin + Pyrazinamid + Ethambutol + Ethionamid oder Terizidon oder</p>		<p>Standardbehandlung für MDR- und RR-TB wurde, und somit die vorliegende Randomisierung aus ethischen Gründen nicht mehr möglich war.</p>	<p>Rückfälle Kulturkonversion Patientenzentrierte Ergebnisse Gesamtmortalität Sicherheitsendpunkte</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			hochdosiertes Isoniazid für 9-11 Monate			
DELIBERAT E	RCT, nicht verblindet (Open-Label), dreiarzig	Erwachsene Patienten mit einer RR- oder MDR-TB wurden eingeschlossen.	<p><u>Studienarme:</u></p> <p>Arm 1: Sockeltherapie + BDQ (24 Wochen)</p> <p>Arm 2: Sockeltherapie + DLM (24 Wochen)</p> <p>Arm 3: Sockeltherapie + BDQ und DLM (24 Wochen)</p> <p>Die Sockeltherapie besteht aus einem, je nach Land verfügbaren, Standardregime. Die Medikamente enthalten je nach Resistenzen bspw. Ethambutol, Ethionamid, Pyrazinamid, Moxifloxacin, Terizidon oder Kanamycin.</p>	Die Studiendauer ist insgesamt 128 Wochen. Die Patienten erhalten für 24 Wochen Bedaquilin und/oder Delamanaid und werden weitere 104 Wochen im Follow-Up beobachtet. Studienvisiten sind ab Woche 36 vierteljährig.	Südafrika, Peru 15.08.2016 - 04.02.2021.	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Gemittelte QTc-Verlängerung</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil der Patienten mit QTcF >500ms Anteil der Patienten mit QTcF Änderung von >60ms QTcF Veränderung zu Woche 28 Anteil der Patienten mit QTcF <480 und <=500ms, sowie QTcF Verlängerung von >30 und <=60ms Vergleich der Pharmakokinetik Sicherheitsendpunkte Weitere explorative Endpunkte (z.B. Anteil der Patienten mit positivem Sputum-</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Kulturnachweis nach 2 bzw. 6 Monaten)
Abkürzungen: BPaL: Bedaquilin, Pretomanid, und Linezolid; BPaLC: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Clofazimin; BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; BDQ: Bedaquilin; C: Clofazimin; DLM: Delamanid; HIV: Human Immunodeficiency Virus; L: Linezolid; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFx: Moxifloxacin; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; Pa: Pretomanid; Pre-XDR-TB: Prä-extensive resistente Tuberkulose; QTcF: Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall; RCT: Randomized Controlled Trial; RR-TB: Rifampicin-Resistente Tuberkulose; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; WHO: World Health Organization; XDR-TB: Extensively drug-resistant Tuberculosis						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm A	Studienarm B	Studienarm C	Studienarm D
STREAM STAGE 2	Langzeitregime (Arm A)	Kontrollregime (Arm B)	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	BDQ-haltiges Regime (Arm D)
	20 Monate MDR-TB Behandlungsregime, von der WHO 2011-2018 empfohlen	Moxifloxacin (oder Levofloxacin ab Studienprotokoll Version 8.0), Clofazimine, Ethambutol und Pyrazinamid Woche: 1-40 Tägliche Einnahme Dosierung abhängig von Gewicht	Bedaquilin, Clofazimine, Ethambutol, Levofloxacin, und Pyrazinamid Woche: 1-40 Tägliche Einnahme, außer Bedaquilin (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) Dosierung abhängig von Gewicht	Bedaquilin, Clofazimine, Ethambutol, Levofloxacin, und Pyrazinamid Woche: 1-28 Tägliche Einnahme, außer Bedaquilin (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) Dosierung abhängig von Gewicht
		Kanamycin (oder Amikacin je nach nationalem TB Programm ab Studienprotokoll Version 8.0), Isoniazid und Prothionamid Woche: 1-16 Tägliche Einnahme außer Kanamycin bzw. Amikacin (Täglich in Woche 1-12, 3 mal wöchentlich ab Woche 12)	Isoniazid und Prothionamid Woche: 1-16 Tägliche Einnahme Dosierung abhängig von Gewicht	Kanamycin und Isoniazid Woche: 1-8 Tägliche Einnahme, außer Isoniazid (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) Dosierung abhängig von Gewicht
C208	BDQ/BR	Placebo/BR		
	2 Wochen tgl. 400 mg BDQ/BR, (gemäß FI (2)) + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg BDQ/BR, (gemäß FI (2)) + 96 Wochen Fortführung der Behandlung mit BR	2 Wochen tgl. 400 mg Placebo/BR + 22 Wochen 3x wöchentlich 200 mg Placebo/BR + 96 Wochen Fortführung der Behandlung mit BR		
TB- PRACTECAL	SoC	BPaLM	BPaLC	BPaL
	Lokal verwendete SoC, die der WHO-Empfehlung für RR-TB Therapie ähnelt	Bedaquilin, Pretomanid, Lineozid und	Bedaquilin, Pretomanid, Lineozid und	Bedaquilin, Pretomanid und Lineozid jeweils für 24 Wochen

Studie	Studienarm A	Studienarm B	Studienarm C	Studienarm D
	Es wird zwischen längeren Therapieregimen und kürzeren standardisierten Regimen unterschieden.	Moxifloxacin jeweils für 24 Wochen	Clofazimin jeweils für 24 Wochen	
NExT	SoC drei Medikamente aus WHO Gruppe A und zwei Medikamente aus Gruppe B oder C Bedaquilin + Linezolid + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon oder Ethionamid oder hochdosiertes Isoniazid für 6-9 Monate	BDQ/LZD Lokal verwendete SoC basierend auf nationalen TB-Leitlinien (orientiert an WHO-Empfehlungen) 12/2014 – 09/2016: Kanamycin (6 Monate) + Moxifloxacin + Clofazimin + Pyrazinamide + Ethionamid oder Terizidon oder hochdosiertes Isoniazid (abhängig von der vorhandenen Isoniazid-Mutation) für 9-12 Monate 12/2016 – 09/2018 (entsprechend der geänderten WHO-Empfehlung): Kanamycin (6 Monate) + Moxifloxacin oder Levofloxacin + Clofazimin + Pyrazinamid + Ethambutol + Ethionamid oder Terizidon oder hochdosiertes Isoniazid für 9-11 Monate		
DELIBERATE	BDQ-Arm Sockeltherapie + BDQ (24 Wochen)	DLM-Arm Sockeltherapie + DLM (24 Wochen)	BDQ+DLM-ARM Sockeltherapie + BDQ und DLM (24 Wochen)	
Abkürzungen: BPaL: Bedaquilin, Pretomanid, und Linezolid; BPaLC: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Clofazimin; BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; BDQ: Bedaquilin; C: Clofazimin; DLM: Delamanid; FI: Arzneimittel-Fachinformation; L: Linezolid; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; mg: Milligramm;				

Studie	Studienarm A	Studienarm B	Studienarm C	Studienarm D
Pa: Pretomanid; RR-TB: Rifampicin-Resistente Tuberkulose; SoC: Standard of Care; TB: Tuberkulose; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation MDR-TB – RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	150	141	291
< 25 Jahre	29 (19,3%)	35 (24,8%)	64 (22%)
Zwischen 25 und 45 Jahre	89 (59,3%)	76 (53,9%)	165 (56,7%)
>=45	32 (21,3%)	30 (21,3%)	62 (21,3%)
Alter zur Baseline			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	34,61 (10,855)	34,58 (11,854)	34,6 (11,33)
Median	32,1	32,7	32,5
Spanne	(16; 64,7)	(17,8; 64,2)	(16; 64,7)
Geschlecht			
N	150	141	291
Männlich	93 (62%)	86 (61%)	179 (61,5%)
Weiblich	57 (38%)	55 (39%)	112 (38,5%)
Größe zur Baseline			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	165,46 (8,971)	166,12 (10,008)	165,78 (9,477)
Median	165,0	165,0	165,0
Spanne	(132; 186)	(148; 202)	(132; 202)

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

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
Gewicht			
N	150	141	291
<33kg	2 (1,3%)	1 (0,7%)	3 (1%)
33-50kg	70 (46,7%)	53 (37,6%)	123 (42,3%)
>=50kg	78 (52%)	87 (61,7%)	165 (56,7%)
Gewicht zur Baseline			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	53,43 (10,917)	55,13 (11,871)	54,26 (11,401)
Median	51,0	54,0	53,0
Spanne	(30,7; 91,4)	(32; 108,7)	(30,7; 108,7)
Body Mass Index (BMI) bei Studienbeginn			
N	150	141	291
<16,0 kg/m ²	22 (14,7%)	16 (11,3%)	38 (13,1%)
16,0-18,4 kg/m ²	44 (29,3%)	42 (29,8%)	86 (29,6%)
18,5-24,9 kg/m ²	73 (48,7%)	70 (49,6%)	143 (49,1%)
>25 kg/m ²	11 (7,3%)	13 (9,2%)	24 (8,2%)
BMI (kg/m²)			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	19,48 (3,585)	19,96 (3,897)	19,71 (3,74)
Median	19,1	19,3	19,2
Spanne	(12; 36,6)	(12,7; 34,7)	(12; 36,6)
Ethnizität			
N	150	141	291
Asiatisch	79 (52,7%)	71 (50,4%)	150 (51,5%)

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

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
Schwarz oder Afroamerikaner	49 (32,7%)	48 (34%)	97 (33,3%)
Weiß	22 (14,7%)	22 (15,6%)	44 (15,1%)
Land			
N	150	141	291
Äthiopien	20 (13,3%)	20 (14,2%)	40 (13,7%)
Georgien	9 (6%)	10 (7,1%)	19 (6,5%)
Indien	38 (25,3%)	31 (22%)	69 (23,7%)
Moldau	13 (8,7%)	12 (8,5%)	25 (8,6%)
Mongolei	41 (27,3%)	40 (28,4%)	81 (27,8%)
Südafrika	13 (8,7%)	17 (12,1%)	30 (10,3%)
Uganda	16 (10,7%)	11 (7,8%)	27 (9,3%)
Rauchhistorie			
N	150	141	291
Gegenwärtig	37 (24,7%)	28 (19,9%)	65 (22,3%)
Ehemalig	16 (10,7%)	21 (14,9%)	37 (12,7%)
Nie	97 (64,7%)	92 (65,2%)	189 (64,9%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Albumin			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	38,22 (5,31)	39,29 (4,926)	38,74 (5,147)
Median	39,0	39,0	39,0
Spanne	(20; 49)	(22; 49)	(20; 49)
Albuminwert zu Baseline			
N	150	141	291

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

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
Grad 0	116 (77,3%)	121 (85,8%)	237 (81,4%)
Grad 1	26 (17,3%)	16 (11,3%)	42 (14,4%)
Grad 2	8 (5,3%)	4 (2,8%)	12 (4,1%)
AFB Score zur Baseline			
N	150	141	291
Negativ oder kein Nachweis von AFB	2 (1,3%)	4 (2,8%)	6 (2,1%)
Spärlicher Nachweis	34 (22,7%)	38 (27%)	72 (24,7%)
1+	52 (34,7%)	30 (21,3%)	82 (28,2%)
2+	36 (24%)	45 (31,9%)	81 (27,8%)
3+	26 (17,3%)	24 (17%)	50 (17,2%)
Alanin-Aminotransferase			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	22,19 (22,895)	24,76 (28,435)	23,44 (25,716)
Median	15,5	16,0	16,0
Spanne	(3; 226)	(5; 284)	(3; 284)
Alkalische Phosphatase			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	102 (51,291)	97,07 (33,593)	99,61 (43,618)
Median	89,5	89,0	89,0
Spanne	(27; 414)	(42; 285)	(27; 414)
Anzahl der aktiven Medikamente im Therapieschema			
N	150	141	291
2	1 (0,7%)	0	1 (0,3%)
3	20 (13,3%)	24 (17%)	44 (15,1%)

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

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
4	46 (30,7%)	45 (31,9%)	91 (31,3%)
5	35 (23,3%)	35 (24,8%)	70 (24,1%)
6	44 (29,3%)	35 (24,8%)	79 (27,1%)
7	4 (2,7%)	2 (1,4%)	6 (2,1%)
Aspartat-Aminotransferase			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	25,42 (18,033)	27,46 (23,726)	26,41 (20,973)
Median	20,0	21,0	20,0
Spanne	(8; 165)	(8; 243)	(8; 243)
Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis			
N	150	141	291
MDR-TB	150 (100%)	141 (100%)	291 (100%)
CFU Zahl zur Baseline			
N	150	141	291
0	11 (7,3%)	6 (4,3%)	17 (5,8%)
0+ (1-49 Kolonien)	53 (35,3%)	62 (44%)	115 (39,5%)
1+ (50-99 Kolonien)	38 (25,3%)	18 (12,8%)	56 (19,2%)
2+ (100-200 Kolonien)	40 (26,7%)	41 (29,1%)	81 (27,8%)
3+(>200)	8 (5,3%)	14 (9,9%)	22 (7,6%)
Hepatitis Ko Infektion zur Baseline			
N	122	124	246
Ja	43 (35,2%)	52 (41,9%)	95 (38,6%)
Nein	79 (64,8%)	72 (58,1%)	151 (61,4%)
HIV-Status zur Randomisierung			

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

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
N	150	141	291
Negativer HIV Status	133 (88,7%)	126 (89,4%)	259 (89%)
Positiver HIV Status und CD4 < 350 Zellen/mm ³	11 (7,3%)	7 (5%)	18 (6,2%)
Positiver HIV Status und CD4 > 350 Zellen/mm ³	6 (4%)	8 (5,7%)	14 (4,8%)
HIV Viruslast			
N	11	7	18
Mittelwert (SD)	219.107,09 (424.706,103)	39.191,14 (80.794,473)	149.139,78 (341.397,63)
Median	14.418,0	2.958,0	8.688,0
Spanne	(39; 1.307.226)	(39; 219.901)	(39; 1.307.226)
Kavernen zur Baseline			
N	139	133	272
Keine	38 (27,3%)	36 (27,1%)	74 (27,2%)
Eine	18 (12,9%)	32 (24,1%)	50 (18,4%)
Mehrere	83 (59,7%)	65 (48,9%)	148 (54,4%)
Kreatinin-Clearance			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	1,82 (0,466)	1,82 (0,503)	1,82 (0,483)
Median	1,8	1,8	1,8
Spanne	(0,9; 3,8)	(0,7; 4)	(0,7; 4)
Kulturstatus zur Baseline			
N	150	141	291
Negativ	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,3%)
Positiv	149 (99,3%)	141 (100%)	290 (99,7%)

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
Laktatdehydrogenase			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	187,45 (60,152)	184,55 (46,165)	186,04 (53,759)
Median	174,5	177,0	177,0
Spanne	(88; 576)	(84; 400)	(84; 576)
Leukozyten			
N	143	135	278
Mittelwert (SD)	8,32 (2,889)	8,31 (2,913)	8,32 (2,896)
Median	7,8	8,0	7,9
Spanne	(2,5; 21,6)	(2,8; 18,5)	(2,5; 21,6)
Pankreatische Amylase			
N	150	141	291
Mittelwert (SD)	33,11 (14,231)	35,39 (16,443)	34,22 (15,358)
Median	31,0	31,0	31,0
Spanne	(9; 90)	(6; 108)	(6; 108)
Thrombozyten			
N	135	129	264
Mittelwert (SD)	405,15 (136,225)	393,22 (125,297)	399,32 (130,887)
Median	383,0	380,0	381,5
Spanne	(164; 801)	(148; 743)	(148; 801)
Virushepatitis zur Baseline			
N	150	141	291
Hepatitis B	39 (26%)	42 (29,8%)	81 (27,8%)

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

Analysepopulation/ Merkmal	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Gesamt
Hepatitis C	3 (2%)	4 (2,8%)	7 (2,4%)
Jegliche	1 (0,7%)	6 (4,3%)	7 (2,4%)
Keine	79 (52,7%)	72 (51,1%)	151 (51,9%)
Nicht berichtet	28 (18,7%)	17 (12,1%)	45 (15,5%)
Vorherige Behandlung mit Erstlinien- oder Zweitlinien-TB Medikamenten			
N	122	95	217
Nicht angewandt	5 (4,1%)	3 (3,2%)	8 (3,7%)
Nur Erstlinien-Medikamente	89 (73%)	65 (68,4%)	154 (71%)
Nur Zweitlinien-Medikamente	17 (13,9%)	17 (17,9%)	34 (15,7%)
Beides (Erst- und Zweitlinien-Medikamente)	11 (9%)	10 (10,5%)	21 (9,7%)
Abkürzungen: AFB: Acid-Fast Bacillus; BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); BMI: Body Mass Index; CD4: Cluster of Differentiation 4; CFU: Colony Forming Unit; HIV: Human Immunodeficiency Virus; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; mm ³ : Kubikmillimeter n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Mittelwert; SA: Standardabweichung; TB: Tuberkulose			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation ITT – RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation/ Merkmal	BDQ/BR	Placebo/BR	Gesamt
Demografische Charakteristika			
Alter			
Mittelwert (SD)	36,2 (13, 13)	35,8 (11,01)	36 (12,06)
Median	31,0	31,0	34
Geschlecht			
Weiblich	27 (34,2%)	32 (39,5%)	59 (36,9%)
Männlich	52 (65,8%)	49 (60,5%)	49 (60,5%)
Ethnizität			
Afrikaner	29 (36,7%)	27 (33,3%)	56 (35,0%)
Kaukasier	8 (10,1%)	12 (14,8%)	20 (12,5%)
Hispanoamerikaner	13 (16,5%)	15 (18,5%)	28 (17,5%)
Asiaten	9 (11,4%)	6 (7,4%)	15 (9,4%)
Andere	20 (25,3%)	21 (25,9%)	41 (25,6%)
Land			
Brasilien	4 (5,1%)	4 (4,9%)	8 (5,0%)
Indien	4 (5,1%)	1(1,2%)	5 (3,1%)
Litauen	5 (6,3%)	4 (4,9%)	9 (5,6%)
Peru	16 (20,3%)	17 (21,0%)	33 (20,6%)
Philippinen	1 (1,3%)	2 (2,5%)	3 (1,9%)
Russland	3 (3,8%)	7 (8,6%)	10 (6,3%)
Südafrika	43 (54,4%)	45 (55,6%)	88 (55,0%)
Thailand	3 (3,8%)	1 (1,2%)	4 (2,5%)

Analysepopulation/ Merkmal	BDQ/BR	Placebo/BR	Gesamt
Gepoolte Zentren			
Asien	8 (10,1)	4 (4,9)	12 (7,5)
Osteuropa	8 (10,1)	11 (13,6)	19 (11,9)
Südafrika gesamt	43 (54,4)	45 (55,6)	88 (55,0)
Südamerika	20 (25,3)	21 (25,9)	41 (25,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
HIV-Status			
Positiv	8 (10,1%)	16 (19,8%)	24 (15,0%)
Negativ	71 (89,9%)	65 (80,2%)	136 (85,0%)
Kavernen			
> 2 cm in beiden Lungen	13 (16,5%)	16 (19,8%)	29 (18,1%)
> 2 cm in einer Lunge	50 (63,3%)	49 (60,5%)	99 (61,9%)
Keine Kavernen oder < 2 cm	16 (20,3%)	16 (19,8%)	32 (20,0%)
Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis			
DS-TB	4 (5,1%)	4 (5,2%)	8 (5,1%)
MDR-TB	75 (94,9%)	73 (94,8%)	148 (94,9%)
MDR-TB ohne Pre-XDR und XDR-TB	40 (50,6%)	47 (61,0%)	87 (55,8%)
Pre-XDR-TB	16 (20,3%)	12 (15,6%)	28 (17,9%)
XDR-TB	3 (3,8%)	4 (5,2%)	7 (4,5%)
Vorherige Behandlung mit Erstlinien-TB Medikamenten			
nein	7 (8,9%)	11 (13,6%)	18 (11,3%)
ja	72 (91,9%)	70 (86,4%)	142 (88,8%)
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); cm: Zentimeter; DS-TB: Arzneimittelsensitive Tuberkulose; HIV: human immunodeficiency virus; ITT: Intention-to-Treat; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; Pre-XDR-TB: Prä-extensiv resistente Tuberkulose; SA: Standardabweichung; TB: Tuberkulose; XDR-TB: Extensiv resistente Tuberkulose			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation mITT^a - RCT TB-PRACTECAL

Analysepopulation/ Merkmal	SoC	BPaLM	Gesamt
Land			
Belarus	12 (18%)	10(16%)	22
Südafrika	18 (27%)	16 (26%)	34
Usbekistan	36 (55%)	36 (58%)	72
Alter			
Median (Spanne)	36 (19 – 71)	34 (18 – 61)	NA
BMI			
Median	19,2	19,8	NA
HIV-Status			
Positiv	15 (22,7%)	14 (23%)	29
Negativ	51 (77,3%)	48 (77%)	99
HIV-Viruslast			
Median	317	268	NA
Kulturstatus			
Positiv	50 (76%)	40 (65%)	90
Negativ	16 (24%)	22 (35%)	38
Kavernen			
Präsent	47 (71%)	33 (53%)	80
Nicht präsent	19 (29%)	29 (47%)	48
Fluoroquinolone-Resistenz			
Resistent	18 (28%)	17 (28%)	35
Nicht-resistent	47 (72%)	43 (72%)	90

QTcF Interval			
ms	398±18	396±18	NA
ALT Level			
Median	20	18	NA
a: mITT-Population mit mindestens 72 Wochen Follow-Up Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; HIV: human immunodeficiency virus; mITT: modifizierte Intention to Treat; ms: Millisekunden; QTcF: Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall; SoC: Standard of Care			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation mITT – der RCT NExT

Analysepopulation/ Merkmal	SoC (n = 44)	BDQ/LZD (n = 49)	Gesamt (n = 93)
Alter			
Median (IQR)	36 (29,0 – 46,5)	37 (31,0 – 43,0)	37 (30,0 – 44,0)
Gewicht (kg)			
Median (IQR)	53,7 (49,3 – 61,4)	55 (50,3 – 62,6)	54,8 (50,0 – 62,0)
35 – 50 kg, n (%)	13 (30%)	10 (20%)	23 (25%)
≥ 50 kg	31 (70,5%)	39 (79,6%)	70 (75,3%)
Geschlecht			
Männlich, n (%)	28 (64%)	34 (69%)	62 (67%)
Raucher			
n (%)	22 (50%)	24 (49%)	46 (49%)
TB-Vorgeschichte			
n (%)	23 (52%)	19 (39%)	42 (45%)
HIV- Infektion			
n (%)	24 (55%)	27 (55%)	51 (55%)

CD4 Zellen (Zellen/ml)			
Median (IQR)	128,5 (54,5 – 285,3)	163,0 (81,0 – 317,0)	158,0 (78,0 – 305,0)
Abstrich-Status positiv			
n/N (%)	27/43 (62,8%)	30/49 (61,2%)	57/92 (61,9%)
Zeit bis zu positivem Erregernachweis			
Median in Tagen (IQR)	12,0 (7,5 – 14,5)	10,0 (6,0 – 13,3)	11,0 (6,5 – 14,0)
Isoniazid-Resistenz			
n/N (%)	18/31 (58,9%)	31/41 (75,6)	49/76 (64,5%)
Kavernenerkrankung			
n/N (%)	22 (50%)	26 (53%)	48/93 (51,6%)
Bilateral Disease^a			
n/N (%)	28/35 (80%)	31/44 (70,5%)	84/93 (90%)
Ausmaß der Erkrankung auf dem Röntgenbild der Brust anhand des Zonal Punktesystems			
Zonal Punktesystem (Median Punktezahl)	6,25 (3,0)	6,00 (4,6)	6,00 (4,31)
a: Keine nähere Angabe über Definition von Bilateral Disease aus der verfügbaren Publikation zu entnehmen Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IQR: Interquartilsabstand; kg: Kilogramm; LZD: Linezolid; ml: Milliliter; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SoC: Standard of Care; TB: Tuberkulose			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation, Analysepopulation
Gesamtpopulation^a - RCT DELIBERATE

Analysepopulation/ Merkmal	BDQ-Arm	DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm
Alter			
Median (Spanne) ^b	34,5 (21, 48)	32 (19, 56)	34 (19, 49)
Geschlecht			
Männlich	22 (79%)	21 (75%)	20 (71%)
Weiblich	6 (21%)	7 (25%)	8 (29%)

Ethnizität			
Weiß	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Schwarz	16 (57%)	11 (39%)	11 (39%)
Mestize	1 (4%)	2 (7%)	3 (11%)
Farbig	11 (39%)	13 (46%)	14 (50%)
Weitere	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
HIV-Status			
Positiv	10 (36%)	11 (39%)	10 (36%)
Negativ	18 (64%)	17 (61%)	18 (64%)
HIV-Behandlungshistorie			
Nein	3 (30%)	4 (36%)	4 (40%)
Ja	7 (70%)	7 (64%)	6 (60%)
QTc			
Durchschnitt (Standardabweichung)	398 (24,2)	404 (19,4)	391 (14,4)
Median (Spanne) ^b	394 (370, 434)	406 (379, 429)	387 (374, 415)
Tage mit TB-Therapie behandelt vor Randomisierung			
Median (Spanne) ^b	26 (13,42)	31 (16, 49)	28 (16, 42)
Kurzzeit-Regime vor Randomisierung			
Ja	9 (32%)	6 (21%)	8 (29%)
Nein	19 (68%)	22 (79%)	20 (71%)
a: alle randomisierten Patienten (N=84)			
b: Die Spanne beinhaltet 10% - 90%			
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; DLM: Delamanid; HIV: Human Immunodeficiency Virus; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; TB: Tuberkulose			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Im nachfolgenden werden die Kapitel zu Studiendesign und Studienpopulation der folgenden Studien dargestellt: STREAM STAGE 2, C208, TB- PRACTECAL, NExT und DELIBERATE. Die Angaben zu den ergänzenden Studien sind limitiert auf die öffentlich zugänglichen Angaben der Publikationen.

4.3.1.2.1 Studiendesign

STREAM STAGE 2

Die Studie STREAM STAGE 2 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte offene Phase 3 Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüferärzte verblindet waren.

Die Randomisierung erfolgte über ein Web-basiertes Randomisierungssystem. Ein unabhängiger Statistiker bereitete für die Studienzentren eine Randomisierungsliste vor. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und auch eine verdeckte Gruppeneinteilung gewährleistet wurde.

C208

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

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Kavernen und Studienzentren. Die doppelblinde Phase der Studie bezieht sich auf die ersten 24 Wochen. Die Verblindung der Prüferärzte und Patienten bleibt weiterhin bestehen, um eine ergebnisunabhängige Erfassung der unerwünschten Ereignisse im weiteren Verlauf der Studie zu gewährleisten. Lediglich Patienten, welche zu Woche 24 nicht auf die Therapie angesprochen haben, werden auf Anfrage des Prüferarztes und in Absprache mit dem Hersteller vereinzelt entblindet, um festzustellen, ob sie in den Rollover-Arm wechseln können. Insgesamt werden drei Patienten entblindet, davon zwei Patienten aus dem Placebo-Arm und ein Patient aus dem Bedaquilin-Arm. Einer der beiden Patienten, der zuvor im Placebo-Arm randomisiert war, geht in Woche 48 in den Rollover-Arm über.

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

TB-PRACTECAL

Die Studie TB-PRACTECAL ist eine internationale, multizentrische, randomisierte offene Phase 3 Studie, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte verblindet waren.

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert über ein urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer). Die Randomisierungsliste wurde von einem Statistiker verwahrt.

NExT

Die Studie NExT ist eine nationale (Südafrika), multizentrische, randomisierte offene Phase II-III-Studie, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte verblindet waren.

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert per Blockrandomisierung und über einen Kurznachrichtendienst. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert.

DELIBERATE

Die Studie DELIBERATE ist eine internationale, multizentrische, randomisierte offene Phase 2 Studie, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte verblindet waren.

Die Randomisierung erfolgte nach HIV-Status stratifiziert über eine Computer-generierte Randomisierung.

4.3.1.2.1.2 Studienhistorie

Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die zulassungsbegründende fachinformationskonforme Studie C208 erneut herangezogen. Die Studie STREAM STAGE II wird aufgrund der nicht fachinformationskonformen Dauer der Therapie nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie STREAM STAGE II wird als für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet und für diese Fragestellung dargestellt. Die weiteren Studien werden ergänzend herangezogen.

STREAM STAGE 2

Ursprünglich war die doppelblinde Phase 3 Studie C210 als konfirmatorische Studie für Bedaquilin geplant und Bestandteil der Zulassungsaufgabe. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde die C210 abgebrochen, um stattdessen die bereits laufende Phase 3 Studie STREAM STAGE 2 zu unterstützen, deren Sponsor die Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen (engl. The International Union Against

Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) ist. Janssen unterstützt die Studie finanziell sowie durch die Distribution von Bedaquilin und Erstellen eines Clinical Study Reports (CSR).

Die Studie STREAM STAGE 2 ist im März 2016 gestartet und wurde im August 2022 beendet. Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt.

Die Studie besteht aus 2 Phasen. In der ersten Phase, der STREAM STAGE 1, wurde das von der WHO empfohlene 20-monatige Langzeitregime (Arm A) gegen ein Kontrollregime (Arm B) verglichen. Die zur Bewertung stehende Intervention Bedaquilin ist in diesen beiden Studienarmen der Phase 1 nicht enthalten. In der zweiten Phase STREAM STAGE 2 wurde die Studie um zwei Bedaquilin-haltige Behandlungsregime ergänzt, das orale BDQ-haltige Regime (Arm C) und das BDQ-haltige Regime (Arm D), um diese mit dem Kontrollregime (Arm B) zu vergleichen.

Mit Protokoll Amendment 8.0 vom 13.04.2018 wurden keine weiteren Patienten in die Studienarme des Langzeitregime (Arm A) und des BDQ-haltigen Regimes (Arm D) randomisiert. Aufgrund der sich ständig wandelnden TB-Therapielandschaft standen diese beiden Therapieregime nicht mehr im Fokus. Mit der im Jahr 2016 erfolgten Aktualisierung der WHO-Leitlinie wurde das Langzeitregime des Studienarms A aus den Empfehlungen der WHO gestrichen (22). Da Patienten in den Ländern der Studienzentren routinemäßig mit kürzeren Therapieregimen behandelt werden, wurde die Behandlung des Langzeitregimes (Arm A) als nicht mehr zielführend erachtet. Daher wurden keine weiteren Patienten in diesen Arm eingeschlossen. Aufgrund der Entwicklungen innerhalb der TB-Therapielandschaft wurde zusätzlich der Entschluss getroffen das orale BDQ-haltige Regime (Arm C) dem BDQ-haltigen Regime (Arm D) vorzuziehen. Diese Entscheidung basiert neben der langsamen Rekrutierung von Patienten in die Studie hauptsächlich auf der Administrationsart der Medikamente. Das BDQ-haltige Regime (Arm D) entsprach aufgrund des injizierbaren Medikamentes Kanamycin nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard. Behandelnde Ärzte, im globalen wie auch deutschen Versorgungskontext, priorisieren zu diesem Zeitpunkt die rein orale Therapie der TB (46).

Aufgrund der benannten Gründe – Administrationsart, zeitlich nicht mehr relevante WHO-Empfehlung und Randomisierungsstopp des Langzeitregime (Arm A) und des BDQ-haltigen Regime (Arm D) – wird für die Nutzenbewertung der Fokus auf den Vergleich zwischen dem Kontrollregime (Arm B) und dem oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) gelegt. Ergebnisse und nähere Informationen über das Langzeitregime (Arm A) und das BDQ-haltige Regime (Arm D) sind dem Anhang, sowie dem CSR zu entnehmen (22).

C208

Die Studie C208 besteht aus zwei unabhängigen Teilstudien (Stage 1 und Stage 2). Die erste Teilstudie (Stage 1) untersucht die Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin in einem Zeitraum von acht Wochen bei Patienten mit einer MDR-TB. Dieser Behandlungszeitraum entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin, das eine Behandlung von MDR-TB-

Patienten für 24 Wochen vorsieht. Daher wird im Folgenden nur die zweite Teilstudie (Stage 2) als C208 abgekürzt und beschrieben.

Der erste Patient wurde am 23. April 2008 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patientenkontakt für die finale Analyse war am 31. Januar 2012. Für die Analyse des Gesamtüberlebens werden Daten aus dem Addendum zur finalen Analyse (bis zu Woche 120) mit dem Cut-Off-Datum 16. Oktober 2012 herangezogen.

TB-PRACTECAL

Die Studie besteht aus 2 Phasen. Das primäre Ziel der 1. Phase bestand darin Bedaquilin- und Pretomanid-haltige Therapieregime für weitere Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Untersuchungen zu identifizieren. Der erste Patient wurde im Januar 2017 randomisiert. Zum Ende von Phase 1 im August 2019 wurden 240 Patienten rekrutiert und alle 3 Bedaquilin- und Pretomanid-haltigen Studienarme wurden für Phase 2 weitergeführt.

Zunächst wurde in alle Arme weiter rekrutiert, bis das Scientific Advisory Committee (SAC) aufgrund der Ergebnisse und Rekrutierungsstatus zuerst das BPaL Regime und folgend das BPaLC Regime aus dem Fokus genommen und das BPaLM Regime als Haupt-Investigationsarm bestimmt hat.

Der letzte Patient wurde im März 2021 randomisiert. Die dargestellten Daten beziehen sich auf alle Patienten, die zum finalen Datenschnitt bis Woche 72 beobachtet wurden.

NExT

Die 2015 gestartete Studie NExT zielt darauf ab, die Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei gleichzeitiger Verringerung der Toxizität und Verkürzung der Behandlungsdauer bei der Behandlung einer multiresistenten / Rifampicin-resistenten Tuberkulose zu untersuchen.

Am 30. August 2021 wurde die Studie beendet. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt.

DELIBERATE

Die RCT DELIBERATE startete 2016 um die Arzneimittel Bedaquilin und Delamanid mit neuartigem Wirkmechanismus auf ihre Sicherheit, insbesondere auf ihren Einfluss auf die QTc zu untersuchen.

Die Studie wurde im Februar 2021 beendet. Die Patienten wurden für 128 Wochen beobachtet. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den finalen Datenschnitt.

4.3.1.2.1.3 Studienpopulation

STREAM STAGE 2

Es wurden Patienten ab 15 Jahren mit einer mindestens RR-TB, ohne Resistenz gegenüber Fluorchinolone oder Aminoglykoside eingeschlossen (Alter <18: n=3 in ITT). Die Patienten

wurden mittels der Ergebnisse eines Acid-Fast Bacillus (AFB) oder eines GeneXpert Tests beim Screening oder vier Wochen vor dem Screening diagnostiziert.

Von den insgesamt N=588 randomisierten Studienteilnehmern erhielten alle 588 Patienten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. Hiervon wurden im Kontrollregime (Arm B) 141 und im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) 150 zusätzlich positiv auf eine Isoniazid-Resistenz getestet und stellen somit die MDR-TB Population dar.

C208

Alle Studienteilnehmer sind erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer pulmonalen MDR-TB (mit bestätigter Resistenz gegenüber den beiden Antituberkulotika: Rifampicin und Isoniazid).

Von den insgesamt N=161 randomisierten Studienteilnehmer haben 160 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und wurden in die ITT-Population eingeschlossen. Der Anteil der Patienten in der ITT-Population, die eine arzneimittelsensitive TB (engl. drug sensitive tuberculosis, DS-TB) haben und somit nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin entsprechen (4/79 Patienten im Bedaquilin-Arm und 4/81 Patienten im Placebo-Arm), ist gering. Daher wird die Herangehensweise, das ITT-Kollektiv ohne weiteren Zuschnitt für alle Analysen heranzuziehen, als geeignet erachtet.

TB-PRACTECAL

Es wurden Patienten ab 15 Jahren mit einer RR-TB eingeschlossen, unabhängig ihrer Resistenz gegen Isoniazid oder Fluoroquinolone, ihrem HIV-Status oder Viruslast. Eine separate Auswertung der MDR-TB Patienten ist auf Basis der publizierten Daten nicht möglich.

Von den insgesamt N=552 randomisierten Studienteilnehmern wurden 287 Patienten in die Gesamtpopulation eingeschlossen, die für mindestens 72 Wochen Follow-Up beobachtet wurden. Hiervon wurden in den Kontrollarm 66 Patienten und in den BPaLM-Arm 62 Patienten innerhalb der mITT-Population eingeschlossen.

NEXT

Das Alter der eingeschlossenen Patienten betrug mindestens 18 Jahre. Außerdem musste eine neudiagnostizierte MDR-/RR-TB vorliegen sowie eine laborbestätigte Sensibilität gegen Fluoroquinolone und Aminoglycoside.

Von insgesamt N=111 randomisierten Teilnehmern wurden N=93 in die mITT-Population eingeschlossen (N=44 im Kontrollarm, N=49 im Interventionsarm).

DELBERATE

Es wurden erwachsene Patienten mit einer RR- oder MDR-TB eingeschlossen.

Von den insgesamt N=84 randomisierten Studienteilnehmern wurden 75 Patienten in die QT-Analyse-Population eingeschlossen. Eine separate Auswertung der MDR-TB Patienten ist auf Basis der publizierten Daten nicht möglich.

4.3.1.2.1.4 Intervention

STREAM STAGE 2

Die Dauer der Therapie war abhängig vom Studienarm. Patienten im Kontrollregime (Arm B) und im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) erhielten für 40 Wochen eine Behandlung. Die Patienten wurden weiter bis zum Ende des Follow-Up in Woche 132 beobachtet.

Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C):

Arm C umfasst ein 40-wöchiges Behandlungsregime mit folgenden Medikamenten:

- Bedaquilin
- Clofazimin
- Ethambutol
- Levofloxacin
- Pyrazinamid
- Isoniazid
- Prothionamid

Isoniazid und Prothionamid werden in der intensiven Phase in Woche 1-16 täglich eingenommen. Alle weiteren Medikamente werden über die intensive Phase bis zum Ende der Kontinuitätsphase (Woche 40) verabreicht. Die Einnahme erfolgt bei allen Medikamenten, außer Bedaquilin täglich. Bedaquilin ist in Woche 1-2 täglich einzunehmen und 3-mal wöchentlich ab Woche 3. Die Dosierung ist bei allen Medikamenten abhängig vom Gewicht (Tabelle 4-16). Bedaquilin wird mit 40 Behandlungswochen nicht fachinformationskonform gegeben.

Tabelle 4-16: Dosierungstabelle Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C) der Studie STREAM STAGE 2

Medikament	Gewichtsguppe		
	<33kg	33kg-50kg	>50kg
Bedaquilin	400mg täglich für die ersten 14 Tage. Danach 200mg drei mal die Woche.		
Levofloxacin	750mg	750mg	1000mg
Clofazimin	50mg	100mg	100mg
Ethambutol	800mg	800mg	1200mg
Pyrazinamid	1000mg	1500mg	2000mg
Isoniazid	300mg	400mg	600mg
Prothionamid	250mg	500mg	750mg
Abkürzungen: mg: Milligramm, kg: Kilogramm			

BDQ-haltiges Regime (Arm D):

Aufgrund der in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 benannten Gründe wird das BDQ-haltige Regime (Arm D) nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Beschreibung des Armes ist dem CONSORT-Statement in Anhang 4-E zu entnehmen.

C208

Der Behandlungszeitraum von Bedaquilin (zusammen mit der Sockeltherapie) beläuft sich auf 24 Wochen (intensive Phase) mit anschließender Fortsetzung der Sockeltherapie bis Woche 96 (Kontinuitätsphase).

BDQ/BR

Bedaquilin wurde gemäß der Fachinformation dosiert und für 24 Wochen gegeben. Die mit Bedaquilin kombinierte Sockeltherapie (engl. Background Regimen, BR) in der Studie C208 wird vor der Randomisierung in Abhängigkeit der Resistenzsituation festgelegt. Sofern verfügbar, wird diese über nationale TB-Programme bereitgestellt. Die bevorzugte Sockeltherapie soll gemäß Protokoll aus den fünf Wirkstoffen Kanamycin, Ofloxazin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon bestehen. Die Sockeltherapie kann angepasst werden, sofern im Laufe der Studie durchgeführte Resistenztests dies nahelegen, es zu Unverträglichkeiten kommt oder diese Arzneimittel nicht verfügbar sind. Sowohl im Kontroll- als auch Interventionsarm gelten die gleichen Bedingungen für einen Wechsel innerhalb der Sockeltherapie. Die Medikamentengabe erfolgt während der intensiven Phase und der Kontinuitätsphase unter direkter Beobachtung (engl. Directly Observed Treatment, DOT).

TB-PRACTECAL

Patienten im BPaLM Studienarm wurden für 24 Wochen therapiert.

BPaLM

Das BPaLM Therapieregime umfasst ein 24-wöchiges Behandlungsregime mit den folgenden Medikamenten:

Tabelle 4-17: Dosierungstabelle BPaLM-Regime der Studie TB-PRACTECAL

Medikament	Dosierung und Dauer
Bedaquilin	400mg täglich in Woche 1-2, 200mg 3x wöchentlich in Woche 3-24
Pretomanid	200mg täglich in Woche 1-24
Moxifloxacin	400mg täglich in Woche 1-24
Linezolid	600mg täglich in Woche 1-16, 300mg täglich in Woche 17-24
Clofazimin	50mg (wenn <33kg), 100mg (wenn >33kg) in Woche 1-24
Abkürzungen: mg: Milligramm; kg: Kilogramm	

Die Beschreibung der Therapieregime BPaL und BPaLC sind dem CONSORT-Statement in Anhang 4-E zu entnehmen.

NExT

Der Interventionsarm der Studie NExT enthält folgende Medikamente über eine Therapiedauer von 6-9 Monaten:

Tabelle 4-18: Dosierungstabelle Interventionsarm der Studie NExT

Medikament	Tägliche Dosierung nach Gewicht und Dauer (Behandlungsdauer 6-9 Monate)
Bedaquilin	400mg (für 2 Wochen), gefolgt von 200mg (3x pro Woche)
Linezolid	600mg (bei Auftreten von Toxizität: Reduzierung auf 300mg)
Levofloxacin	750mg (<50kg) 1000mg (>50kg)
PZA	1000-1750mg (40-50kg) 1750-2000mg (51-70kg) 2000-2500mg (71-90kg)
INH (hochdosiert) oder Ethionamid oder	^a 500mg (40-50kg) 750mg (51-70kg) 750-1000mg (71-90kg) oder

Medikament	Tägliche Dosierung nach Gewicht und Dauer (Behandlungsdauer 6-9 Monate)
Terizidone	^b 15mg/kg (max. 900mg) oder ^c 750mg (40-70kg) 750-1000mg (71-90kg)
a: Dosierung für Isoniazid b: Dosierung für Ethionamid c: Dosierung für Terizidone Abkürzungen: INH: Isoniazid; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PZA: Pyrazinamid	

DELIBERATE

Patienten werden mit Bedaquilin, Delemanaid oder mit einer Kombination der beiden für insgesamt 24 Wochen behandelt.

BDQ-Arm

Im BDQ-Arm erhielten die Patienten Bedaquilin für 24 Wochen dosiert nach Fachinformation. Zusätzlich wurde eine Sockeltherapie verabreicht. Diese Sockeltherapie enthielt ein, je nach Land verfügbares, Standardregime. Die Medikamente enthalten je nach Resistenzen bspw. Ethambutol, Ethionamid, Pyrazinamid, Moxifloxacin, Terizidon oder Kanamycin. HIV-positive Patienten erhielten zusätzlich Dolutegravir.

BDQ+DLM-Arm

Im BDQ+DLM-Arm erhielten die Patienten Bedaquilin und Delamanaid für 24 Wochen dosiert nach Fachinformation. Zusätzlich wurde eine Sockeltherapie verabreicht. Diese Sockeltherapie enthielt ein, je nach Land verfügbares, Standardregime. Die Medikamente enthalten je nach Resistenzen bspw. Ethambutol, Ethionamid, Pyrazinamid, Moxifloxacin, Terizidon oder Kanamycin. HIV-positive Patienten erhielten zusätzlich Dolutegravir.

4.3.1.2.1.5 Vergleichstherapien

STREAM STAGE 2

Die Dauer der Therapie war abhängig vom Studienarm. Patienten im Kontrollregime (Arm B) und im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) erhielten für 40 Wochen eine Behandlung. Die Patienten werden weiter bis zum Ende des Follow-Up in Woche 132 beobachtet.

Langzeitregime (Arm A):

Die Beschreibung des Studienarms A sind dem CONSORT-Statement in Anhang 4-E zu entnehmen.

Kontrollregime (Arm B)

Studienarm B umfasst ein 40-wöchiges Behandlungsregime mit folgenden Medikamenten:

- Moxifloxacin
- Clofazimin
- Ethambutol
- Pyrazinamid
- Kanamycin
- Isoniazid
- Prothionamid

Kanamycin, Isoniazid und Prothionamid werden in der intensiven Phase in Woche 1-16 täglich eingenommen. Alle weiteren Medikamente werden über die intensive Phase bis zum Ende der Kontinuitätsphase (Woche 40) verabreicht. Ab Protokoll Version 8.0 konnte Amikacin statt Kanamycin sowie Levofloxacin statt Moxifloxacin verabreicht werden, je nach nationalen TB-Programm. Die Einnahme erfolgt bei allen Medikamenten, außer Kanamycin, bzw. Amikacin täglich. Kanamycin, bzw. Amikacin ist in Woche 1-12 täglich einzunehmen und 3-mal täglich ab Woche 13. Die Dosierung ist bei allen Medikamenten abhängig vom Gewicht (siehe Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20).

Tabelle 4-19: Dosierungstabelle für Kontrollregime (Arm B) bis Studienprotokoll Version 8.0

Medikament	Gewichtsgruppe		
	<33kg	33kg-50kg	>50kg
Moxifloxacin	400mg	600mg	800mg
Clofazimin	50mg	100mg	100mg
Ethambutol	800mg	800mg	1200mg
Pyrazinamid	1000mg	1500mg	2000mg
Isoniazid	300mg	400mg	600mg
Prothionamid	250mg	500mg	750mg
Kanamycin/Amikacin	15mg pro Kilogramm (maximum 1g)		
Abkürzungen: g: Gramm; mg: Milligramm, kg: Kilogramm			

Tabelle 4-20: Dosierungstabelle für Kontrollregime (Arm B) ab Studienprotokoll Version 8.0

Medikament	Gewichtsgruppe		
	<33kg	33kg-50kg	>50kg
Levofloxacin	750mg	750mg	1000mg
Clofazimin	50mg	100mg	100mg
Ethambutol	800mg	800mg	1200mg
Pyrazinamid	1000mg	1500mg	2000mg
Isoniazid	300mg	400mg	600mg
Prothionamid	250mg	500mg	750mg
Kanamycin/Amikacin	15mg pro Kilogramm (maximum 1g)		
Abkürzungen: g: Gramm; mg: Milligramm, kg: Kilogramm			

Langzeitregime (Arm A):

Aufgrund der in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 benannten Gründe wird das Langzeitregime (Arm A) nicht weiter herangezogen. Die Beschreibung des Armes ist dem CONSORT-Statement in Anhang 4-E zu entnehmen.

C208

Der Behandlungszeitraum mit Placebo (zusammen mit der Sockeltherapie) beläuft sich auf 24 Wochen (intensive Phase) mit anschließender Fortsetzung der Sockeltherapie bis Woche 96 (Kontinuitätsphase).

Placebo/BR

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

TB-PRACTECAL

Die Dauer der Therapie im Kontrollarm war abhängig von der gewählten SoC Therapie.

SoC:

Als Vergleichstherapie wird die lokal verwendete SoC, die der WHO Empfehlung für RR-TB Therapie weitgehend folgen soll, verwendet. Es wird zwischen längeren Therapieregimen und kürzeren standardisierten Regimen unterschieden.

Die längeren Therapieregime sollen mindestens 4 der folgenden Medikamente enthalten:

- Bedaquilin
- Moxifloxacin oder Levofloxacin
- Linezolid
- Clofazimin
- Pyrazinamid
- Prothionamid / Ethionamid oder Cycloserin / Terizidon

Amikazin, Ethambutol, Hochdosis Isoniazid, Delamanid, Paraaminosalicylsäure, Imipenem / Cilastatin oder Meropenem können ebenfalls verwendet werden.

Lokal empfohlene kürzere Standardregime können für RR-TB Patienten ohne Zweitlinien Resistenzen verwendet werden.

NExT

Als Vergleichstherapie wird die lokal verwendete SoC basierend auf nationalen TB-Leitlinien (orientiert an WHO-Empfehlungen) verwendet. Die Vergleichstherapie wurde anhand der Änderungen der WHO-Empfehlungen ab Dezember 2016 angepasst. Die Therapiedauer lag von Dezember 2014 bis September 2016 bei 18 – 20 Monaten und von Dezember 2016 bis September 2018 bei neun bis elf Monaten.

Tabelle 4-21: Dosierungstabelle der Vergleichstherapie der Studie NExT, Dezember 2014 - September 2016

Medikament	Tägliche Dosierung nach Gewicht und Dauer (Behandlungsdauer 18-20 Monate)
Kanamycin	500-750mg (40-50kg) 1000mg (51-90kg)
Moxifloxacin	400mg
Clofazimin	50mg (<30kg) 100mg (>30kg)

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

Medikament	Tägliche Dosierung nach Gewicht und Dauer (Behandlungsdauer 18-20 Monate)
PZA	1000-1750mg (40-50kg) 1750-2000mg (51-70kg) 2000-2500mg (71-90kg)
Terizidone oder Ethionamide oder Isonazid (hochdosiert)	750mg (40-70kg) 750-1000mg (71-90kg) 500mg (40-50kg) 750mg (51-70kg) 750-1000mg (71-90kg) 10-15mg/kg
Abkürzungen: mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PZA: Pyrazinamide	

Tabelle 4-22: Dosierungstabelle der Vergleichstherapie der Studie NExT, Dezember 2016 - September 2018

Medikament	Tägliche Dosierung nach Gewicht und Dauer (Behandlungsdauer 9 – 11 Monate)
Kanamycin	15mg/kg (max. 1g)
Moxifloxacin oder Levofloxacin	400mg 750mg (<50kg) 1000mg (>50kg)
Clofazimin	50mg (<30kg) 100mg (>30kg)
PZA	1000mg (<30kg) 1500mg (>30-50kg) 2000mg (>50kg)
Ethambutol	800mg (<30 – 50kg) 1200mg (>50kg)
Terizidone oder Ethionamide oder Isonazid (hochdosiert)	750mg (40-70kg) 750-1000mg (71-90kg) 500mg (40-50kg) 750mg (51-70kg) 750-1000mg (71-90kg) 10-15mg/kg
Abkürzungen: mg: Milligramm, kg: Kilogramm; PZA: Pyrazinamide	

DELIBERATE

In der RCT DELIBERATE gibt es einen Studienarm, in dem kein Bedaquilin verabreicht wurde (DLM-Arm). Dieser wird hier als Vergleichstherapie aufgeführt.

Im DLM-Arm erhielten die Patienten Delamanid für 24 Wochen dosiert nach Fachinformation. Zusätzlich wurde eine Sockeltherapie verabreicht. Diese Sockeltherapie enthielt ein, je nach Land verfügbares, Standardregime. Die Medikamente enthalten je nach Resistenzen bspw. Ethambutol, Ethionamid, Pyrazinamid, Moxifloxacin, Terizidon oder Kanamycin. HIV-positive Patienten erhielten zusätzlich Dolutegravir.

4.3.1.2.1.6 Salvage-Therapie

Patienten, die eine Nachbehandlung benötigen, haben die Möglichkeit, während der STREAM STAGE 2 Studie, eine Salvage-Therapie zu erhalten. Voraussetzung ist, dass die Patienten ausreichend weiter beobachtet werden können. Die Kombination der Salvage-Therapie ist abhängig von der Medikationshistorie des Patienten, den festgestellten Resistenzen, sowie den lokalen Empfehlungen. Die Auswahl wird von den Studienärzten in Absprache mit dem zentralen Studienteam getroffen. Als Teil der Salvage-Therapie können Patienten der Kontrollarme für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten im Langzeitregime (Arm A) 3 Patienten sowie im Kontrollregime (Arm B) 29 Patienten Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie.

Diese Patienten wurden innerhalb der Follow-Up Phase weiter auf unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Weitere Informationen sind dem CSR zu entnehmen (22).

In den Studien C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE gab es keine vergleichende Salvage-Therapie.

4.3.1.2.1.7 Endpunkte

STREAM STAGE 2

Der primäre Endpunkt der Studie war Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 und wird ergänzend zu dem a priori definierten Endpunkt Heilung (WHO 2021) dargestellt. Post-hoc wurden folgende Endpunkte definiert: *Gesamtüberleben (OS)*, *Heilung (WHO 2008)* und *Heilung (WHO 2013)*. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

C208

Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte *Gesamtüberleben (OS)* und *Heilung (WHO 2008)* sowie die unerwünschten Ereignisse präsentiert.

TB-PRACTECAL

Der primäre Endpunkt der Studie war unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

NExT

Der primäre Endpunkt der Studie NExT war das vorteilhafte Behandlungsergebnis 24 Monate nach Therapiebeginn. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

DELIBERATE

Der primäre Endpunkt der Studie war gemittelte QTc-Verlängerung. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

4.3.1.2.1.8 Patientencharakteristika**STREAM STAGE 2**

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Beginn der Studie zwischen den beiden Studienarmen überwiegend ausgeglichen und weisen für Patienten mit MDR-TB die typischen Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-11). Für einzelne Charakteristika zeigen sich leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen, die jedoch die Aussagekraft der Studie für die Nutzenbewertung nicht in Frage stellen.

Im Interventionsarm sind bei 27,3% Patienten keine Kavernen zu Baseline präsent, bei 12,9% der Patienten eine und bei 59,7% mehrere, während im Kontrollarm bei 27,1% Patienten keine Kavernen zu Baseline präsent sind, bei 24,1% Patienten eine und bei 48,9% Patienten mehrere. Das Vorhandensein von Kavernen wird generell als Risikofaktor für das Behandlungsergebnis von TB-Patienten gesehen. Jedoch spielt nicht nur das Vorhandensein, sondern vielmehr auch die Größe der Kavernen, welche nicht gemessen wurde, als Risikofaktor eine tragende Rolle (47). Daher kann keine eindeutige Aussage über eine potenzielle Verzerrung abgeleitet werden.

C208

Die Patientencharakteristika in den beiden Armen sind vergleichbar (vgl. Tabelle 4-12).

TB-PRACTECAL

Im Kontrollarm sind bei 71% der Patienten Kavernen zu Baseline präsent und bei 29% nicht, während im BPaLM-Arm bei 53% der Patienten Kavernen zu Baseline präsent sind und bei 47% nicht. Auch hier gilt, dass die Größe der Kavernen eine wichtigere Rolle als Risikofaktor für das Behandlungsergebnis spielt, weshalb keine eindeutige Aussage über eine potenzielle Verzerrung abgeleitet werden kann.

NExT

Die demographischen, klinischen, mikrobiologischen und radiologischen Charakteristika der Studienteilnehmer in der Studie NExT sind ausgeglichen zwischen beiden Studienarmen, sodass keine Anzeichen für eine verminderte Aussagekraft für die Nutzenbewertung bestehen.

DELIBERATE

In der Studie DELIBERATE sind die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zum Beginn der Studie zwischen den Armen ausgeglichen. Es zeigen sich keine Ungleichgewichte, die die Aussagekraft für die Nutzenbewertung in Frage stellen.

4.3.1.2.1.9 Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien umfassen eine ethnisch sehr heterogene Patientenpopulation mit Patienten aus Afrika, Asien und Osteuropa. Aufgrund dieser Heterogenität kann diese Population prinzipiell auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer MDR-TB in Deutschland aus dem Ausland stammt bzw. einen entsprechenden heterogenen Migrationshintergrund hat (48).

Um die in den Studien untersuchten Patientencharakteristika mit Patienten in Deutschland zu vergleichen, wird eine Publikation des Forschungszentrums Borstel, eines der größten TB-Zentren Deutschlands und gleichzeitig das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien herangezogen (49). Diese Publikation beschreibt die deutsche Versorgungsrealität von 30 Patienten mit einer MDR-TB, die mit Bedaquilin behandelt werden und welche weitestgehend den hier vorliegenden Populationen gleichen.

Eine RCT, die vollumfänglich der Versorgungsrealität eines Niedriginzidenzlandes wie Deutschland entspricht lässt sich für die MDR-TB nicht durchführen. Mit den verschiedenen RCTs kann jedoch ein Evidenzpaket gebildet werden, das eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sicherstellt, die in Modul 3 beschriebene Forschungsfrage beantwortet und geeignet ist für die Ableitung eines Zusatznutzens.

4.3.1.2.1.10 Gesamtübersicht der Todesfälle

Die Nutzenbewertung 2019-01-15-D433 für Bedaquilin wurde befristet, da insbesondere zur Mortalität eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Bedaquilin nicht mit hinreichender Sicherheit getroffen werden konnte und weitere vergleichende Daten im Rahmen der laufenden Phase-III-Studie STREAM erwartet wurden. Die Studie STREAM STAGE 2 wird als für die abschließende Bewertung der Mortalität als valide und aussagekräftig erachtet und für diese Fragestellung dargestellt. Ergänzend werden Ergebnisse zur Mortalität der Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE zusammenfassend in Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: Gesamtübersicht Todesfälle für STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE

Studie				
STREAM STAGE 2^a				
Behandlungsarm	Langzeitregime (Arm A) ^b	Kontrollregime (Arm B)	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	BDQ-haltige Regime (BDQ-haltige Regime (Arm D))
Todesfälle n/N (%)	0/32	4/141 (2,8)	7/150 (4,6)	2/107 (1,9)
C208				
Behandlungsarm	BDQ/BR		Placebo/BR	
Todesfälle n/N (%)	10/79 (12,6)		3/81 (3,7)	
TB-PRACTECAL^c				
Behandlungsarm	BPaL	BPaLC	BPaLM	SoC
Todesfälle n/N (%)	1/123 (0,8)	2/126 (1,5)	0/151 (0)	7/152 (4,6)
NExT^d				
Behandlungsarm	BDQ/LZD		SoC	
Todesfälle n/N (%)	4/49 (8,2)		4/44 (9,1)	
DELIBERATE^e				
Behandlungsarm	BDQ (Arm 1)	DLM (Arm 2)	BDQ/DLM (Arm 3)	
Todesfälle n/N (%)	0/28 (0)	1/28 (3,6)	0/28 (0)	
a: basierend auf MDR TB Population b: basierend auf ITT-Population, da kein Zuschnitt für das Langzeitregime stattfand c: basierend auf as treated Population d: basierend auf mITT Population e: basierend auf ITT-Population Abkürzungen: BPaL: Bedaquilin, Pretomanid und Linezolid; BPaLC: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Clofazimin; BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; DLM: Delamanid; LZD: Linezolid; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population SoC: Standard of Care; TB: Tuberkulose Quelle: (2-4, 6, 7)				

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene der RCTs

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
STREAM STAGE 2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
C208	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
TB-PRACTECAL	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NExT	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
DELIBERATE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

STREAM STAGE 2

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine internationale multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten erfolgte mit Hilfe eines Web-basierten Randomisierungssystems. Ein unabhängiger Statistiker bereitete für die Studienzentren eine Randomisierungsliste vor, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:2:2:2 in die Behandlungsarme randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Endpunkte unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene diskutiert. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie STREAM STAGE 2 ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

C208

Die RCT C208 ist eine doppelblinde, randomisierte, klinische Studie. Der Zeitraum der Verblindung bezieht sich auf die ersten 24 Wochen (intensive Phase), in der die Patienten entweder die Studienmedikation oder Placebo zusammen mit jeweils der Sockeltherapie erhielten. Zu Woche 24 wurden der Hersteller sowie auf Anfrage der Prüfarzte die Non-

Responder entblindet, ansonsten wird die Verblindung aufrechterhalten. Die Randomisierung erfolgt 1:1 stratifiziert nach den Faktoren: Zentren und Kavernen. mittels eines interaktiven Voice-Response-Systems (IVRS). Die im Dossier und im Studienbericht dargestellten Daten und statistischen Auswertungen entsprechen den im Studienprotokoll und den im SAP vorab definierten Parametern. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

TB-PRACTECAL

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie.

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert über ein urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis in Phase 1 von 1:1:1:1 und in Phase 2 von 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Endpunkte unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene diskutiert. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie TB-PRACTECAL ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

NExT

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie.

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert per Blockrandomisierung und über einen Kurznachrichtendienst. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Endpunkte unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene diskutiert. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie NExT ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

DELIBERATE

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 2 Studie.

Die Randomisierung erfolgte nach HIV-Status stratifiziert über eine Computer-generierte Randomisierung (permutierte Blockrandomisierung). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Endpunkte unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene diskutiert. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie DELIBERATE ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit	
		Heilung	Vorteilhaftes Behandlungsergebnis / Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis		Gemittelte QT-Verlängerung	Unerwünschte Ereignisse
STREAM STAGE 2	ja	ja	ja	nein	nein	ja
C208	ja	ja	nein	nein	nein	ja
TB-PRACTECAL	ja	nein	ja	nein	nein	ja
NExT	ja	nein	ja	nein	nein	ja
DELIBERATE	ja	nein	nein	nein	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben

Tabelle 4-26: Operationalisierung von *Gesamtüberleben (OS)* in der RCT STREAM STAGE 2 und C208

Studie	Operationalisierung
STREAM STAGE 2	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Studienteilnehmer, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass sie noch leben, zensiert. Der letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass der Studienteilnehmer noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben werden für den finalen Datenschnitt dargestellt.
C208	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, deren Lebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt ist, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie leben, zensiert. Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebensstatus alle sechs Monate abgefragt. Studienabbrecher, welche die Einwilligung zur Nachverfolgung ablehnen, werden zum Zeitpunkt des Studienaustrittes zensiert. Die Gesamtrate der Todesfälle ist definiert als alle Todesfälle, die im Rahmen der Studie und der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern erfasst werden. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für den finalen Analysezeitpunkte dargestellt: Finale Analyse (bis zu Woche 120) einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern
TB- PRACTECAL	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Die Daten werden basierend auf den publizierten Ergebnissen der Studie TB-PRACTECAL dargestellt.
NExT	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache bis zum Ende des Follow-Up. Die Daten werden basierend auf den publizierten Ergebnissen der Studie NExT dargestellt.
DELIBERATE	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der TB-Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache während der Behandlung. Die Daten werden basierend auf den publizierten Ergebnissen der Studie DELIBERATE dargestellt.
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben (OS)* in der RCT STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STREAM STAGE 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
C208	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TB-PRACTECAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
NExT	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DELIBERATE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zum Gesamtüberleben werden in den RCTs STREAM STAGE 2, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber und die post hoc Definition nur eine untergeordnete Rolle. In der RCT C208 werden die Daten verblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte in allen Studien nach dem ITT-Prinzip. Die Analysen berücksichtigen alle randomisierten Patienten, die der jeweiligen Analysepopulation der Studien entsprechen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Ein Abgleich der verfügbaren Dokumente (z.B. Publikation oder Studienprotokoll) ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine weiteren sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für alle Studien als niedrig anzusehen ist.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – STREAM STAGE 2

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d	Log-rank p-Wert ^e
Gesamtüberleben (OS)						
Stream Stage 2	Orales BDQ- haltiges Regime (Arm C)	7/150 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,48; 5,41] p=0,4358	1,70 [0,50; 5,80] p=0,3989	0,3934
	Kontrollregime (Arm B)	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]			
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben.</p> <p>Quelle: (6)</p>						

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (4,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,70 [0,50; 5,80]; p=0,3989).

In den nicht herangezogenen Studienarmen der Studie STREAM STAGE 2 traten in der MDR-TB-Population im Langzeitregime (Arm A) keine und im BDQ-haltigen Regime (Arm D) 2/107 (1,9%) Todesfälle auf.

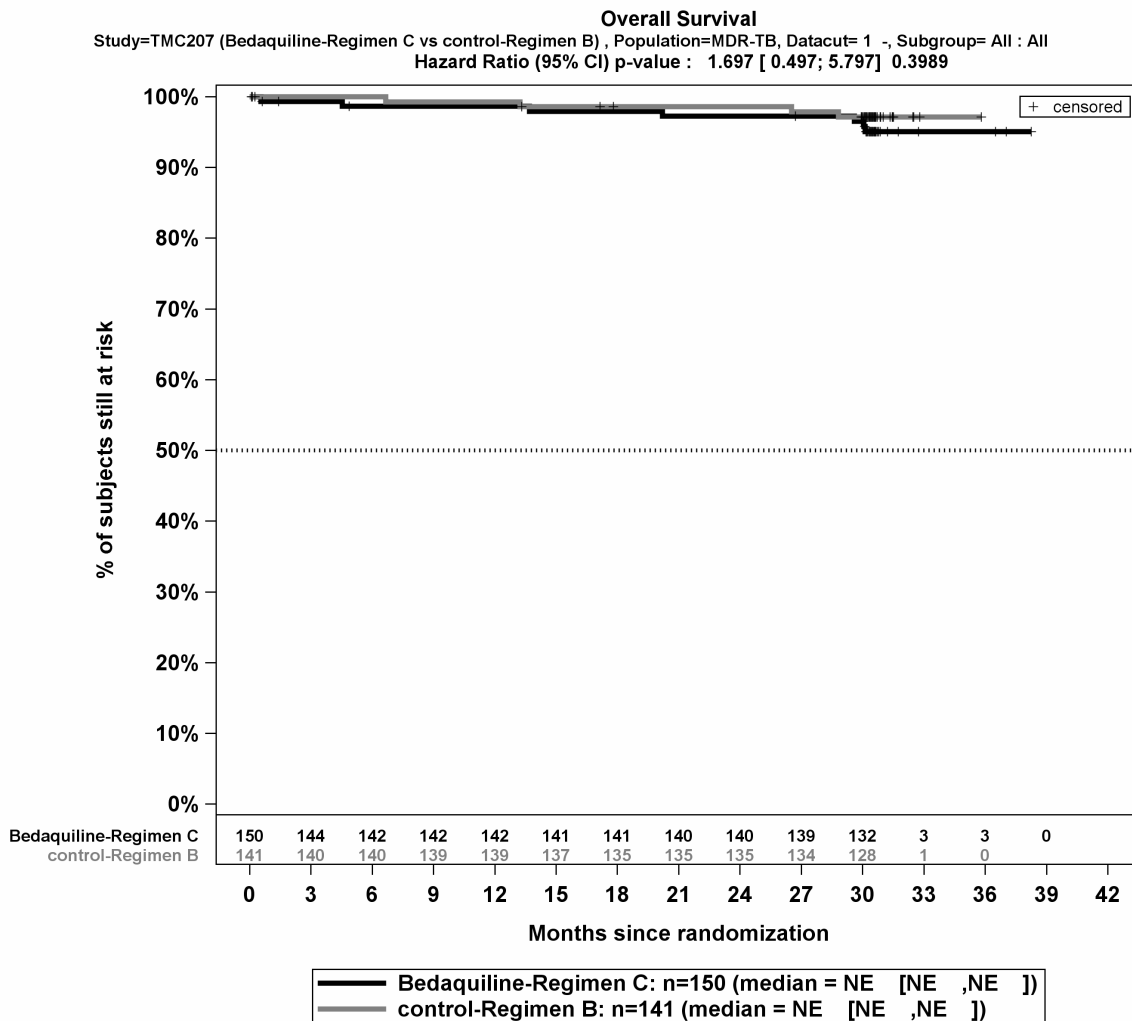


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Tabelle 4-29: Ausführliche Informationen zu den Todesfällen der ITT in der RCT STREAM STAGE 2

Behandlungs- regime	Tag des Todes (Studien Tag)	Aufgetreten während Therapie (ja/nein)	Tuberculose Medikamente (exkludierend BDQ)	Todesursache
Kontrollregime (Arm B)	241	Ja	CFZ/EMB/INH/KM/ LFX/PTO/PZA	Pneumonie
Kontrollregime (Arm B)	403	Nein	CFZ/EMB/INH/KM/ LFX/LZD/PTO/PZA	Leberkrebs
Kontrollregime (Arm B)	329	Nein	CFZ/EMB/INH/KM/ LFX/LZD/PTO/PZA	Pulmonale Tuberkulose
Kontrollregime (Arm B)	807	Nein	CFZ/EMB/INH/KM/ MFX/PTO/PZA	Tod
Kontrollregime (Arm B)	877	Nein	CM/CFZ/EMB/INH/ KM/LFX/LZD/MFX/ PTO	Atemstillstand
Kontrollregime (Arm B)	203	Ja	CFZ/EMB/ETO/INH/ KM/LFX/MFX/PTO/ PZA	Atembeschwerden
Kontrollregime (Arm B)	809	Nein	CFZ/EMB/INH/KM/ LFX/MFX/PTO/PZA	Körperlicher Angriff
Kontrollregime (Arm B)	1	Ja	CFZ/EMB/INH/KM/ MFX/PTO/PZA	Plötzlicher Tod
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	560	Nein	CFZ/EMB/INH/LFX/ PTO/PZA	Metastasierender Lungenkrebs
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	239	Ja	CFZ/EMB/INH/LFX/ PTO/PZA	Pulmonale Tuberkulose
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	917	Nein	CFZ/EMB/INH/LFX/ PTO/PZA	Alkoholvergiftung
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	417	Nein	CFZ/EMB/INH/LFX/ PTO/PZA	Pulmonale Tuberkulose
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	138	Ja	CFZ/EMB/INH/LFX/ PTO/PZA	Pulmonale Tuberkulose

Behandlungsregime	Tag des Todes (Studien Tag)	Aufgetreten während Therapie (ja/nein)	Tuberculose Medikamente (exkludierend BDQ)	Todesursache
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	16	Ja	CFZ/EMB/INH/LFX/PTO/PZA	Neuroglycopenia
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	915	Nein	CFZ/EMB/INH/LFX/PTO/PZA	Akute Nierenverletzung
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	615	Nein	CFZ/EMB/INH/LFX/PTO/PZA	Plötzlicher Herztod
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	901	Nein	AM/PAS/AmxClv/CFZ/DLM/EMB/ ETO/IMP/INH	Atemstillstand
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	136	Ja	CFZ/EMB/INH/LFX/PTO/PZA	Akutes Koronarsyndrom
Orale BDQ-haltige Regime (Arm C)	4	Ja	CFZ/EMB/INH/LFX/PTO/PZA	Atemstillstand
BDQ-haltige Regime (Arm D)	125	Ja	CFZ/INH/KM/LFX/ PZA	Unterkühlung
BDQ-haltige Regime (Arm D)	196	Ja	CFZ/INH/KM/LFX/ PZA	Pulmonale Tuberkulose
Abkürzungen: AM: Amikacin; AmxClv: Amoxicillin-clavulanic acid; CFZ: Clofazimine; DLM: Delamanid; EMB: Ethambutol; ETO: Ethionamide; IMP: Imipenem; INH: Isoniazid; KM: Kanamycin; LFX: Levofloxacin; MFX: Moxifloxacin; PAS: Para-aminosalicylic acid; PTO: Prothionamide; PZA: Pyrazinamide Quelle: (22)				

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

4.3.1.3.1.2 Mortalität – Gesamtüberleben – C208

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum *Gesamtüberleben (OS)* in der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD (%) [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben (OS)							
C208	BDQ/BR	10/79 (12,70)	NA (34,60; NE)	2,94 [0,72; 11,98];	2,61 [0,73; 9,28];	6,70 [-1,7; 15,1];	3,23 [0,85; 12,27];
	Placebo/BR	3/81 (3,70)	NA (38,64; NE)	p=0,2191	p=0,1258	p=0,1163	p=0,0855
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR, RD und RR werden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. Das HR wird mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wird mit dem Wald-Test berechnet. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus</p> <p>Quelle: (7)</p>							

In der RCT C208 beträgt die Rate der Todesfälle zum Zeitpunkt der finalen Analyse (bis zu Woche 120) 12,70% im Interventionsarm Bedaquilin/BR und 3,70% im Kontrollarm Placebo/BR. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73;9,28]; $p=0,1258$). Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Gesamtüberleben in der finalen Analyse (bis zu Woche 120) ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; $p=0,085$). Detaillierte Angaben zu den Todesfällen wurden bereits im Nutzendossier 2019-01-15-D-433 dargestellt und sind Anhang 4-I zu entnehmen.

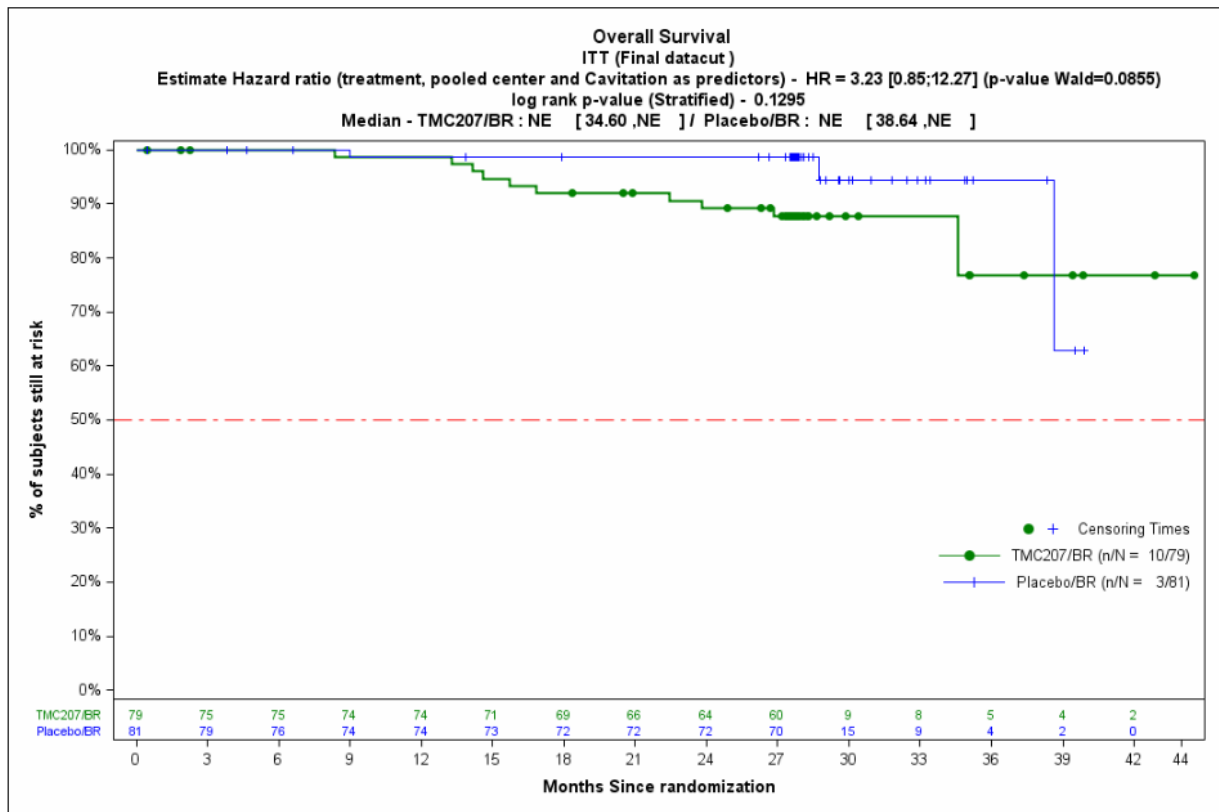


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der RCT C208 Finale Analyse (bis zu Woche 120)

Nachfolgend werden die in der RCT C208 aufgetretenen Todesfälle in Tabelle 4-31 im Einzelfall ausführlich dargestellt.

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

Tabelle 4-31: Ausführliche Informationen zu den Todesfällen in der RCT C208

Studienphase	TMC207/BR oder Placebo/BR	Einnahme- dauer TMC207/BR oder Placebo/BR (Tage)	Tod nach Ende der letzten Einnahme der Studien- medikation (Tage)	Therapie- pausen oder fehlende Compliance*	Erreger-freiheit im Auswurf (Ansprecher)	Todesursache	Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation
Intensive Phase: 24-wöchige Behandlung mit TMC207/BR oder Placebo/BR	TMC207/BR	109	2	nein	ja	Alkohol- vergiftung	nein
Kontinuitäts- phase: 96-wöchige Behandlungs- phase mit BR	TMC207/BR	168	344	ja	nein	TB	nein
	TMC207/BR	163	281	ja	nein	TB	nein
	Placebo/BR	168	105	nein ¹	nein	Hämoptoe	Möglicherweise mit BR
Follow-Up-Phase ohne Behandlung	TMC207/BR	168	556	nein	ja	Apoplektischer Insult* (Hirnschlag)	nein
	TMC207/BR	170	513	nein ²	ja	Septischer Schock	nein
	TMC207/BR	168	86	nein	ja	Hepatitis/ Hepatische Zirrhose	nein

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

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

*: Therapiepausen sind im Protokoll definiert als mindestens 14 Tage ohne Therapie. 1: Patient (4) hatte mehrere Therapieunterbrechungen unter 14 Tage. 2: Patient (6) hatte keine Therapiepausen, aber beendete die Therapie zu Woche 85. 3: Patient (10) hatte keine Therapiepausen, aber beendete die Studie frühzeitig aufgrund UE.

Ein Todesfall im Placebo/BR-Arm wurde nach Beendigung der Studie gemeldet. Er ging nicht in die Analysen ein, weil er die Studie gemäß Protokoll beendet hatte (kein Studienabbrecher) und erst nach Beendigung der Studie verstarb. Der Patient verstarb an Pneumothorax/Empyem. Nach Einschätzung der Prüfarzte gab es keinen kausalen Zusammenhang mit Placebo/BR. Der Patient wird hier aus Gründen der Vollständigkeit berichtet.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie (engl. background regime); TB: Tuberkulose

Quelle: (45)

4.3.1.3.1.3 Mortalität – Gesamtüberleben – TB-PRACTECAL

Tabelle 4-32: Ergebnisse zum *Gesamtüberleben (OS)* in der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel, eigene Berechnung

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben (OS)			
TB- PRACTECAL	BPaL	1/123 (0,81)	0,17 [0,02; 1,41]; p=0,10
	SoC	7/152 (4,61)	
	BPaLC	2/126 (1,58)	0,34 [0,07; 1,63]; p=0,18
	SoC	7/152 (4,61)	
	BPaLM	0/151(0)	0,07 [0,00; 1,16]; p=0,0636 ^b
	SoC	7/152 (4,61)	
a: eigene Berechnung BPaL/BPaLC/BPaLM vs. SoC b: Nullzellenkorrektur mit 0,5 vorgenommen Abkürzungen: BPaL: Bedaquilin, Pretomanid, und Linezolid; BPaLC: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Clofazimin; BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care Quelle: (4, 50)			

Wie in Tabelle 4-33 zur Einzelfallbetrachtung der Todesfälle aller randomisierten Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum der TB-PRACTECAL dargestellt, sind von 552 Patienten 10 Patienten verstorben, keiner davon im BPaLM-Arm. In den Bedaquilin-haltigen Interventionsarmen sind insgesamt 3 Patienten verstorben, wobei diese vom Prüfarzt als nicht in Verbindung mit der Behandlung stehend bewertet wurden. Im Vergleichsarm gab es 7 Todesfälle während des gesamten Beobachtungszeitraums.

Tabelle 4-33: Einzelfallbetrachtung der Todesfälle aller randomisierter Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum in der RCT TB-PRACTECAL

Studienarm	Land	Todesursache	Zeitpunkt des Todes	In Verbindung mit Behandlung	In Verbindung mit TB
BPaL	Usbekistan	Schlaganfall	Während Follow-Up	Nein	Nein
BPaLC	Usbekistan	Pneumonie	Nach frühzeitigem Abbruch	Nein	Nein
BPaLC	Südafrika	COPD	Während Follow-Up	Nein	Nein

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

Studienarm	Land	Todesursache	Zeitpunkt des Todes	In Verbindung mit Behandlung	In Verbindung mit TB
SoC	Usbekistan	Enterokolitis	Nach frühzeitigem Abbruch	Nein	Nein
SoC	Usbekistan	Suizid	Während Behandlung	Ja	Nein
SoC	Südafrika	Akute Pankreatitis	Nach frühzeitigem Abbruch	Ja	Nein
SoC	Belarus	Plötzlicher Tod	Während Behandlung	Ja	Nein
SoC	Usbekistan	Covid-19 Pneumonie	Während Behandlung	Nein	Nein
SoC	Belarus	Plötzlicher Herztod	Während Behandlung	Ja	Nein
SoC	Südafrika	Stichwunde	Während Behandlung	Nein	Nein

Abkürzungen: BPaL: Bedaquilin, Pretomanid, und Linezolid; BPaLC: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Clofazimin; COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; SoC: Standard of Care; TB: Tuberkulose
Quelle: (4, 50)

4.3.1.3.1.1.4 Mortalität – Gesamtüberleben – NExT

Tabelle 4-34: Ergebnisse zum *Gesamtüberleben (OS)* in der RCT NExT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben (OS)			
NExT	BDQ/LZD	4/49 (8,16)	0,90 [0,24; 3,40]; p=0,8735
	SoC	4/44 (9,09)	

a: eigene Berechnung
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; LZD: Linezolid; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care
Quelle: (2, 51)

Sowohl der Interventionsarm als auch der Kontrollarm weisen jeweils vier Todesfälle auf. Davon sind im Interventionsarm drei Todesfälle im Zusammenhang mit der TB-Erkrankung stehend und im Kontrollarm zwei. Für die übrigen Todesfälle wird keine Ursache genannt.

4.3.1.3.1.1.5 Mortalität – Gesamtüberleben – DELIBERATE

Es traten während der Behandlung (24 Wochen) keine Todesfälle auf. Lediglich ein Todesfall (Mord) wurde zu Woche 96 im DLM-Arm registriert (3, 52).

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Heilung (WHO 2008, 2013 und 2021)Tabelle 4-35: Operationalisierung von *Heilung* in der RCT STREAM STAGE 2 und C208

Studie	Operationalisierung
STREAM STAGE 2	<p>Die Heilung wird für die Studie STREAM STAGE 2 gemäß der Definition der WHO für Heilung aus dem Jahr 2008, 2013 und 2021 operationalisiert und für die finale Analyse basierend auf der MDR-TB-Population ausgewertet.</p> <p>In der Studie STREAM STAGE 2 wird der Endpunkt Heilung (WHO 2008) wie folgt operationalisiert: Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig (d.h. in mindestens fünf Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Monate ihrer Behandlung) den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.</p> <p>Heilung (2013) wird wie folgt operationalisiert: Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien abgeschlossen haben und in allen aufeinander folgenden Auswurfproben (erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen) nach der intensiven Phase ihrer Behandlung Erregerfreiheit bis zur letzten Analyse in ihrem Auswurf zeigten.</p> <p>Heilung (2021) wird wie folgt operationalisiert: Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß nationalen Behandlungsrichtlinien abgeschlossen haben, eine bakterielle Konversion sowie keine bakterielle Reversion vorweisen können. Eine bakterielle Konversion ist definiert als zwei aufeinander folgende negative Kulturen in einem Abstand von 7 Tagen. Bakterielle Reversion ist definiert als zwei aufeinander folgende positive Kulturen in einem Abstand von 7 Tagen nach einer Konversion.</p>
C208	<p>Die Heilung wird für die Studie C208 gemäß der Definition der WHO für Heilung aus dem Jahr 2008 operationalisiert und für die finale Analyse (bis zu Woche 120) basierend auf der ITT-Population ausgewertet.</p> <p>Als geheilt gelten Studienteilnehmer, die ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig (d.h. in mindestens fünf Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Monate ihrer Behandlung) den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in drei aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (engl. Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960.</p>
Abkürzungen: d.h.: das heißt; ITT: Intention to Treat; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Heilung in der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STREAM STAGE 2	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
C208	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studien STREAM STAGE 2 und C208 auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt Heilung, unabhängig der WHO-Definition, wird in der Studie STREAM STAGE 2 unverblindet erhoben. In der Studie C208 wird der Endpunkt Heilung verblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte in allen Studien nach dem ITT-Prinzip. Die Analysen berücksichtigen alle randomisierten Patienten, die der jeweiligen Analysepopulation der Studien entsprechen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Bei dem Endpunkt Heilung ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die automatisiert und standardisiert erhoben werden und er damit nach objektiven Kriterien beurteilt wird. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Heilung (WHO 2008, 2013 und 2021) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität – Heilung – STREAM STAGE 2

Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Heilung* (WHO 2008,2013 und 2021) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Arm C vs. Arm B		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Heilung (WHO 2008)					
STREAM STAGE 2	120/150 (80,0%)	91/141 (64,5%)	2,20 [1,30; 3,73] p=0,0032	1,24 [1,07; 1,44] p=0,0040	15,50% [5,30%; 25,60%] p=0,0029
Heilung (WHO 2013)					
STREAM STAGE 2	120/150 (80,0%)	92/141 (65,2%)	2,13 [1,25; 3,62] p=0,0048	1,23 [1,06; 1,42] p=0,0057	14,80% [4,60%; 24,90%] p=0,0043
Heilung (WHO 2021)					
STREAM STAGE 2	117/150 (78,0%)	87/141 (61,7%)	2,20 [1,32; 3,68] p=0,0024	1,26 [1,08; 1,48] p=0,0031	16,30% [5,90%; 26,70%] p=0,0021
<p>a: Analyse-Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p> <p>Quelle: (6)</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Heilung* (WHO 2008) im Behandlungsarm 120 Ereignisse (80,0%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (64,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 2,20 [1,30; 3,73]; p=0,0032), das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0040) und die Risikodifferenz (RD [95%-KI]: 15,50% [5,30; 25,60]; p=0,0029) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Heilung* (WHO 2013) im Behandlungsarm 120 Ereignisse (80,0%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (65,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 2,13 [1,25; 3,62]; p=0,0048), das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 1,23 [1,06; 1,42]; p=0,0057) und die Risikodifferenz (RD [95%-KI]: 14,80% [4,60; 24,90]; p=0,0043) signifikante Unterschiede.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Heilung* (WHO 2021) im Behandlungsarm 117 Ereignisse (78,0%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (61,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 2,20 [1,32; 3,68]; p=0,0024), das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0031) und die

Risikodifferenz (RD [95%-KI]: 16,30% [5,90%; 26,70%]; p=0,0021) signifikante Unterschiede.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Heilung – C208

Tabelle 4-38: Ergebnisse für *Heilung (WHO 2008)* für die ITT-Population aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

Studie	BDQ/BR	Placebo/BR	BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Heilung (WHO 2008)					
C208	45/79 (57,0%)	27/81 (33,3%)	2,69 [1,35; 5,35]; 0,0085	1,67 [1,17; 2,38]; 0,0055	23,1 [7,7; 38]; 0,0032
<p>a: Analyse Population: ITT-Population der Studie C208 b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation. Quelle: (7)</p>					

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

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

Eine Meta-Analyse der identifizierten Studien wurde aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Studiendesigns nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-39: Operationalisierung von *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76* in der RCT STREAM STAGE 2

Studie	Operationalisierung
STREAM STAGE 2	<p>Der Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 ist in der Studie STREAM STAGE 2 definiert als Zeitraum von 6 Wochen vor und 6 Wochen nach Woche 76 nach Randomisierung (Woche 70-82).</p> <p>Das Behandlungsergebnis eines Patienten wird als vorteilhaft klassifiziert, wenn die letzten zwei aufeinander folgenden Erregernachweise negativ waren unter der Bedingung das der Patient keine vorherigen positiven Erregernachweise aufwies. Die beiden Erregernachweise mussten an unterschiedlichen Tagen nachgewiesen werden, wobei der zweite innerhalb des Woche 76 Zeitraums erfolgen musste. Patienten, die kein Sputum produzieren konnten, oder deren Tests kontaminiert waren, wurden als vorteilhaft klassifiziert, wenn die letzten beiden Erregernachweise vor Woche 76 negativ waren.</p>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76* in der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STREAM STAGE 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase 3 Studie.

Das Verzerrungspotential der Studie STREAM STAGE 2 auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum vorteilhaften Behandlungsergebnis werden unverblindet erhoben. Bei dem Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die

automatisiert und standardisiert erhoben werden und er damit nach objektiven Kriterien beurteilt wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)	Kontrollregime (Arm B)	Arm C vs. Arm B		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76					
STREAM STAGE 2	125/150 (83,3%)	104/141 (73,8%)	1,78 [1,01; 3,15] p=0,0466	1,13 [1,00; 1,28] p=0,0494	9,60% [0,20%; 19,00%] p=0,0458
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation. Quelle: (6)</p>					

Zu Woche 76 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76* im Behandlungsarm 125 Ereignisse (83,3%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (73,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,78 [1,01; 3,15]; p=0,0466), das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 1,13 [1,00; 1,28]; p=0,0494) und die Risikodifferenz (RD [95%-KI]: 9,60% [0,20%; 19,00%]; p=0,0458) signifikante Unterschiede.

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

Eine Meta-Analyse der identifizierten Studien wurde aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Studiendesigns nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24Tabelle 4-42: Operationalisierung von *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24* in der RCT NExT

Studie	Operationalisierung
NExT	<p>Der Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24 wird in der Studie NExT anhand von zwei Bestandteilen definiert: „Heilung“ und „Behandlung abgeschlossen“.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung wird gemessen anhand 3 konsekutiver negativer Kulturnachweise in einem Abstand von mindestens 30 Tagen zueinander. • Eine abgeschlossene Behandlung liegt vor, wenn diese nach Protokoll und ohne Therapieversagen (Rückfall, Reinfektion, Aussetzen der Therapie (einer oder mehrere Monate der Behandlung fehlen, aber der Patient ist auffindbar und lebt) oder Tod) verlaufen ist.

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24* in der RCT NExT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase II-III-Studie.

Das Verzerrungspotential der Studie NExT auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum vorteilhaften Behandlungsergebnis werden unverblindet erhoben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis ist als hoch anzusehen.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24* für die mITT-Population aus der RCT NExT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SoC	BPaLM	BPaLM vs. SoC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	RR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-Wert
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24				
NExT	10/44 (22,7%)	25/49 (51,0%)	2,2 [1,2; 4,1]	28,3% [9,6%; 47%] p=0,006
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der mITT-Population der Studie NExT. Der Vergleich erfolgte anhand des Fisher-exact Tests. Abkürzungen: BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte ITT; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; vs.: versus Quelle: (2, 51)				

Bei der Analyse des Endpunktes *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24* zeigen sich im Kontrollarm 10 Ereignisse (22,7%) und im Interventionsarm 25 Ereignisse (51%). Beim Vergleich der Studienarme liegt für das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 2,2 [1,2; 4,1]) und die Risikodifferenz (RD [95%-KI]: 28,3% [9,6%; 47%]; p=0,006) ein signifikanter Unterschied vor.

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

Eine Meta-Analyse der identifizierten Studien wurde aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Studiendesigns nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72 in der RCT TB-PRACTECAL

Studie	Operationalisierung
TB-PRACTECAL	<p>Der primäre Endpunkt unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72 setzt sich zusammen aus Tod, Therapieversagen, Therapieabbruch, loss to follow-up und Rückfall. Die einzelnen Komponenten werden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod jeglicher Ursache • Therapieversagen wird hierbei definiert als zwei konsekutive positive Kulturnachweise mit einem Mindestabstand von 2 Wochen nach Woche 16 der Behandlung, bzw. Woche 28 für längere SoC Regime. • Als Therapieabbruch zählt die Entscheidung durch den Studienarzt die Therapie abbrechen, aufgrund von signifikanter Änderung des Therapieregimes oder weil der Patient regulär Medikamente nicht eingenommen hat. • Ein Patient wird als Lost to follow-up gewertet, wenn dieser Patient die Behandlung vollendet, aber nicht zur Untersuchung zu Woche 72 erscheint und nicht vor dem Ende des Follow-Up gefunden wird. • Ein Patient wird als rückfällig gewertet, wenn er die Behandlung ohne Therapieversagen vollendet und darauffolgend erneut diagnostiziert wird und eine Behandlung für MDR oder pre-XDR TB benötigt.
Abkürzungen: MDR-TB: Multiresistente TB; pre-XDR-TB: Prä-extensive resistente Tuberkulose; SoC: Standard of Care	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72* in der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase 3 Studie.

Das Verzerrungspotential der Studie TB-PRACTECAL auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum unvorteilhaftem Behandlungsergebnis werden unverblindet erhoben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unvorteilhaftes Behandlungsergebnis ist als hoch anzusehen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72* aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BPaLM	SoC	BPaLM vs. SoC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [96,6%-KI]	RD [96,6%-KI]
Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72				
TB-PRACTECAL	17/72 (24%)	39/73 (53%)	0,24 [0,11; 0,52]	-39,3% [-55,3%; -23,2%]
Abkürzungen: BPaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; vs.: versus Quelle: (4, 50)				

Zu Woche 72 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 72* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (24%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (53%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich folgende Ergebnisse für das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 0,24 [0,11; 0,52]) und für die Risikodifferenz (RD [95%-KI]: -39,3% [-55,3%; -23,2%]).

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

Eine Meta-Analyse der identifizierten Studien wurde aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Studiendesigns nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – Gemittelte QTc-VerlängerungTabelle 4-48: Operationalisierung von *Gemittelte QTc-Verlängerung* in der RCT

DELIBERATE

Studie	Operationalisierung
DELIBERATE	Der primäre Endpunkt wird anhand der Veränderung zu Baseline gemessen. Die Messungen in Woche 0 (Baseline) stellen hierbei den Vergleichswert dar. Dieser Wert wird mit dem gemittelten QTcF-Wert während der Behandlung von Woche 8 bis 24 verglichen. Der gemittelte QTcF-Werte während der Behandlung wird gebildet aus wöchentlichen Messungen zwischen Woche 8 und 24. Bei jeder wöchentlichen Visite erfolgen idealerweise 3 aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 5-10 Minuten.
Abkürzungen: QTcF: Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gemittelte QTc-Verlängerung* in der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie.

Das Verzerrungspotential der Studie DELIBERATE auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Endpunkt Gemittelte QTc-Verlängerung werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Analysen berücksichtigen alle randomisierten Patienten der Analysepopulation (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gemittelte QTc-Verlängerung ist als niedrig anzusehen, da der Endpunkt auf EKG-Ergebnissen beruht, die objektiv auswertbar sind.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für *Gemittelte QTc-Verlängerung* für die QT-Analyse-Population aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	Messung oder Vergleich	Durchschnittswert in ms	95,1%-KI
BDQ-Arm	Baseline	397,4	389,3; 405,6
	Während der Behandlung^a	409,7	402,5; 416,8
	Differenz	12,3	7,8; 16,7
DLM-Arm	Baseline	404,9	396,6; 413,2
	Während der Behandlung^a	413,4	406,1; 420,8
	Differenz	8,6	4,0; 13,1
BDQ+DLM-Arm	Baseline	391,7	383,2; 400,2
	Während der Behandlung^a	412,4	405,0; 419,9
	Differenz	20,7	16,1; 25,3

a: Es wird der gemittelte QTcF Durchschnittswert von Woche 8 – 24 gebildet.
 Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; DLM: Delamanid; KI: Konfidenzintervall; ms: Millisekunden; QTcF: Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall
 Quelle:(3, 52)

Bei der Analyse des Endpunktes *Gemittelte QT-Verlängerung* zeigt sich im BDQ-Arm eine Differenz zwischen Baseline und während der Behandlung von 12,3ms, im DLM-Arm eine Differenz zwischen Baseline und während der Behandlung von 8,6ms und im BDQ+DLM-Arm eine Differenz zwischen Baseline und Während der Behandlung von 20,7ms.

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-51: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen in den RCT STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT, DELIBERATE

Studie	Operationalisierung
STREAM STAGE 2	<p>UE werden in der Studie STREAM STAGE 2 bis zum Ende des Follow-Up berichtet.</p> <p><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE von besonderem Interesse <p>Für jede der genannten Gesamtraten (außer UE von besonderem Interesse) erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind <p>Im Studienprotokoll ist keine eindeutige Anweisung zum Berichten unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen definiert. Dagegen ist im SAP vorgegeben, dass mindestens Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum permanenten Abbruch von Bedaquilin und Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum permanenten Abbruch anderer TB-Medikamente durchzuführen sind.</p> <p>Die Informationen aus dem SAE CRF wurden entsprechend verwendet um im klinischen Studienbericht schwerwiegende UE, die zum permanenten Abbruch von Bedaquilin, bzw. anderer TB-Medikamente führen zu analysieren. Der hierfür verwendete CRF-Bogen (Form 9) enthält jedoch keine Daten zu nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen. Separat hiervon wurde im klinischen Studienbericht jegliche UE (schwerwiegend und nicht-schwerwiegend), die zum Abbruch von Bedaquilin führen analysiert. Diese Analysen basieren auf einem anderen systematischen CRF-Bogen (Form 18). Die Erhebungen dieses Bogens wurden zusätzlich um eine manuelle Überprüfung der Bedaquilin Administrationsdaten ergänzt.</p> <p>Der klinische Studienbericht weist ebenfalls auf die Nicht-Vergleichbarkeit dieser Analysen, aufgrund der nicht einheitlichen und unvollständigen Berichterstattung hin, weshalb im Weiteren keine Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führen dargestellt werden. Weitere Informationen sind dem klinischen Studienbericht zu entnehmen (22).</p> <p>Die Ergebnisse werden für den finalen Datenschnitt dargestellt.</p>
C208	<p>Unerwünschte Ereignisse werden definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d.h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, die während des Verlaufs der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE,) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Dabei handelt es sich um UE, die von dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation BDQ/BR oder Placebo/BR bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der BR bzw. bis sieben Tage nach Abbruch der Studie erfasst worden sind.</p> <p>Alle UE in der Studie C208 wurden entsprechend den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0) berichtet. Die Einstufung in Schweregrade durch die Prüfarzte erfolgte gemäß DMID.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwere UE (Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Abbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR) <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (engl. Preferred Term, PT) gemäß MedDRA. Die aufgetretenen SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt. Entsprechend des CSR wird für die Darstellung der jeglichen UE ein Schwellenwert von $\geq 5\%$ verwendet. Alle anderen Kategorien werden mit einem Schwellenwert von $\geq 2\%$ berichtet.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung von UE von speziellem Interesse (AESI) als standardisierte MedDRA Abfragen (engl. Standardised MedDRA Queries, SMQ).</p> <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE (Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin oder Placebo führten <p>Für die Analyse der UE wurde die ITT-Population zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse werden für den finalen Analysezeitpunkt (bis zu Woche 120) dargestellt.</p>
TB- PRACTEC AL	<p>Es werden schwerwiegende oder schwere UE (Grad ≥ 3) zusammen und nach PT gemäß MedDRA und der Toxizitätsskala PV-TB-D12 (Version 5.0) berichtet. Des Weiteren werden verschiedene im Studienprotokoll und in Studienberichten definierte UE von besonderem Interesse differenziert nach den genannten Schweregraden berichtet.</p> <p>Die Ergebnisse für schwerwiegende oder schwere UE (Grad ≥ 3) werden für die as-treated Population für Woche 72 dargestellt. Für die UE von besonderem Interesse werden die Ergebnisse für den gesamten Beobachtungszeitraum für die as-treated Population dargestellt.</p>
NExT	<p>Es werden in der Studie NExT unerwünschte Ereignisse gemäß der DAIDS Toxizitätsskala berichtet und ausgewertet. Schwerwiegende UE wurden gemäß good clinical practice definiert. Die unerwünschten Ereignisse wurden folgendermaßen gruppiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE (Grad 3) • UE (Grad 4-5) • Schwerwiegende UE • UE, die zu Abbruch von mindestens 1 TB-Medikament führen <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung von UE von speziellem Interesse.</p> <p>Die Ergebnisse werden für die mITT-Population über den gesamten Beobachtungszeitraum zu Monat 24 dargestellt.</p>
DELIBER ATE	<p>Es werden ausschließlich Grad 3 oder höher eingestufte unerwünschte Ereignisse nach PT gemäß MedDRA berichtet.</p> <p>Die Ergebnisse werden für Woche 24 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); CRF: Conditional random fields; CSR: Clinical Study Report; DAIDS: Division of AIDS; DMID: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte ITT; PT: Preferred Term; SAE: Severe Adverse Event; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; TB: Tuberkulose; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in den RCT STREAM STAGE 2, C208, TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STREAM STAGE 2	niedrig	nein	ja	ja	ja	Niedrig/Hoch ^a
C208	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TB-PRACTECAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
NExT	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DELIBERATE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für jegliche unerwünschte Ereignisse als hoch eingeschätzt. Für schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Objektivierbarkeit der Kriterien als niedrig eingestuft.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden in den Studien STREAM STAGE 2, TB-PRACTECAL, NexT und DELIBERATE unverblindet erhoben und vom behandelnden Arzt dokumentiert. Die Daten der Studie C208 werden bis zum Ende der intensiven Behandlungsphase (Woche 24) doppelblind erhoben. Danach werden nur vereinzelte Fälle entblindet um diesen Patienten eine Nachfolgetherapie zu ermöglichen. Die Analyse der Daten erfolgt für alle Studien nach dem ITT-Prinzip. Die Analysen berücksichtigen alle

randomisierten Patienten, die der jeweiligen Analysepopulation der Studien entsprechen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Ein Abgleich der verfügbaren Dokumente (z.B. Publikation oder Studienprotokoll) ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist für alle Studien transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

In den Studien STREAM STAGE 2 und C208 wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (jegliche unerwünschte Ereignisse werden in der STREAM STAGE 2 als hoch eingestuft). Dies gilt für die Gesamtraten, die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse und die Detaildarstellung der SOC/PT. In den Studien TB-PRACTECAL, NexT und DELIBERATE wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte aufgrund der limitiert verfügbaren Dokumentation als hoch eingestuft.

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

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

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

4.3.1.3.1.7.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate**4.3.1.3.1.7.1.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – STREAM STAGE 2**Tabelle 4-53: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse								
STREAM STAGE 2	145/150 (96,7%)	0,03 [0,03; 0,07]	138/141 (97,9%)	0,03 [NA; NA]	0,63 [0,15; 2,69] p=0,5303	0,99 [0,95; 1,03] p=0,5271	-1,20% [-4,90%; 2,50%] p=0,5266	1,00 [0,79; 1,26] p=0,9895
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
STREAM STAGE 2	34/150 (22,7%)	20,20 [13,83; 29,11]	30/141 (21,3%)	26,38 [19,48; 28,81]	1,08 [0,62; 1,89] p=0,7752	1,06 [0,69; 1,64] p=0,7749	1,40% [-8,10%; 10,90%] p=0,7746	1,19 [0,72; 1,95] p=0,5010
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)								
STREAM STAGE 2	83/150 (55,3%)	8,80 [3,88; 17,38]	80/141 (56,7%)	8,28 [4,67; 13,77]	0,94 [0,59; 1,50] p=0,8097	0,97 [0,80; 1,20] p=0,8093	-1,40% [-12,80%; 10,00%] p=0,8094	1,04 [0,77; 1,43] p=0,7811
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p>								

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

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Quelle: (6)								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 145 Ereignisse (96,7%) und im Kontrollarm 138 Ereignisse (97,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate im Behandlungsarm und 0,03 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,79; 1,26]; p=0,9895).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 34 Ereignisse (22,7%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (21,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,20 Monate im Behandlungsarm und 26,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,72; 1,95]; p=0,5010).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 83 Ereignisse (55,3%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (56,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,80 Monate im Behandlungsarm und 8,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,77; 1,43]; p=0,7811).

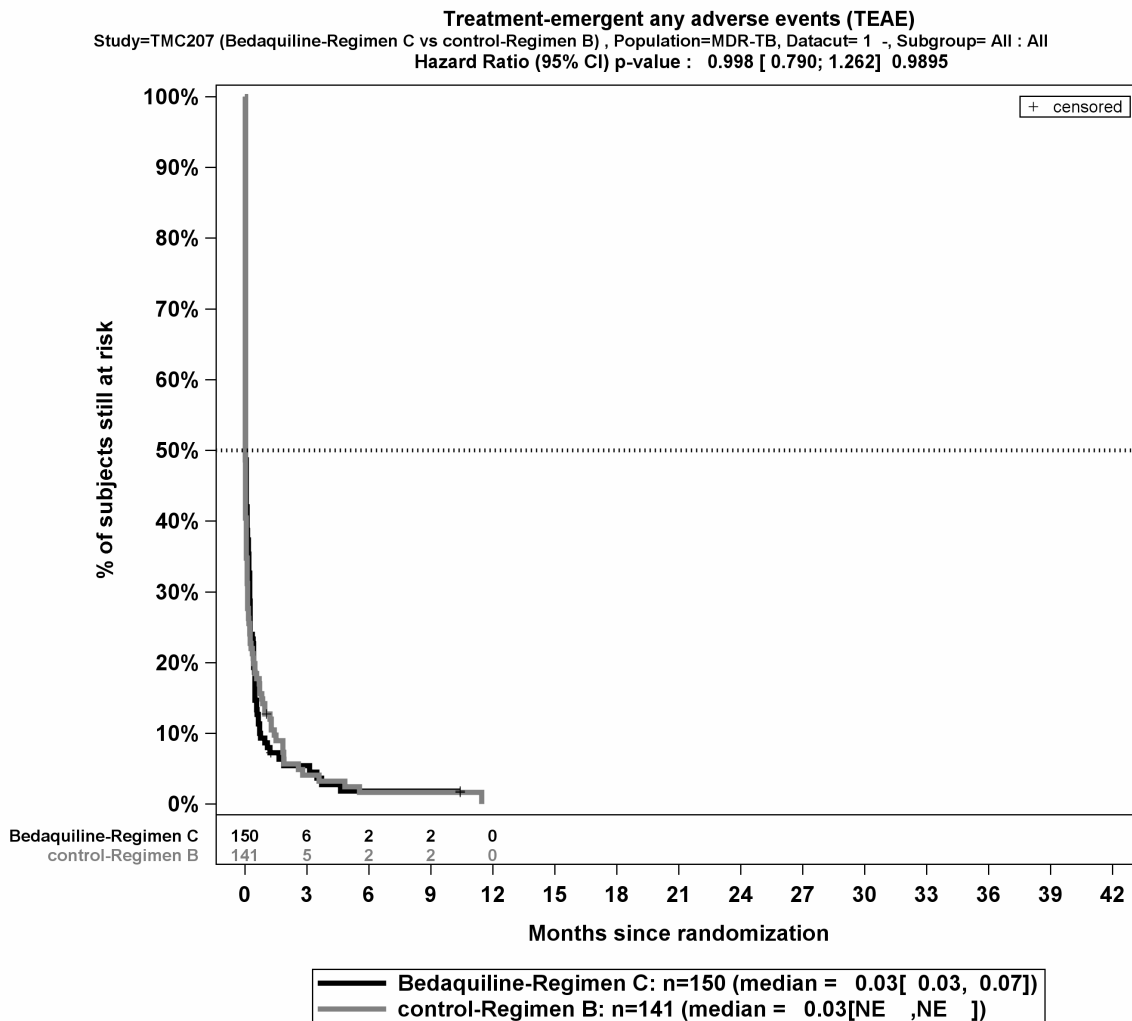


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

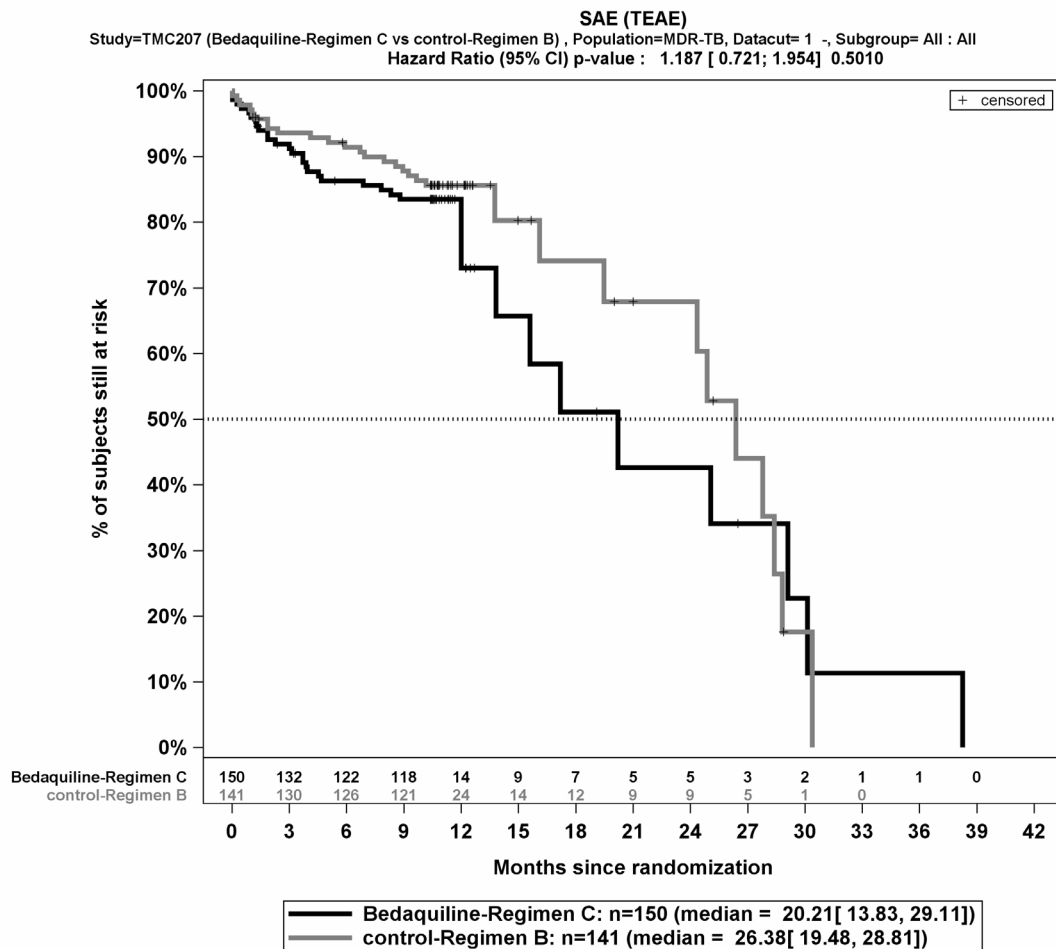


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

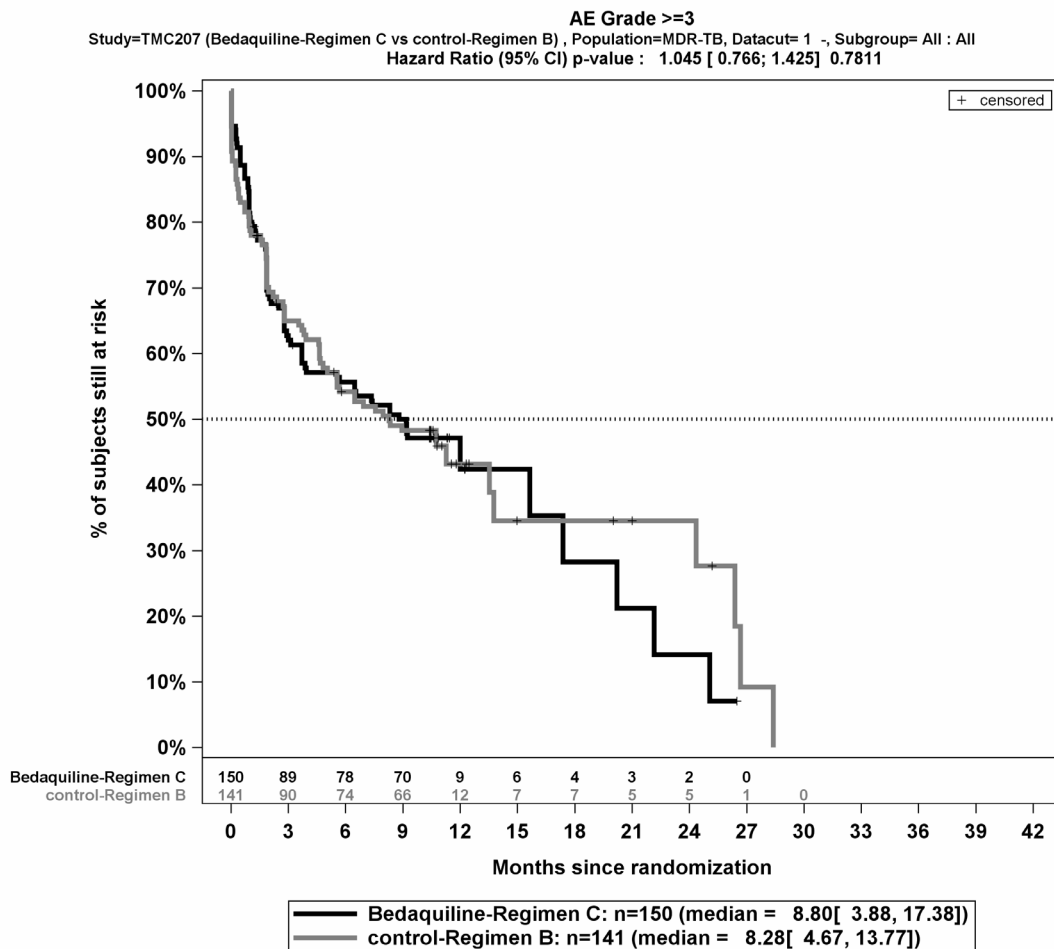


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

4.3.1.3.1.7.1.2 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – C208Tabelle 4-54: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse* aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

Studie	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche unerwünschten Ereignisse							
C208	79	78 (98,7%)	81	79 (97,5%)	1,98 [0,17; 22,22]; p=0,5817	1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	1,20 [-3,00; 5,40]; p=0,5729
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
C208	79	34 (43,0%)	81	29 (35,8%)	1,36 [0,72; 2,56]; p=0,3495	1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	7,2 [-7,90; 22,30]; p=0,3479
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)							
C208	79	18 (22,8%)	81	15 (18,5%)	1,30 [0,60; 2,8]; p=0,5055	1,23 [0,67; 2,27]; p=0,5607	4,3 [-8,30; 16,80]; p=0,5047
UE, die zum Therapieabbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR führen							
C208	79	4 (5,1%)	81	5 (6,2%)	0,81 [0,21; 3,14]; p=0,7611	0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	-1,1 [-8,2; 6,0]; p=0,7604
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet. OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an. Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NA: Nicht auswertbar, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (7)							

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR oder Placebo/BR führen, treten nicht signifikant häufiger in einem der beiden Studienarme auf.

4.3.1.3.1.7.1.3 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – TB-PRACTECAL

Tabelle 4-55: Ergebnisse für *schwerwiegende oder schwere UE (Grad ≥ 3)* zu Woche 72 aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	SoC		BpaLM		SoC vs. BpaLM
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	RD [96,6%-KI]
Schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)					
TB-PRACTECAL	43/73 (59%)	69	14/72 (19%)	16	-40% [-55%; -24%]
a: Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der as-treated-Population der Studie TB-PRACTECAL Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BpaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; RD: Risikodifferenz; SoC: Standard of Care, vs.: versus Quelle:(4, 50)					

Zu Woche 72 zeigen sich bei der Analyse der schwerwiegende oder schwere UE (Grad ≥ 3) im Kontrollarm 69 Ereignisse bei 43 Patienten (59%) und im Behandlungsarm 16 Ereignisse bei 14 Patienten (19%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich folgende Ergebnisse für die Risikodifferenz: RD [95%-KI]: -40% [-55%; -24%].

4.3.1.3.1.7.1.4 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – NexT

Tabelle 4-56: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* zu Monat 24 aus der RCT NexT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC	BDQ/LZD	SoC vs. BDQ/LZD
	Ereignisse	Ereignisse	OR [95%-KI] p-Wert
Jegliche unerwünschten Ereignisse			
NExT	72	71	NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
NExT	10	14	1,3 [0,5; 3,4] p=0,64
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3)			
NExT	16	31	3,0 [1,3; 7,0] p=0,013
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 4–5)			
NExT	12	14	1,2 [0,5; 2,9] p=0,82
UE, die zu Abbruch von mindestens 1 TB-Medikament führen			
NExT	29	17	0,2 [0,1; 0,5] p=0,001
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der mITT-Population der Studie NexT. Der Vergleich erfolgte anhand des Fisher-exact Tests. Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; KI: Konfidenzintervall; LZD: Linezolid; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; SoC: Standard of Care; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (2, 51)			

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* im Kontrollarm 72 Ereignisse und im Interventionsarm 71 Ereignisse.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE (Grad 3)* im Kontrollarm 16 Ereignisse und im Interventionsarm 31 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 3,0 [1,3; 7,0]; p=0,013) ein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE (Grad 4-5)* im Kontrollarm 12 Ereignisse und im Interventionsarm 14 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,2 [0,5; 2,9]; p=0,82) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende UE* im Kontrollarm 10 Ereignisse und im Interventionsarm 14 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,3 [0,5; 3,4]; p=0,64) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zu Abbruch von mindestens 1 TB-Medikament führen* im Kontrollarm 29 Ereignisse und im Interventionsarm 17 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,2 [0,1; 0,5]; p=0,001) ein signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.1.7.1.5 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – DELIBERATE

Tabelle 4-57: Ergebnisse für *schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS-Grad ≥ 3)* zu Woche 24 aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	BDQ-Arm	DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm	BDQ-Arm vs. DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm vs. DLM-Arm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert^a	RR [95%-KI] p-Wert^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS-Grad ≥ 3)					
DELIBERATE	12/28 (42,9%)	6/27 (22,2%)	16/27 (59,3%)	1,93 [0,85; 4,40] p=0,1188	2,67 [1,23; 5,77] p=0,0128
a: eigene Berechnung Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; DLM: Delamanid; DAIDS: Division of AIDS; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle:(3, 52)					

4.3.1.3.1.7.2 Unerwünschte Ereignisse besonderem Interesse**4.3.1.3.1.7.2.1 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – STREAM STAGE 2****Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis – RCT**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis								
STREAM STAGE 2	19/150 (12,7%)	NA [NA; NA]	29/141 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0700	0,62 [0,36; 1,05] p=0,0735	-7,90% [-16,40%; 0,60%] p=0,0696	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0815
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis								
STREAM STAGE 2	0/150 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis								
STREAM STAGE 2	4/150 (2,7%)	NA [NA; NA]	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,23; 3,83] p=0,9294	0,94 [0,24; 3,69] p=0,9293	-0,20% [-3,90%; 3,60%] p=0,9293	0,96 [0,24; 3,83] p=0,9527
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p>								

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

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (6)								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* im Behandlungsarm 19 Ereignisse (12,7%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (20,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,60 [0,34; 1,07]; p=0,0815).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (2,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,96 [0,24; 3,83]; p=0,9527).

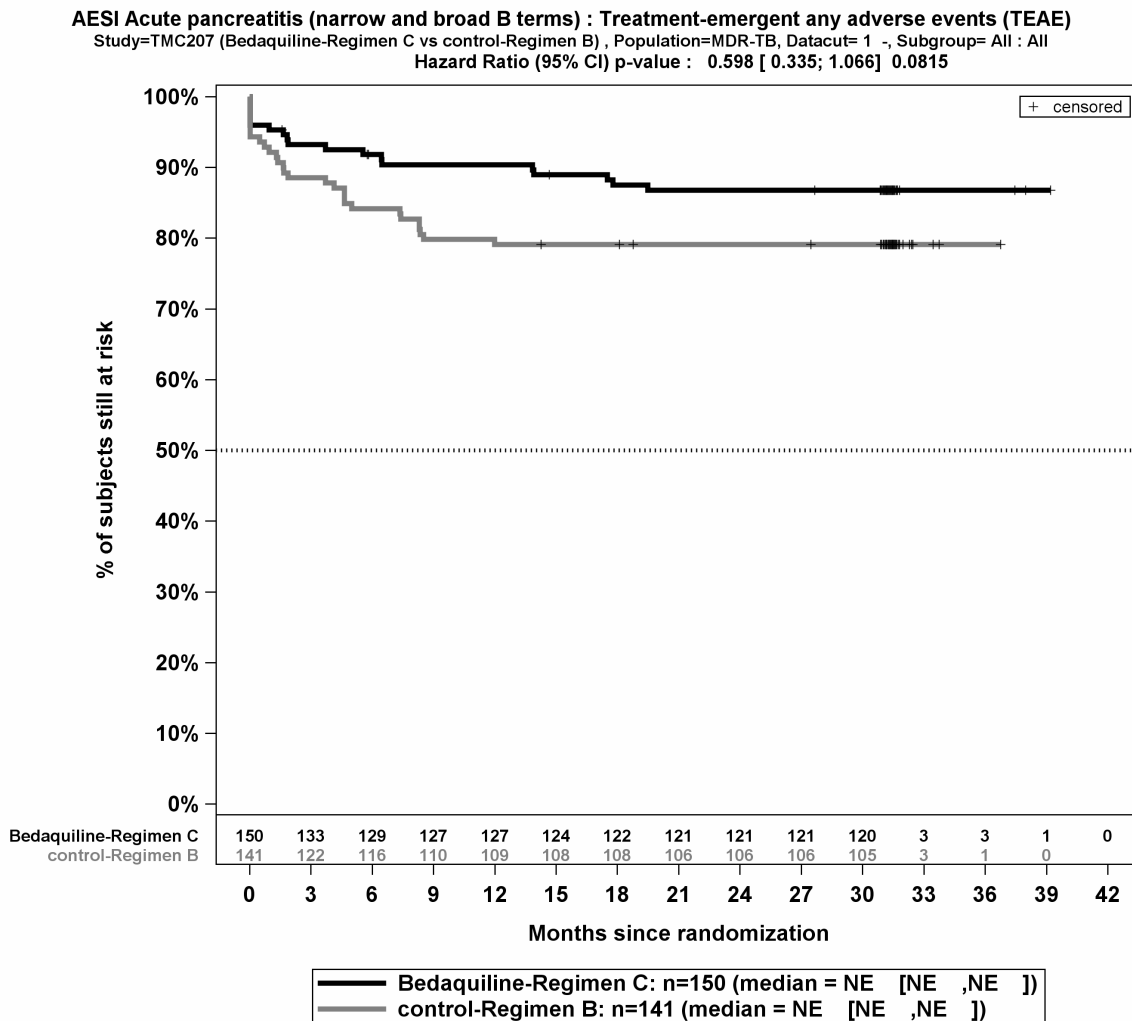


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

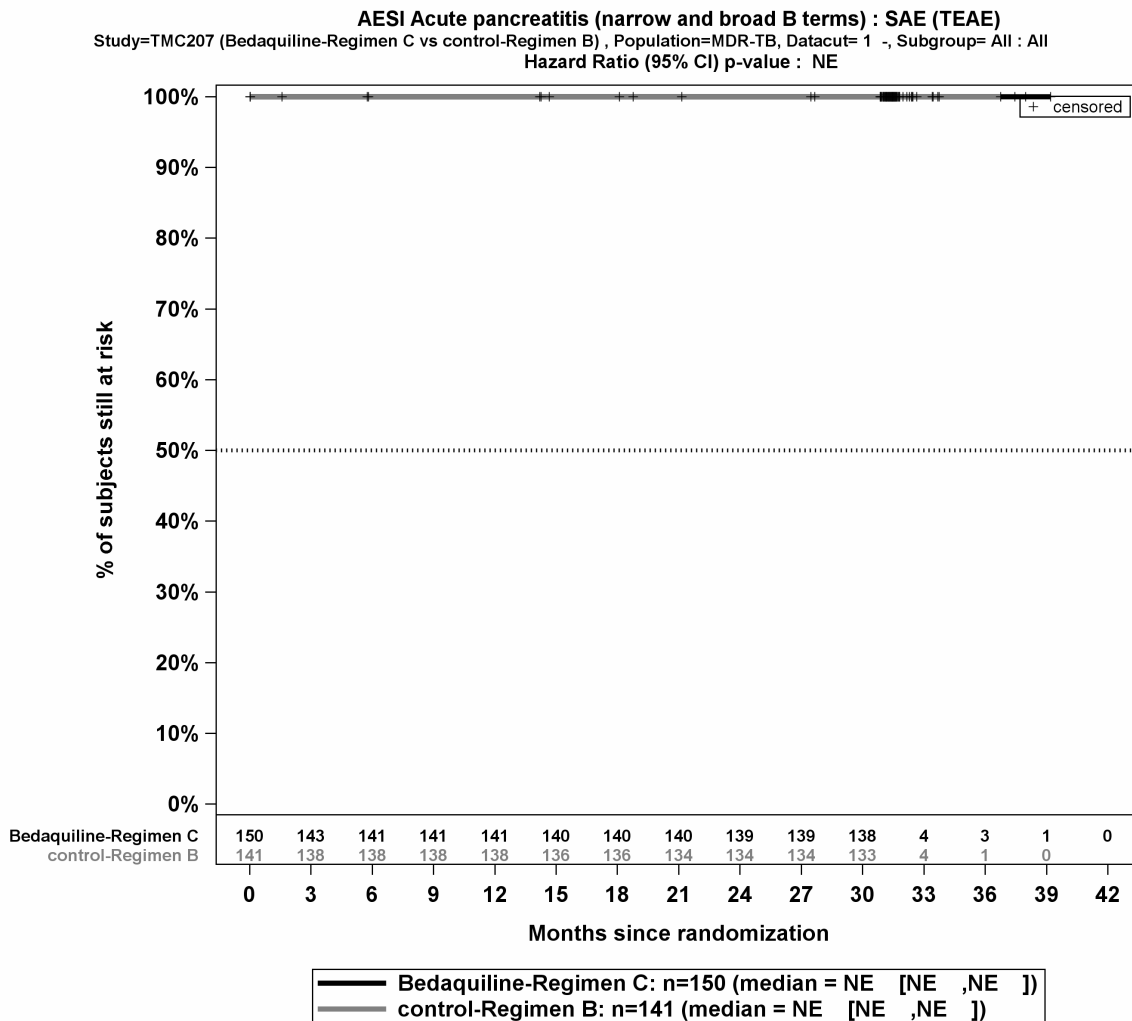


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

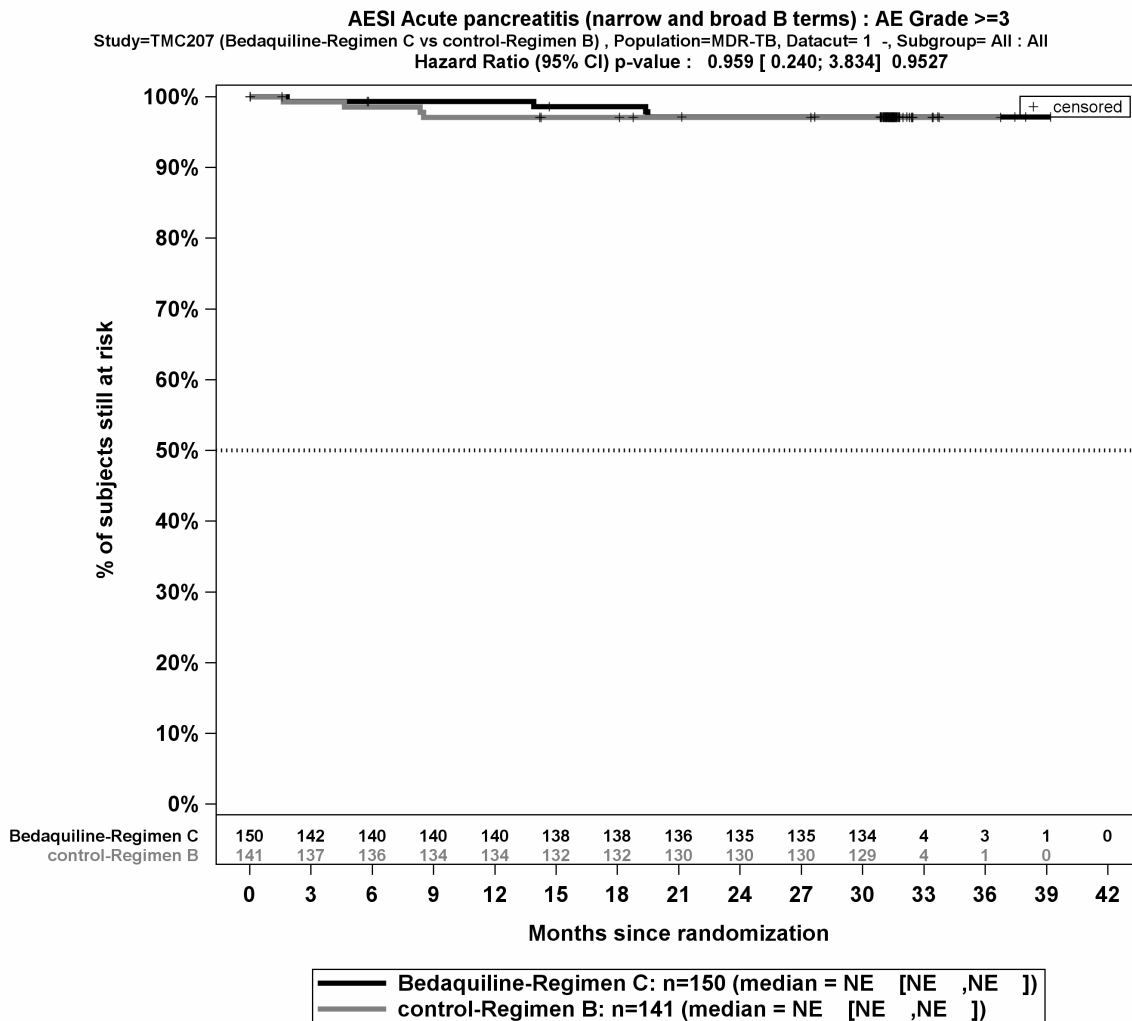


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad \geq 3)* von besonderem Interesse: *Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen – RCT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen								
STREAM STAGE 2	9/150 (6,0%)	NA [NA; NA]	8/141 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,40; 2,83] p=0,9058	1,06 [0,42; 2,67] p=0,9056	0,30% [-5,10%; 5,70%] p=0,9055	1,11 [0,43; 2,87] p=0,8318
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen								
STREAM STAGE 2	0/150 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen								
STREAM STAGE 2	0/150 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (6)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (6,0%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (5,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,11 [0,43; 2,87]; p=0,8318).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

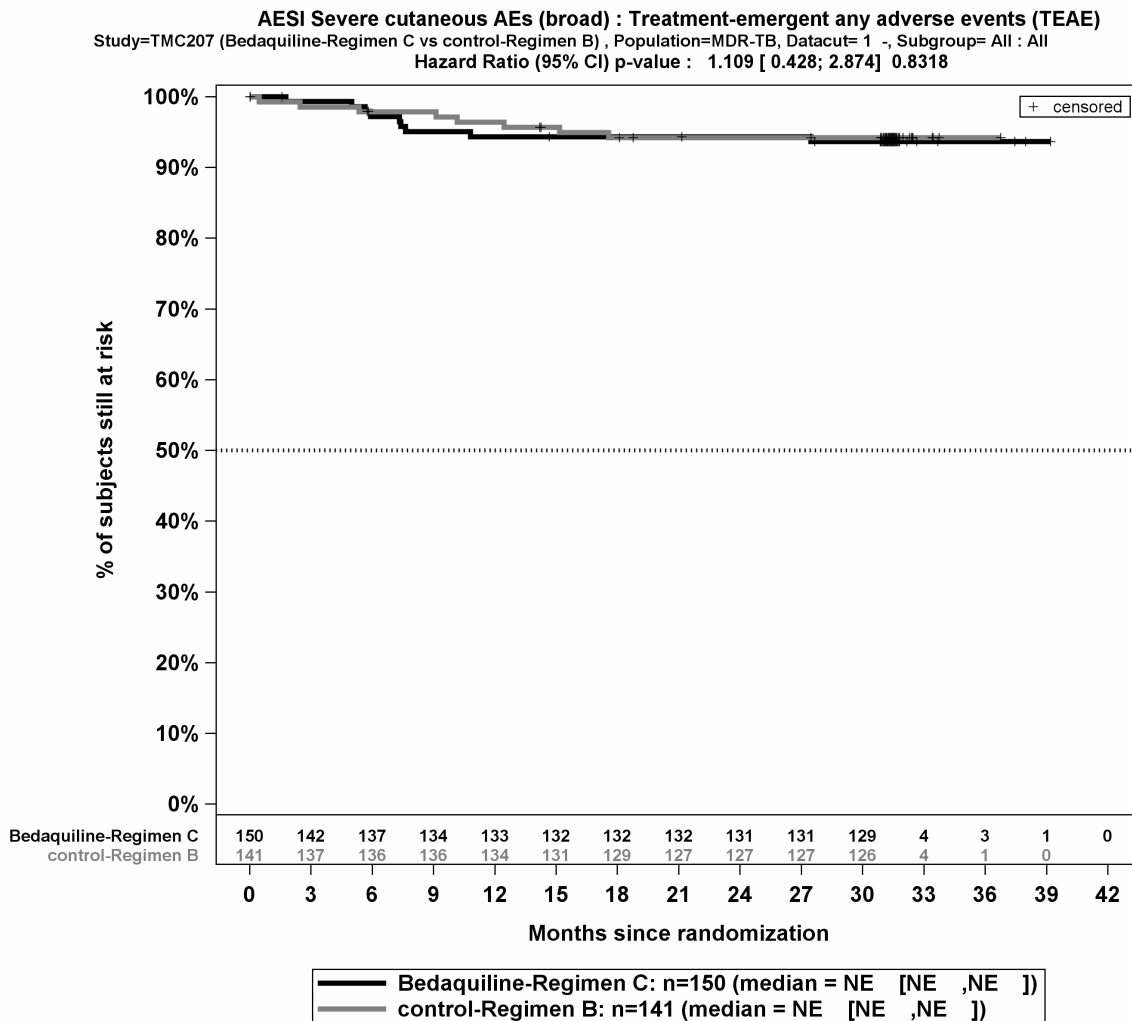


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

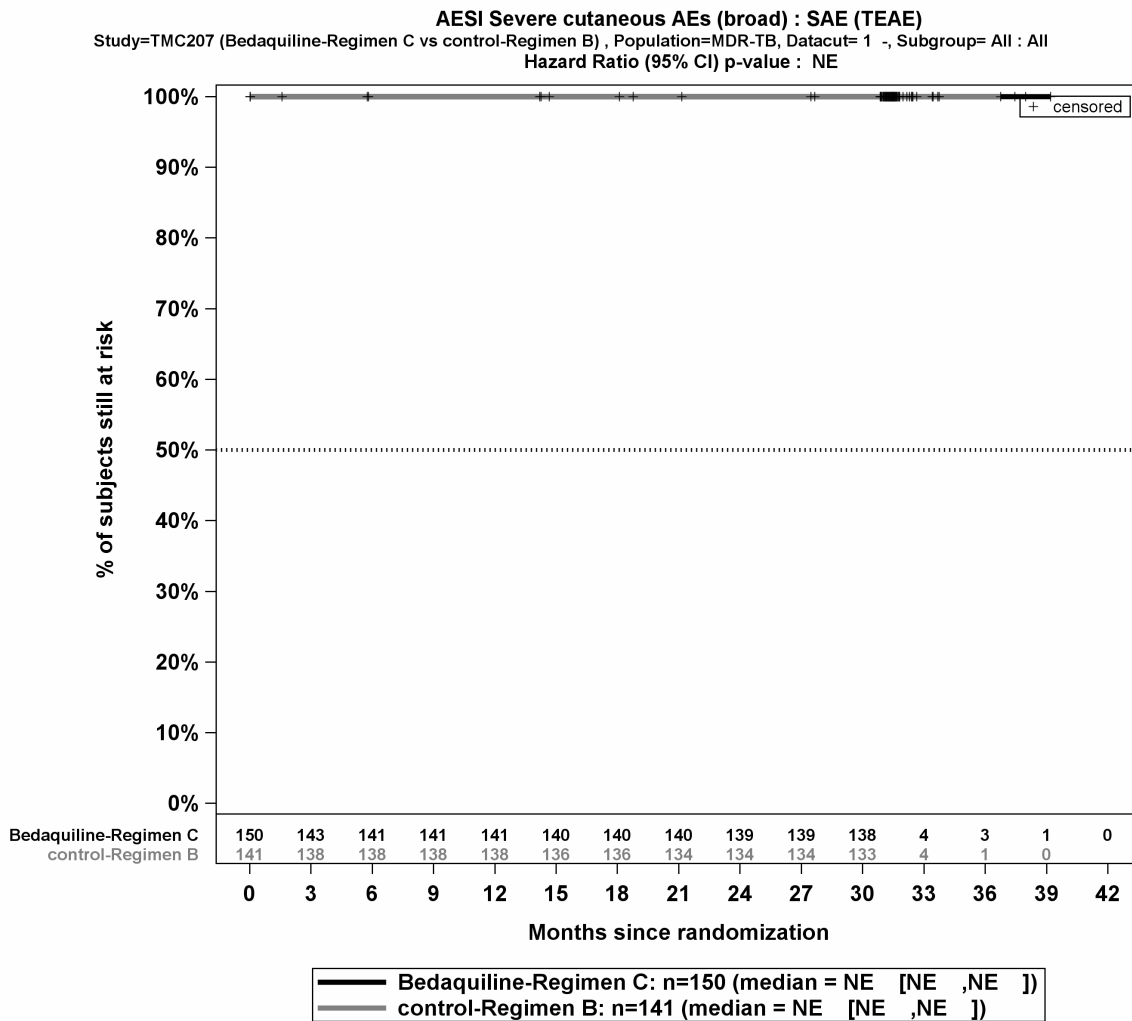


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

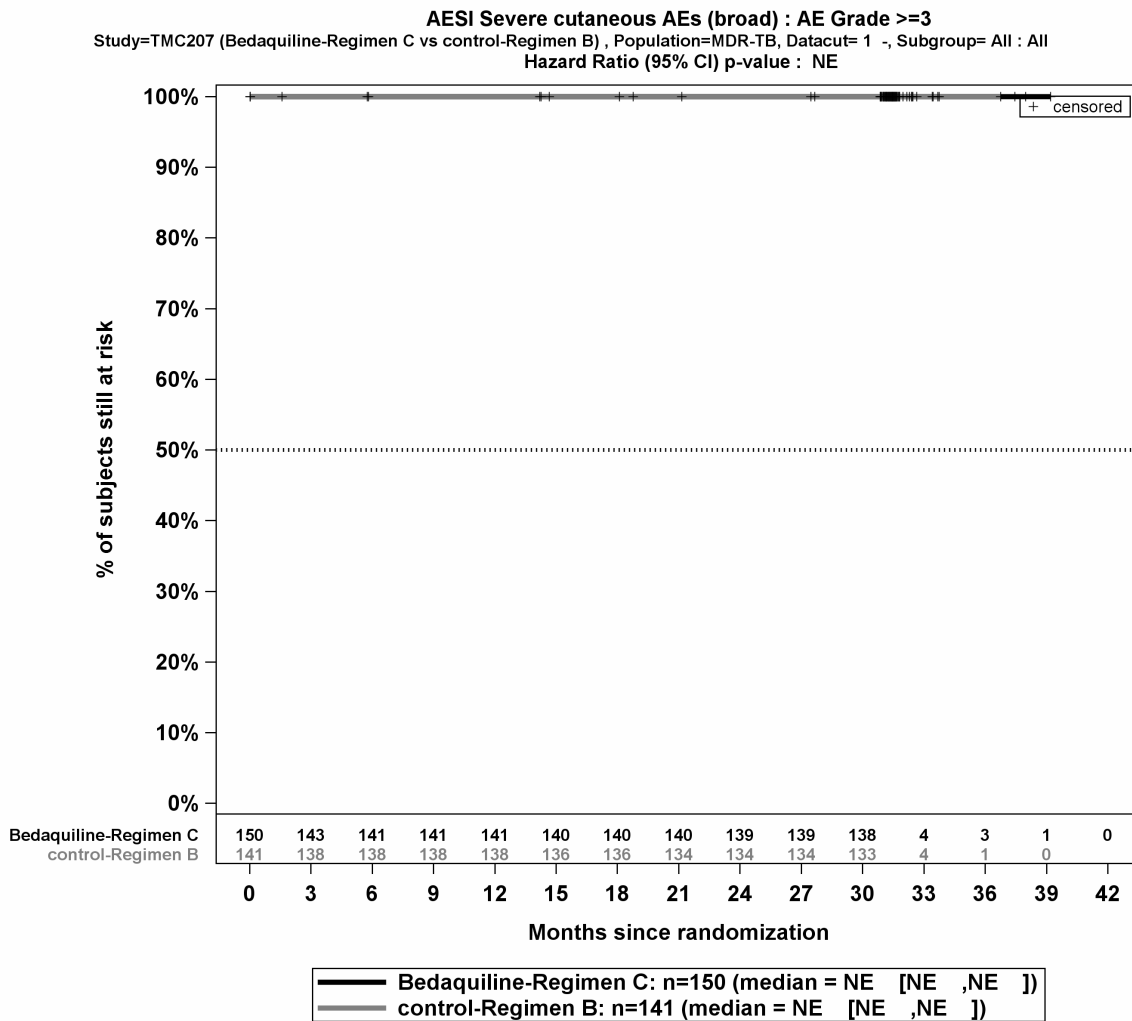


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* von besonderem Interesse: *Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung – RCT

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes/ QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung								
STREAM STAGE 2	98/150 (65,3%)	3,71 [2,79; 6,44]	86/141 (61,0%)	5,55 [3,81; 9,33]	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4436	1,07 [0,90; 1,28] p=0,4442	4,30% [-6,70%; 15,40%] p=0,4427	1,19 [0,89; 1,59] p=0,2318
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung								
STREAM STAGE 2	1/150 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,70% [-0,60%; 2,00%] p=0,3157	NA [NA; NA]
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung								
STREAM STAGE 2	44/150 (29,3%)	NA [NA; NA]	38/141 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,67; 1,88] p=0,6521	1,09 [0,75; 1,57] p=0,6519	2,40% [-7,90%; 12,70%] p=0,6512	1,13 [0,73; 1,75] p=0,5720
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (6)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* im Behandlungsarm 98 Ereignisse (65,3%) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (61,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,71 Monate im Behandlungsarm und 5,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,89; 1,59]; p=0,2318).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* im Behandlungsarm 44 Ereignisse (29,3%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,13 [0,73; 1,75]; p=0,5720).

AESI Torsades de Pointes / QT prolongation (narrow and broad terms) : Treatment-emergent any adverse events (TEAE)

Study=TMC207 (Bedaquiline-Regimen C vs control-Regimen B) , Population=MDR-TB, Datacut= 1 -, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 1.194 [0.893; 1.595] 0.2318

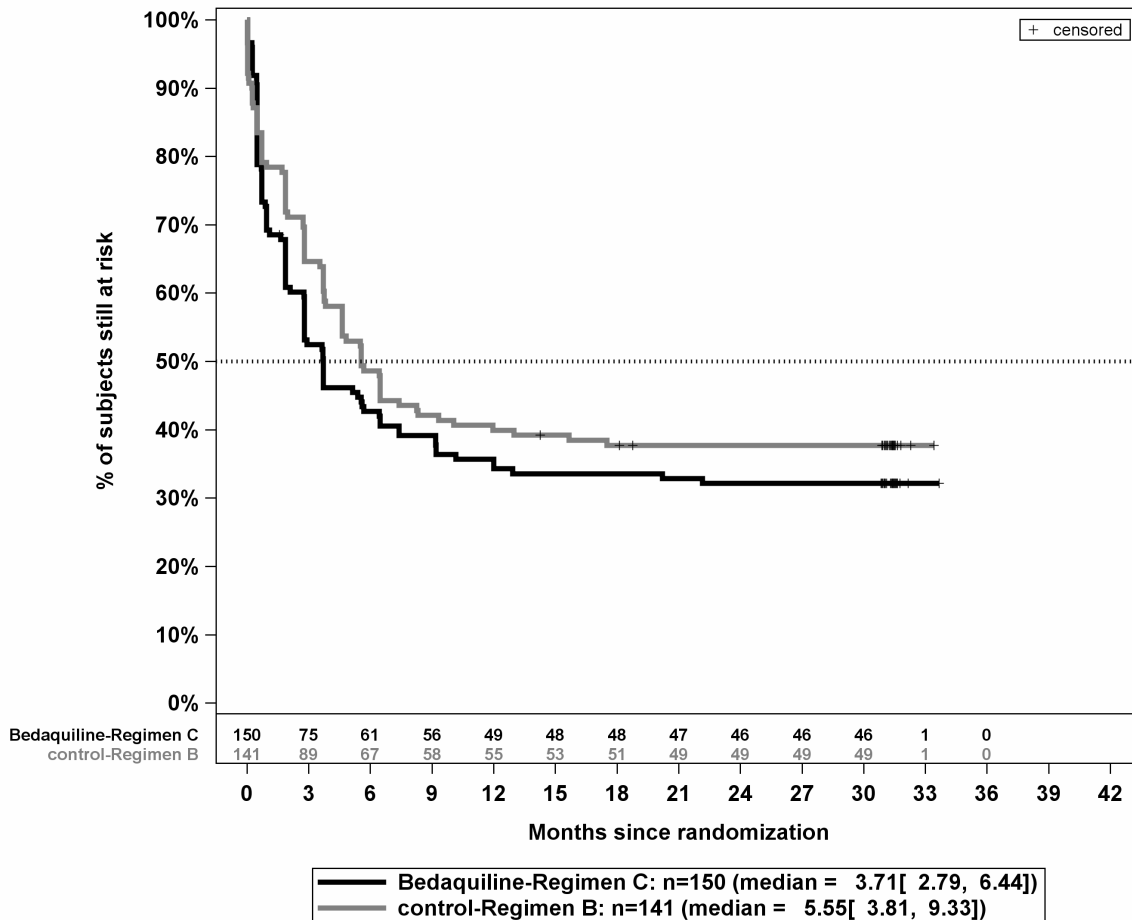


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

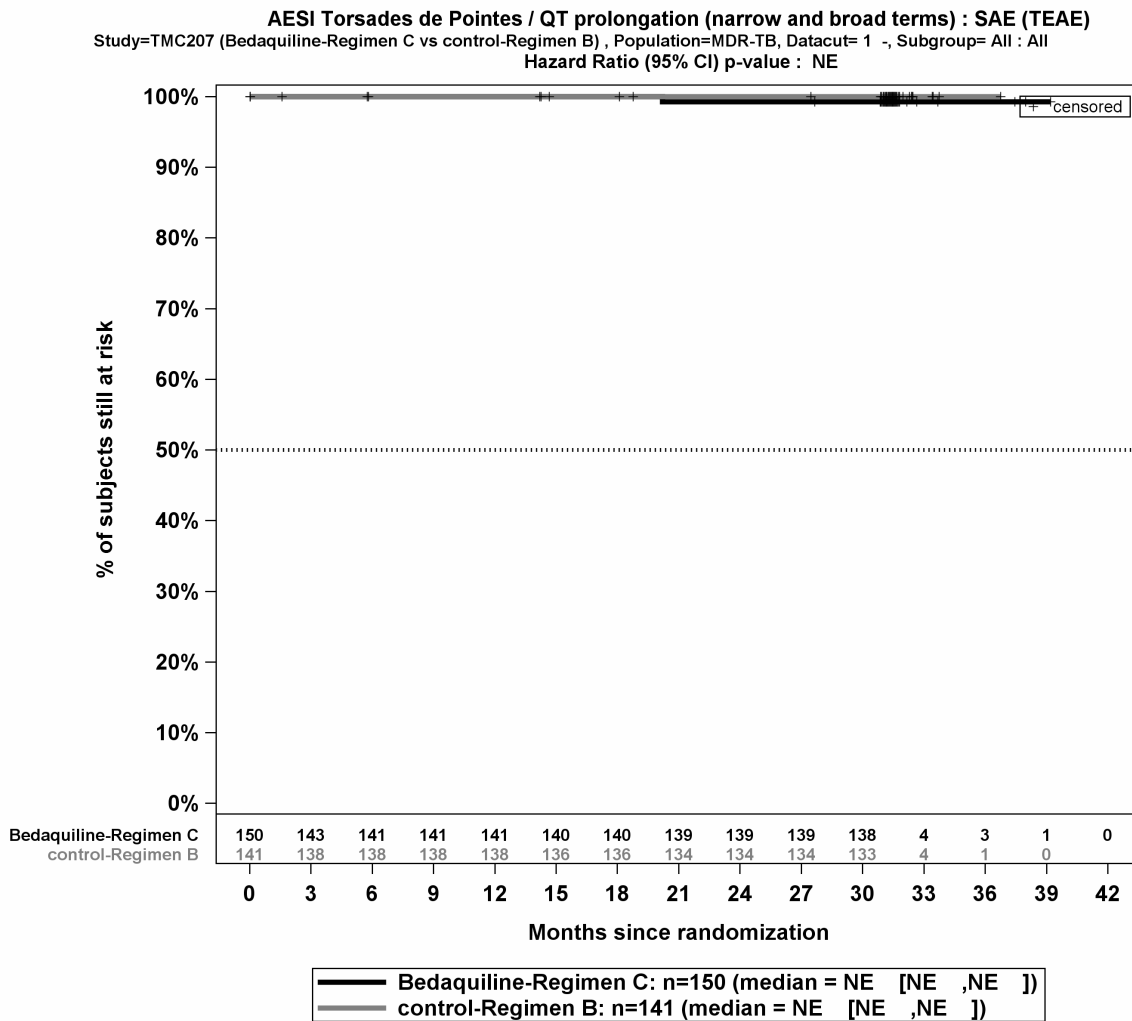


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

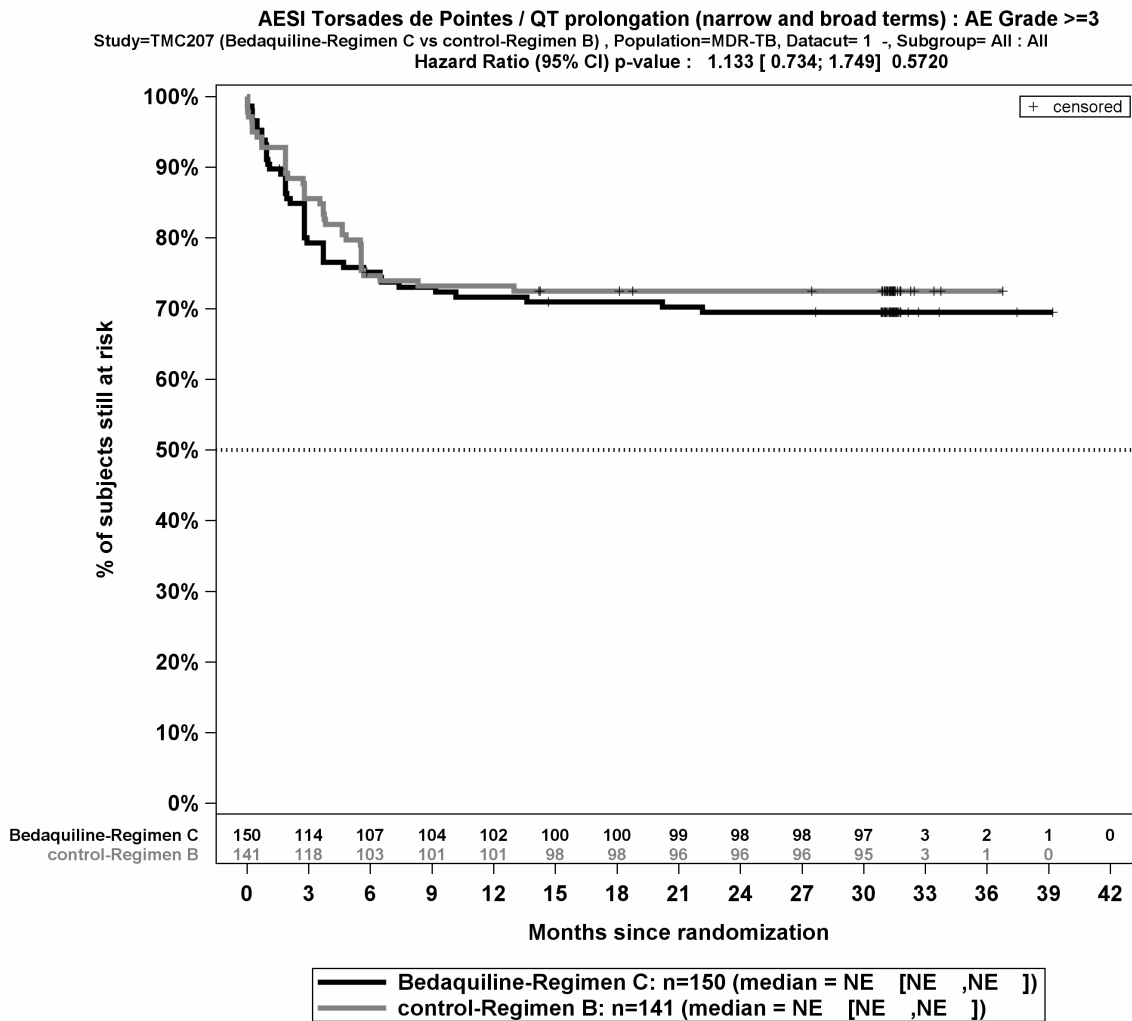


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* von besonderem Interesse: *Torsades de Pointes / QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen – RCT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen								
STREAM STAGE 2	57/150 (38,0%)	NA [NA; NA]	77/141 (54,6%)	6,47 [3,71; NA]	0,51 [0,32; 0,81] p=0,0046	0,70 [0,54; 0,90] p=0,0051	-16,60% [-27,90%; -5,30%] p=0,0040	0,66 [0,47; 0,94] p=0,0192
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen								
STREAM STAGE 2	6/150 (4,0%)	NA [NA; NA]	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,39; 5,17] p=0,5868	1,41 [0,41; 4,89] p=0,5883	1,20% [-3,00%; 5,30%] p=0,5841	1,46 [0,41; 5,17] p=0,5589
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Leberstörungen								
STREAM STAGE 2	9/150 (6,0%)	NA [NA; NA]	12/141 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,28; 1,68] p=0,4089	0,70 [0,31; 1,62] p=0,4109	-2,50% [-8,50%; 3,50%] p=0,4099	0,70 [0,30; 1,67] p=0,4284
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (6)</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* im Behandlungsarm 57 Ereignisse (38,0%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (54,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,51 [0,32; 0,81]; p=0,0046), das Relative Risiko (RR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; p=0,0051) und die Risikodifferenz (RD [95%-KI]: -16,60% [-27,90%; -5,30%]; p=0,0040) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 6,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,94]; p=0,0192).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,46 [0,41; 5,17]; p=0,5589).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (6,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,70 [0,30; 1,67]; p=0,4284).

AESI HEPATIC DISORDERS (SELECTED SUB-SMQS) : Treatment-emergent any adverse events (TEAE)
 Study=TMC207 (Bedaquiline-Regimen C vs control-Regimen B) , Population=MDR-TB, Datacut= 1 -, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.664 [0.471; 0.935] 0.0192

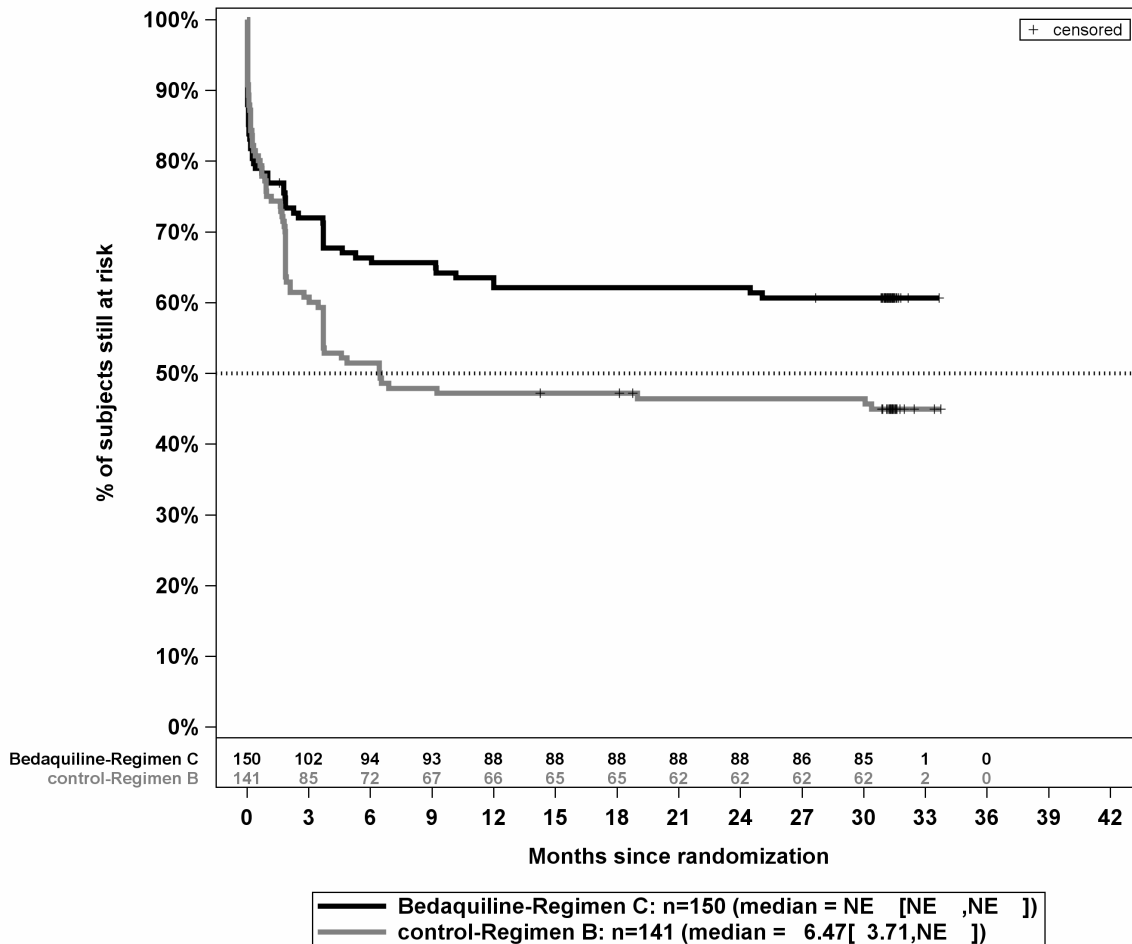


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

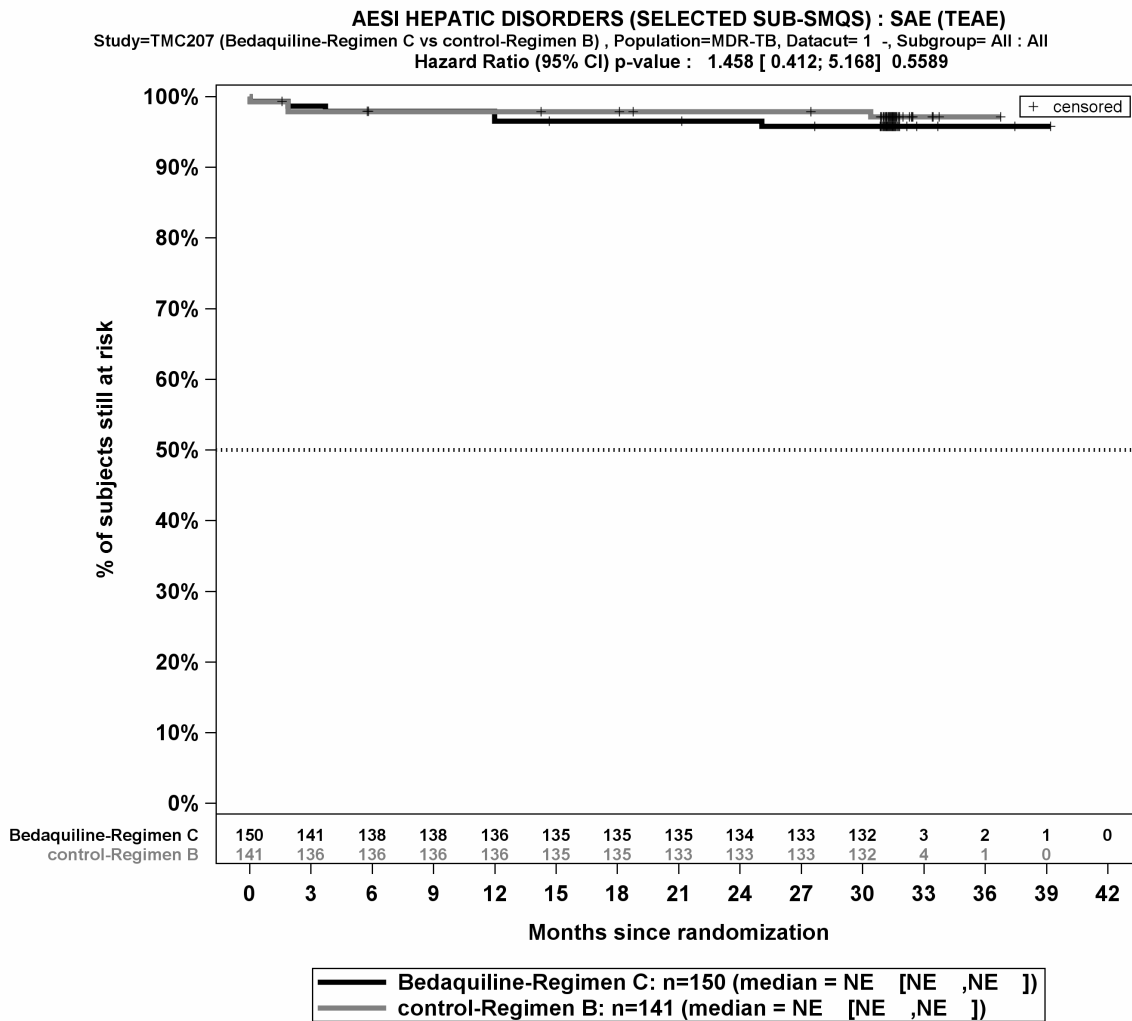


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

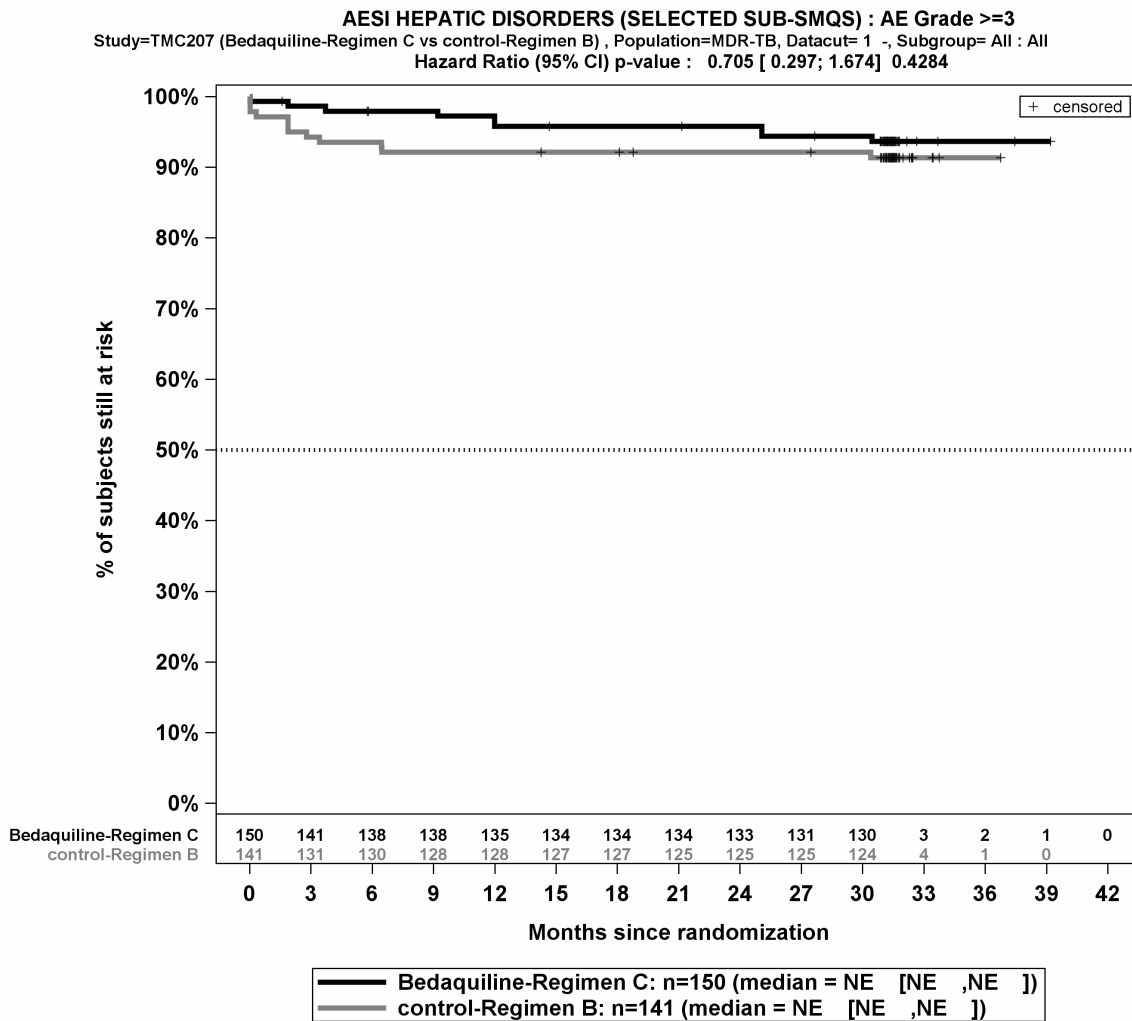


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* von besonderem Interesse: *Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

4.3.1.3.1.7.2.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – C208

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
C208	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,321; 31,015]; p= 0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,6 [-2,3; 7,4]; p=0,3006
Schwere UE (Grad ≥3)							
C208	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,19; 23,39]; p= 0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,3 [-2,9; 5,5]; p=0,5466
Schwerwiegende UE							
C208	79	1 (1,3)	81	0 (0,0)	NA	NA	1,3 [-1,2; 3,7]; p=0,3142
UE, die zum Therapieabbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR führen							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.</p> <p>OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>Quelle: (7)</p>							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse / Myopathie

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse / Myopathie* aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwere UE (Grad ≥3)							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR führen							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.							
OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.							
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.							
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							
Quelle: (7)							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Ereignisse der Haut

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Ereignisse der Haut* aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
C208	79	1 (1,3)	81	4 (4,9)	0,25 [0,03; 2,26]; p=0,2154	0,26 [0,03; 2,24]; p=0,3673	-3,70 [-9,00; 1,7]; p=0,1764
Schwere UE (Grad ≥3)							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR führen							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet. OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet. Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an. Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (7)							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
C208	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Schwere UE (Grad ≥3)							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR führen							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.							
OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.							
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.							
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							
Quelle: (7)							

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Tabelle 4-66: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber* aus der RCT C208 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Jegliche UE							
C208	79	11 (13,9)	81	5 (6,2)	2,46 [0,81; 7,44]; p=0,1111	2,26 [0,82; 6,20]; p=0,1197	7,80 [-1,50; 17,00]; p=0,1009
Schwere UE (Grad ≥3)							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Schwerwiegende UE							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch von BDQ/BR oder Placebo/BR führen							
C208	79	0 (0,0)	81	0 (0,0)	NA	NA	NA
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet. OR, RR, RD, sowie die zugehörigen p-Werte und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet, Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an. Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: (7)							

4.3.1.3.1.7.2.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – TB-PRACTECAL

Tabelle 4-67: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* über den gesamten Beobachtungszeitraum aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	SoC		BPaLM		SoC vs. BPaLM
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	RR [95%-KI]; p-Wert ^b
Leberfunktionsstörung					
TB-PRACTECAL	14/150 (9,3%)	19	10/151 (6,6%)	11	1,41 [0,65; 3,07]; p=0,3882
Lipase erhöht / Pankreatitis					
TB-PRACTECAL	3/150 (2%)	3	3/151 (2%)	3	1,01 [0,21; 4,91]; p=0,9934
QT-Verlängerung (Grad ≥3)					
TB-PRACTECAL	11/150 (7,3%)	11	0	0	NA
Krampfanfall / Ohnmacht					
TB-PRACTECAL	3/150 (2%)	4	1/151 (0,7%)	1	3,02 [0,32; 28,71]; p=0,3361
Katarakt					
TB-PRACTECAL	0	0	1/151 (0,7%)	1	NA
Andere Dysrhythmien (Grad ≥3)					
TB-PRACTECAL	3/150 (2%)	3	0	0	NA
UE Grad 4 (Kein SAE)					
TB-PRACTECAL	2/150 (1,3%)	2	0	0	NA
Periphere Neuropathie (Grad ≥3)					
TB-PRACTECAL	1/150 (0,7%)	1	0	0	NA
Nervenentzündung des Sehnervs					
TB-PRACTECAL	0	0	0	0	NA
a: Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der as-treated-Population der Studie TB-PRACTECAL					
b: Eigene Berechnung					
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BpaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SAE: Severe Adverse Event; SoC: Standard of Care, UE: Unerwünschtes Ereignis					
Quelle: (4, 50)					

4.3.1.3.1.7.2.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – NexT

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* mit einem Schwellenwert von $\geq 5\%$ zu Monat 24 aus der RCT NexT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC	BDQ/LZD	SoC vs. BDQ/LZD
	Ereignisse	Ereignisse	OR [95%-KI] p-Wert
Hörverlust im Hochfrequenzbereich			
NExT	19	1	0,03 [0,00; 0,22] p=<0,001
Periphere Neuropathie			
NExT	6	12	2,05 [0,70; 6,05] p=0,203
Gastrointestinale UE			
NExT	6	11	1,83 [0,62; 5,46] p=0,297
UE der Skelettmuskulatur			
NExT	11	11	0,87 [0,33; 2,26] p=0,811
Dermatologische UE			
NExT	11	9	0,68 [0,25; 1,82] p=0,46
Anämie			
NExT	1	10	11,03 [1,35; 90,11] p=0,009
Respiratorische UE			
NExT	3	6	1,91 [0,45; 8,13] p=0,492
Tod			
NExT	4	4	0,89 [0,21; 3,79] p=1
Schilddrüsenunterfunktion			
NExT	3	4	1,21 [0,26; 5,76] p=1
Erkrankungen des Nervensystems			
NExT	4	3	0,65 [0,14; 3,09] p=0,704
Andere neurologische UE			
NExT	4	5	0,91 [0,39; 2,66] <0,001
Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der mITT-Population der Studie NexT. Der Vergleich erfolgte anhand des Fisher-exact Tests.			
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; KI: Konfidenzintervall; LZD: Linezolid; OR: Odds Ratio; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			
Quelle: (2, 51)			

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Hörverlust im Hochfrequenzbereich* im Kontrollarm 19 Ereignisse und im Interventionsarm 1 Ereignis. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,22] <0,001) ein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie* im Kontrollarm 6 Ereignisse und im Interventionsarm 12 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 2,05 [0,70; 6,05] $p=0,203$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Gastrointestinale UE* im Kontrollarm 6 Ereignisse und im Interventionsarm 11 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,83 [0,62; 5,46] $p=0,297$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – UE der Skelettmuskulatur* im Kontrollarm 11 Ereignisse und im Interventionsarm 11 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,87 [0,33; 2,26] $p=0,811$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Dermatologische UE* im Kontrollarm 11 Ereignisse und im Interventionsarm 9 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,68 [0,25; 1,82] $p=0,46$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Anämie* im Kontrollarm 1 Ereignis und im Interventionsarm 10 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 11,03 [1,35; 90,11] $p=0,009$) ein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Respiratorische UE* im Kontrollarm 3 Ereignisse und im Interventionsarm 6 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,91 [0,45; 8,13] $p=0,492$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Tod* im Kontrollarm 4 Ereignisse und im Interventionsarm 4 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,89 [0,21; 3,79] $p=1$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Schilddrüsenunterfunktion* im Kontrollarm 3 Ereignisse und im Interventionsarm 4 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 1,21 [0,26; 5,76] $p=1$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Erkrankungen des Nervensystems* im Kontrollarm 4 Ereignisse und im Interventionsarm 3 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,65 [0,14; 3,09] $p=0,704$) kein signifikanter Unterschied.

Zu Monat 24 zeigen sich bei der Analyse des *UE von besonderem Interesse – Andere neurologische UE* im Kontrollarm 4 Ereignisse und im Interventionsarm 5 Ereignisse. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Odds Ratio (OR [95%-KI]: 0,91 [0,39; 2,66] <0,001) kein signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.1.7.3 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT**4.3.1.3.1.7.3.1 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – STREAM STAGE 2****Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-69: Detaildarstellung *Jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	127/150 (84,7%)	0,23 [0,13; 0,30]	123/141 (87,2%)	0,13 [0,10; 0,26]	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5300	0,97 [0,88; 1,06] p=0,5284	-2,60% [-10,50%; 5,40%] p=0,5280	0,94 [0,74; 1,21] p=0,6513
Übelkeit	87/150 (58,0%)	1,45 [0,43; 6,41]	94/141 (66,7%)	0,72 [0,26; 2,07]	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1282	0,87 [0,73; 1,04] p=0,1280	-8,70% [-19,80%; 2,40%] p=0,1255	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2325
Erbrechen	85/150 (56,7%)	2,96 [1,58; NA]	88/141 (62,4%)	1,45 [0,72; 2,33]	0,79 [0,49; 1,26] p=0,3194	0,91 [0,75; 1,10] p=0,3185	-5,70% [-17,00%; 5,50%] p=0,3174	0,84 [0,62; 1,13] p=0,2497
Schmerzen Oberbauch	32/150 (21,3%)	26,97 [26,97; NA]	34/141 (24,1%)	27,50 [23,16; NA]	0,85 [0,49; 1,48] p=0,5721	0,89 [0,58; 1,35] p=0,5716	-2,80% [-12,40%; 6,90%] p=0,5717	0,93 [0,57; 1,51] p=0,7620
Dyspepsie	25/150 (16,7%)	22,80 [13,93; NA]	20/141 (14,2%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,64; 2,29] p=0,5590	1,18 [0,68; 2,02] p=0,5592	2,50% [-5,80%; 10,80%] p=0,5573	1,21 [0,67; 2,17] p=0,5343

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Abdominalschmerz	20/150 (13,3%)	29,73 [24,48; NA]	14/141 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,68; 2,88] p=0,3671	1,34 [0,71; 2,56] p=0,3690	3,40% [-3,90%; 10,70%] p=0,3637	1,42 [0,72; 2,83] p=0,3147
Gastritis	12/150 (8,0%)	NA [22,11; NA]	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,98 [0,94; 9,46] p=0,0539	2,82 [0,93; 8,54] p=0,0667	5,20% [0,00%; 10,30%] p=0,0487	3,15 [1,01; 9,80] p=0,0479
Diarrhö	11/150 (7,3%)	29,31 [20,34; NA]	18/141 (12,8%)	NA [19,32; NA]	0,54 [0,25; 1,19] p=0,1227	0,57 [0,28; 1,17] p=0,1281	-5,40% [-12,30%; 1,50%] p=0,1233	0,52 [0,24; 1,12] p=0,0944
Untersuchungen								
Gesamte SOC	124/150 (82,7%)	0,95 [0,92; 1,87]	115/141 (81,6%)	1,87 [0,95; 2,79]	1,08 [0,59; 1,97] p=0,8058	1,01 [0,91; 1,13] p=0,8057	1,10% [-7,70%; 9,90%] p=0,8056	1,16 [0,90; 1,50] p=0,2500
Elektrokardiogramm QT verlängert	97/150 (64,7%)	3,71 [2,79; 6,47]	86/141 (61,0%)	5,55 [3,81; 9,33]	1,17 [0,73; 1,88] p=0,5175	1,06 [0,89; 1,27] p=0,5178	3,70% [-7,40%; 14,80%] p=0,5167	1,21 [0,91; 1,62] p=0,1976
Harnsäure im Blut erhöht	42/150 (28,0%)	NA [13,80; NA]	38/141 (27,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8414	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8412	1,00% [-9,20%; 11,30%] p=0,8411	1,07 [0,69; 1,66] p=0,7750
Alaninaminotransferase erhöht	35/150 (23,3%)	17,87 [17,87; NA]	33/141 (23,4%)	17,81 [15,67; NA]	1,00 [0,58; 1,72] p=0,9886	1,00 [0,66; 1,51] p=0,9886	-0,10% [-9,80%; 9,70%] p=0,9886	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7503
Aspartatamino-transferase erhöht	35/150 (23,3%)	NA [17,87; NA]	23/141 (16,3%)	NA [15,67; NA]	1,56 [0,87; 2,80] p=0,1347	1,43 [0,89; 2,30] p=0,1381	7,00% [-2,10%; 16,10%] p=0,1309	1,53 [0,91; 2,60] p=0,1113

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gewicht erniedrigt	19/150 (12,7%)	27,66 [13,73; NA]	9/141 (6,4%)	22,11 [18,23; NA]	2,13 [0,93; 4,87] p=0,0698	1,98 [0,93; 4,24] p=0,0768	6,30% [-0,40%; 13,00%] p=0,0652	2,39 [1,07; 5,33] p=0,0332
Bikarbonat im Blut erniedrigt	17/150 (11,3%)	NA [NA; NA]	16/141 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,48; 2,06] p=0,9970	1,00 [0,53; 1,90] p=0,9970	0,00% [-7,30%; 7,30%] p=0,9970	1,02 [0,52; 2,03] p=0,9446
Leberenzym erhöht	14/150 (9,3%)	20,50 [15,90; NA]	11/141 (7,8%)	NA [22,11; NA]	1,22 [0,53; 2,78] p=0,6418	1,20 [0,56; 2,55] p=0,6418	1,50% [-4,90%; 8,00%] p=0,6402	1,38 [0,62; 3,05] p=0,4278
Amylase erhöht	9/150 (6,0%)	NA [13,83; NA]	14/141 (9,9%)	NA [16,26; NA]	0,58 [0,24; 1,38] p=0,2152	0,60 [0,27; 1,35] p=0,2202	-3,90% [-10,20%; 2,30%] p=0,2164	0,68 [0,29; 1,57] p=0,3611
Lipase erhöht	8/150 (5,3%)	27,83 [17,51; NA]	13/141 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,22; 1,38] p=0,2012	0,58 [0,25; 1,35] p=0,2070	-3,90% [-9,90%; 2,10%] p=0,2025	0,62 [0,26; 1,49] p=0,2814
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	6/150 (4,0%)	NA [15,67; NA]	11/141 (7,8%)	NA [15,74; NA]	0,49 [0,18; 1,37] p=0,1678	0,51 [0,20; 1,35] p=0,1761	-3,80% [-9,20%; 1,60%] p=0,1696	0,56 [0,21; 1,52] p=0,2572
Kreatinin im Blut erhöht	4/150 (2,7%)	29,27 [29,27; NA]	12/141 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,09; 0,94] p=0,0291	0,31 [0,10; 0,95] p=0,0401	-5,80% [-11,10%; -0,60%] p=0,0300	0,31 [0,10; 0,96] p=0,0420
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	88/150 (58,7%)	3,91 [1,87; 7,92]	71/141 (50,4%)	11,34 [6,08; 15,41]	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1553	1,17 [0,94; 1,44] p=0,1576	8,30% [-3,10%; 19,70%] p=0,1534	1,41 [1,03; 1,93] p=0,0330

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Arthralgie	69/150 (46,0%)	17,51 [5,78; NA]	50/141 (35,5%)	NA [13,77; NA]	1,55 [0,97; 2,48] p=0,0681	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0707	10,50% [-0,70%; 21,80%] p=0,0657	1,47 [1,02; 2,12] p=0,0378
Schmerz in einer Extremität	19/150 (12,7%)	NA [NA; NA]	12/141 (8,5%)	26,68 [24,57; NA]	1,56 [0,73; 3,34] p=0,2516	1,49 [0,75; 2,95] p=0,2553	4,20% [-2,90%; 11,20%] p=0,2472	1,97 [0,93; 4,16] p=0,0761
Myalgie	15/150 (10,0%)	NA [12,71; NA]	8/141 (5,7%)	NA [19,02; NA]	1,85 [0,76; 4,50] p=0,1724	1,76 [0,77; 4,03] p=0,1791	4,30% [-1,80%; 10,50%] p=0,1669	2,21 [0,93; 5,28] p=0,0736
Rückenschmerzen	9/150 (6,0%)	24,44 [17,31; NA]	14/141 (9,9%)	26,68 [18,10; NA]	0,58 [0,24; 1,38] p=0,2152	0,60 [0,27; 1,35] p=0,2202	-3,90% [-10,20%; 2,30%] p=0,2164	0,89 [0,38; 2,11] p=0,7983
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	74/150 (49,3%)	10,88 [6,47; NA]	59/141 (41,8%)	NA [7,39; NA]	1,35 [0,85; 2,15] p=0,2007	1,18 [0,92; 1,52] p=0,2027	7,50% [-3,90%; 18,90%] p=0,1985	1,22 [0,86; 1,72] p=0,2575
Appetit vermindert	39/150 (26,0%)	20,27 [16,66; NA]	26/141 (18,4%)	NA [19,29; NA]	1,55 [0,89; 2,72] p=0,1224	1,41 [0,91; 2,19] p=0,1257	7,60% [-1,90%; 17,10%] p=0,1188	1,50 [0,91; 2,46] p=0,1147
Hyperurikämie	23/150 (15,3%)	NA [NA; NA]	21/141 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,55; 1,97] p=0,9168	1,03 [0,60; 1,78] p=0,9167	0,40% [-7,80%; 8,70%] p=0,9166	1,04 [0,57; 1,88] p=0,9024
Hyperglykämie	14/150 (9,3%)	30,69 [NA; NA]	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,13; 10,98] p=0,0217	3,29 [1,11; 9,76] p=0,0318	6,50% [1,10%; 11,90%] p=0,0184	3,29 [1,07; 10,13] p=0,0374

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hyperkaliämie	14/150 (9,3%)	29,27 [14,59; NA]	3/141 (2,1%)	NA [NA; NA]	4,74 [1,33; 16,85] p=0,0089	4,39 [1,29; 14,94] p= 0,0180	7,20% [2,00%; 12,40%] p=0,0069	4,38 [1,26; 15,29] p=0,0204
Hypokalzämie	12/150 (8,0%)	29,27 [NA; NA]	8/141 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,57; 3,65] p=0,4339	1,41 [0,59; 3,35] p=0,4360	2,30% [-3,50%; 8,10%] p=0,4304	1,45 [0,59; 3,56] p=0,4130
Hypokaliämie	6/150 (4,0%)	29,47 [17,74; NA]	10/141 (7,1%)	NA [16,69; NA]	0,55 [0,19; 1,54] p=0,2483	0,56 [0,21; 1,51] p=0,2548	-3,10% [-8,40%; 2,20%] p=0,2502	0,58 [0,21; 1,59] p=0,2876
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	73/150 (48,7%)	12,85 [4,50; 17,51]	61/141 (43,3%)	11,99 [10,94; NA]	1,24 [0,78; 1,97] p=0,3561	1,13 [0,88; 1,45] p=0,3570	5,40% [-6,00%; 16,80%] p=0,3545	1,33 [0,95; 1,88] p=0,0978
Pruritus	43/150 (28,7%)	19,15 [19,15; NA]	34/141 (24,1%)	NA [17,41; NA]	1,26 [0,75; 2,13] p=0,3797	1,19 [0,81; 1,75] p=0,3806	4,60% [-5,60%; 14,70%] p=0,3774	1,32 [0,84; 2,08] p=0,2207
Ausschlag	19/150 (12,7%)	NA [NA; NA]	12/141 (8,5%)	NA [17,05; NA]	1,56 [0,73; 3,34] p=0,2516	1,49 [0,75; 2,95] p=0,2553	4,20% [-2,90%; 11,20%] p=0,2472	1,70 [0,82; 3,52] p=0,1506
Trockene Haut	16/150 (10,7%)	NA [18,86; NA]	11/141 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,63; 3,15] p=0,4006	1,37 [0,66; 2,84] p=0,4025	2,90% [-3,80%; 9,50%] p=0,3972	1,46 [0,68; 3,15] p=0,3355
Hautverfärbung	16/150 (10,7%)	NA [NA; NA]	7/141 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,91; 5,74] p=0,0721	2,15 [0,91; 5,07] p=0,0806	5,70% [-0,40%; 11,80%] p=0,0671	2,33 [0,96; 5,69] p=0,0622

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Haut-hyperpigmentierung	12/150 (8,0%)	NA [13,86; NA]	8/141 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,45 [0,57; 3,65] p=0,4339	1,41 [0,59; 3,35] p=0,4360	2,30% [-3,50%; 8,10%] p=0,4304	1,59 [0,65; 3,91] p=0,3105
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	68/150 (45,3%)	13,14 [11,96; 19,02]	64/141 (45,4%)	15,54 [11,86; 18,89]	1,00 [0,63; 1,58] p=0,9923	1,00 [0,78; 1,28] p=0,9922	-0,10% [-11,50%; 11,40%] p=0,9922	1,02 [0,72; 1,43] p=0,9174
Nasopharyngitis	11/150 (7,3%)	21,52 [13,70; NA]	13/141 (9,2%)	28,09 [15,57; NA]	0,78 [0,34; 1,80] p=0,5595	0,80 [0,37; 1,72] p=0,5597	-1,90% [-8,20%; 4,50%] p=0,5598	1,17 [0,52; 2,63] p=0,7137
Harnwegsinfektion	8/150 (5,3%)	NA [15,67; NA]	10/141 (7,1%)	NA [27,01; NA]	0,74 [0,28; 1,93] p=0,5343	0,75 [0,30; 1,85] p=0,5352	-1,80% [-7,30%; 3,80%] p=0,5350	0,91 [0,36; 2,35] p=0,8514
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	66/150 (44,0%)	12,35 [9,79; NA]	67/141 (47,5%)	14,59 [11,47; 24,38]	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5479	0,93 [0,72; 1,19] p=0,5471	-3,50% [-15,00%; 7,90%] p=0,5470	1,11 [0,79; 1,57] p=0,5475
Fieber	41/150 (27,3%)	25,13 [17,51; 27,40]	23/141 (16,3%)	20,89 [16,95; NA]	1,93 [1,09; 3,42] p=0,0235	1,68 [1,06; 2,64] p=0,0265	11,00% [1,60%; 20,40%] p=0,0213	2,07 [1,24; 3,48] p=0,0056
Brustkorbschmerz	31/150 (20,7%)	13,77 [12,35; NA]	21/141 (14,9%)	22,05 [14,59; NA]	1,49 [0,81; 2,74] p=0,1997	1,39 [0,84; 2,30] p=0,2027	5,80% [-3,00%; 14,50%] p=0,1958	1,81 [1,02; 3,19] p=0,0409
Asthenie	13/150 (8,7%)	29,90 [NA; NA]	14/141 (9,9%)	24,80 [23,33; NA]	0,86 [0,39; 1,90] p=0,7111	0,87 [0,42; 1,79] p=0,7109	-1,30% [-7,90%; 5,40%] p=0,7111	1,00 [0,46; 2,20] p=0,9959

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ermüdung	13/150 (8,7%)	NA [17,51; NA]	13/141 (9,2%)	26,68 [18,99; NA]	0,93 [0,42; 2,09] p=0,8689	0,94 [0,45; 1,96] p=0,8687	-0,60% [-7,10%; 6,00%] p=0,8688	1,18 [0,54; 2,59] p=0,6723
Unwohlsein	9/150 (6,0%)	NA [NA; NA]	15/141 (10,6%)	NA [19,29; NA]	0,54 [0,23; 1,27] p=0,1513	0,56 [0,26; 1,25] p=0,1573	-4,60% [-11,00%; 1,70%] p=0,1523	0,60 [0,26; 1,37] p=0,2237
Schmerz	5/150 (3,3%)	NA [NA; NA]	10/141 (7,1%)	NA [19,29; NA]	0,45 [0,15; 1,36] p=0,1480	0,47 [0,17; 1,34] p=0,1582	-3,80% [-8,90%; 1,40%] p=0,1501	0,60 [0,20; 1,79] p=0,3577
Schmerzen an der Injektionsstelle	0/150 (0,0%)	NA [NA; NA]	13/141 (9,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,20% [-14,00%; -4,40%] p=0,0002	NA [NA; NA] p=0,9909
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	63/150 (42,0%)	14,59 [11,07; 16,00]	56/141 (39,7%)	13,54 [12,03; 22,44]	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6926	1,06 [0,80; 1,40] p=0,6924	2,30% [-9,00%; 13,60%] p=0,6919	1,27 [0,88; 1,84] p=0,1954
Husten	39/150 (26,0%)	16,00 [13,83; 18,66]	28/141 (19,9%)	22,05 [16,30; NA]	1,42 [0,82; 2,46] p=0,2144	1,31 [0,85; 2,01] p=0,2167	6,10% [-3,50%; 15,80%] p=0,2110	1,47 [0,90; 2,39] p=0,1242
Dyspnoe	26/150 (17,3%)	17,41 [15,51; NA]	27/141 (19,1%)	28,48 [13,34; NA]	0,89 [0,49; 1,61] p=0,6889	0,91 [0,56; 1,47] p=0,6885	-1,80% [-10,70%; 7,10%] p=0,6887	1,03 [0,60; 1,78] p=0,9137
Husten mit Auswurf	17/150 (11,3%)	23,39 [15,57; NA]	18/141 (12,8%)	26,84 [19,84; NA]	0,87 [0,43; 1,77] p=0,7078	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7075	-1,40% [-8,90%; 6,10%] p=0,7077	1,26 [0,63; 2,52] p=0,5165

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Hämoptoe	12/150 (8,0%)	24,15 [23,66; NA]	9/141 (6,4%)	NA [17,25; NA]	1,27 [0,52; 3,13] p=0,5948	1,25 [0,55; 2,88] p=0,5953	1,60% [-4,30%; 7,50%] p=0,5928	1,47 [0,62; 3,51] p=0,3849
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	60/150 (40,0%)	24,80 [11,07; NA]	78/141 (55,3%)	9,20 [3,02; 16,95]	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0090	0,72 [0,57; 0,93] p=0,0097	-15,30% [-26,70%; -4,00%] p=0,0082	0,71 [0,51; 1,00] p=0,0482
Schwindelgefühl	32/150 (21,3%)	24,48 [24,48; NA]	35/141 (24,8%)	NA [16,56; NA]	0,82 [0,48; 1,42] p=0,4806	0,86 [0,56; 1,31] p=0,4803	-3,50% [-13,20%; 6,20%] p=0,4801	0,92 [0,57; 1,48] p=0,7222
Kopfschmerz	30/150 (20,0%)	24,80 [19,88; NA]	40/141 (28,4%)	20,11 [16,95; 28,12]	0,63 [0,37; 1,09] p=0,0956	0,70 [0,47; 1,07] p=0,0978	-8,40% [-18,20%; 1,40%] p=0,0947	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2139
Parästhesie	10/150 (6,7%)	NA [NA; NA]	6/141 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,57; 4,54] p=0,3680	1,57 [0,58; 4,20] p=0,3720	2,40% [-2,80%; 7,60%] p=0,3634	1,65 [0,60; 4,55] p=0,3309
Schlechte Schlafqualität	9/150 (6,0%)	NA [NA; NA]	16/141 (11,3%)	NA [18,10; NA]	0,50 [0,21; 1,17] p=0,1044	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1110	-5,30% [-11,80%; 1,10%] p=0,1052	0,53 [0,23; 1,19] p=0,1246
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	37/150 (24,7%)	17,45 [17,45; NA]	35/141 (24,8%)	NA [18,99; NA]	0,99 [0,58; 1,69] p=0,9755	0,99 [0,67; 1,48] p=0,9754	-0,20% [-10,10%; 9,80%] p=0,9754	1,06 [0,66; 1,68] p=0,8178
Palpitationen	19/150 (12,7%)	NA [21,78; NA]	13/141 (9,2%)	NA [18,99; NA]	1,43 [0,68; 3,01] p=0,3484	1,37 [0,70; 2,68] p=0,3506	3,40% [-3,70%; 10,60%] p=0,3448	1,49 [0,73; 3,01] p=0,2728

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	33/150 (22,0%)	NA [11,99; NA]	61/141 (43,3%)	30,06 [9,23; NA]	0,37 [0,22; 0,62] p=0,0001	0,51 [0,36; 0,73] p=0,0002	-21,30% [-31,80%; -10,70%] p<0,0001	0,47 [0,31; 0,72] p=0,0005
Taubheit	16/150 (10,7%)	NA [NA; NA]	29/141 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,89] p=0,0198	0,52 [0,29; 0,91] p=0,0228	-9,90% [-18,20%; -1,60%] p=0,0194	0,53 [0,29; 0,98] p=0,0424
Einseitige Taubheit	9/150 (6,0%)	NA [NA; NA]	14/141 (9,9%)	30,39 [NA; NA]	0,58 [0,24; 1,38] p=0,2152	0,60 [0,27; 1,35] p=0,2202	-3,90% [-10,20%; 2,30%] p=0,2164	0,62 [0,27; 1,43] p=0,2619
Tinnitus	6/150 (4,0%)	NA [NA; NA]	25/141 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,19 [0,08; 0,49] p=0,0002	0,23 [0,10; 0,53] p=0,0007	-13,70% [-20,80%; -6,70%] p=0,0001	0,22 [0,09; 0,53] p=0,0008
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	30/150 (20,0%)	22,11 [15,38; NA]	32/141 (22,7%)	NA [15,67; NA]	0,85 [0,49; 1,49] p=0,5754	0,88 [0,57; 1,37] p=0,5750	-2,70% [-12,10%; 6,70%] p=0,5750	0,88 [0,53; 1,45] p=0,6128
Proteinurie	21/150 (14,0%)	29,27 [15,70; NA]	20/141 (14,2%)	NA [22,11; NA]	0,98 [0,51; 1,91] p=0,9640	0,99 [0,56; 1,74] p=0,9640	-0,20% [-8,20%; 7,80%] p=0,9640	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9815
Hämaturie	12/150 (8,0%)	NA [22,11; NA]	13/141 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,38; 1,95] p=0,7110	0,87 [0,41; 1,84] p=0,7108	-1,20% [-7,70%; 5,20%] p=0,7110	0,88 [0,40; 1,92] p=0,7377

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	27/150 (18,0%)	27,96 [17,02; NA]	30/141 (21,3%)	NA [16,26; NA]	0,81 [0,46; 1,45] p=0,4823	0,85 [0,53; 1,35] p=0,4821	-3,30% [-12,40%; 5,90%] p=0,4820	0,90 [0,53; 1,52] p=0,6906
Schlaflosigkeit	21/150 (14,0%)	NA [17,02; NA]	15/141 (10,6%)	NA [15,47; NA]	1,37 [0,68; 2,77] p=0,3849	1,32 [0,71; 2,45] p=0,3864	3,40% [-4,20%; 10,90%] p=0,3817	1,45 [0,74; 2,82] p=0,2760
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	21/150 (14,0%)	24,31 [15,44; NA]	14/141 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,72; 3,03] p=0,2868	1,41 [0,75; 2,66] p=0,2896	4,10% [-3,40%; 11,50%] p=0,2828	1,52 [0,77; 3,00] p=0,2224
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	20/150 (13,3%)	29,27 [17,51; NA]	14/141 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,68; 2,88] p=0,3671	1,34 [0,71; 2,56] p=0,3690	3,40% [-3,90%; 10,70%] p=0,3637	1,29 [0,65; 2,58] p=0,4699
Anämie	11/150 (7,3%)	29,93 [17,51; NA]	10/141 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,43; 2,52] p=0,9368	1,03 [0,45; 2,36] p=0,9367	0,20% [-5,70%; 6,20%] p=0,9366	0,92 [0,38; 2,22] p=0,8534
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	16/150 (10,7%)	NA [NA; NA]	24/141 (17,0%)	30,36 [NA; NA]	0,58 [0,29; 1,15] p=0,1163	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1201	-6,40% [-14,30%; 1,60%] p=0,1163	0,63 [0,33; 1,18] p=0,1492
Hepatitis toxisch	9/150 (6,0%)	NA [NA; NA]	16/141 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,21; 1,17] p=0,1044	0,53 [0,24; 1,16] p=0,1110	-5,30% [-11,80%; 1,10%] p=0,1052	0,53 [0,23; 1,20] p=0,1290

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	10/150 (6,7%)	30,13 [13,83; NA]	13/141 (9,2%)	26,68 [19,58; NA]	0,70 [0,30; 1,66] p=0,4206	0,72 [0,33; 1,60] p=0,4221	-2,60% [-8,80%; 3,70%] p=0,4214	0,86 [0,36; 2,03] p=0,7273
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	8/150 (5,3%)	22,67 [18,50; NA]	11/141 (7,8%)	NA [24,41; NA]	0,67 [0,26; 1,71] p=0,3952	0,68 [0,28; 1,65] p=0,3976	-2,50% [-8,20%; 3,20%] p=0,3963	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6280
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	7/150 (4,7%)	27,17 [NA; NA]	12/141 (8,5%)	NA [18,86; NA]	0,53 [0,20; 1,38] p=0,1854	0,55 [0,22; 1,35] p=0,1923	-3,80% [-9,60%; 1,90%] p=0,1870	0,60 [0,24; 1,55] p=0,2946
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; vs.: versus</p> <p>Quelle: (6)</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Kreatinin im Blut erhöht* (OR [95%-KI]: 0,29 [0,09; 0,94]; p=0,0291, RR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,95]; p=0,0401). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Kreatinin im Blut erhöht* (HR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,96]; p=0,0420), *Gewicht erniedrigt* (HR [95%-KI]: 2,39 [1,07; 5,33]; p=0,0332).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hyperglykämie* (OR [95%-KI]: 3,53 [1,13; 10,98]; p=0,0217, RR [95%-KI]: 3,29 [1,11; 9,76]; p=0,0318), *Hyperkaliämie* (OR [95%-KI]: 4,74 [1,33; 16,85]; p=0,0089, RR [95%-KI]: 4,39 [1,29; 14,94]; p=0,0180). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hyperglykämie* (HR [95%-KI]: 3,29 [1,07; 10,13]; p=0,0374), *Hyperkaliämie* (HR [95%-KI]: 4,38 [1,26; 15,29]; p=0,0204).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Fieber* (OR [95%-KI]: 1,93 [1,09; 3,42]; p=0,0235, RR [95%-KI]: 1,68 [1,06; 2,64]; p=0,0265). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Fieber* (HR [95%-KI]: 2,07 [1,24; 3,48]; p=0,0056), *Brustkorbschmerz* (HR [95%-KI]: 1,81 [1,02; 3,19]; p=0,0409).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 0,54 [0,34; 0,86]; p=0,0090, RR [95%-KI]: 0,72 [0,57; 0,93]; p=0,0097). In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,71 [0,51; 1,00]; p=0,0482.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 0,37 [0,22; 0,62]; p=0,0001, RR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,73]; p=0,0002), die ebenfalls bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen zu beobachten sind (HR [95%-KI]: 0,47 [0,31; 0,72]; p=0,0005). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Taubheit* (OR [95%-KI]: 0,46 [0,24; 0,89]; p=0,0198, RR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,91]; p=0,0228), *Tinnitus* (OR [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,49]; p=0,0002, RR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,53]; p=0,0007). Bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Taubheit* (HR [95%-KI]: 0,53 [0,29; 0,98]; p=0,0424), *Tinnitus* (HR [95%-KI]: 0,22 [0,09; 0,53]; p=0,0008).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gastritis* (HR [95%-KI]: 3,15 [1,01; 9,80]; p=0,0479).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* (HR [95%-KI]: 1,41 [1,03; 1,93]; p=0,0330). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Arthralgie* (HR [95%-KI]: 1,47 [1,02; 2,12]; p=0,0378).

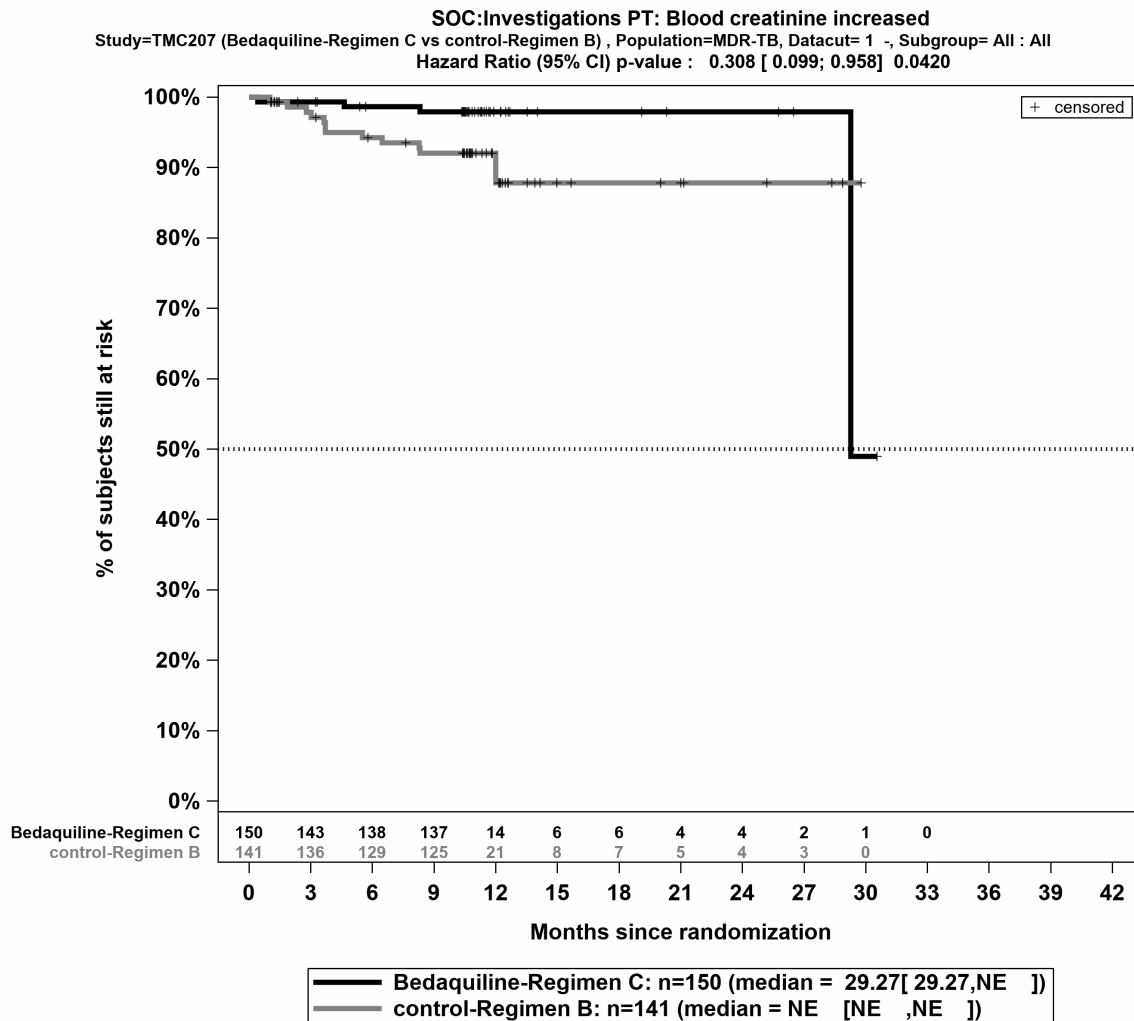


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kreatinin im Blut erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

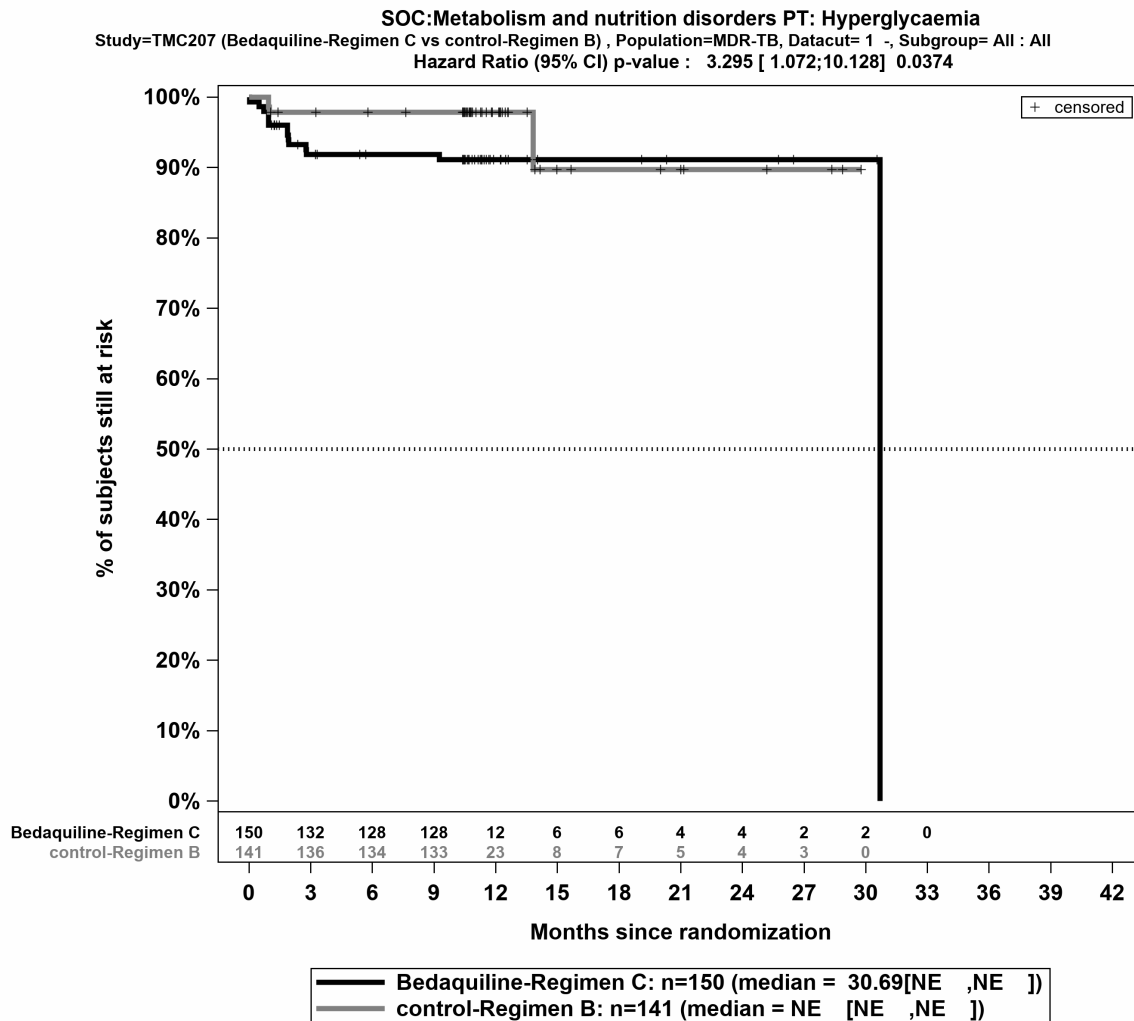


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperglykämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

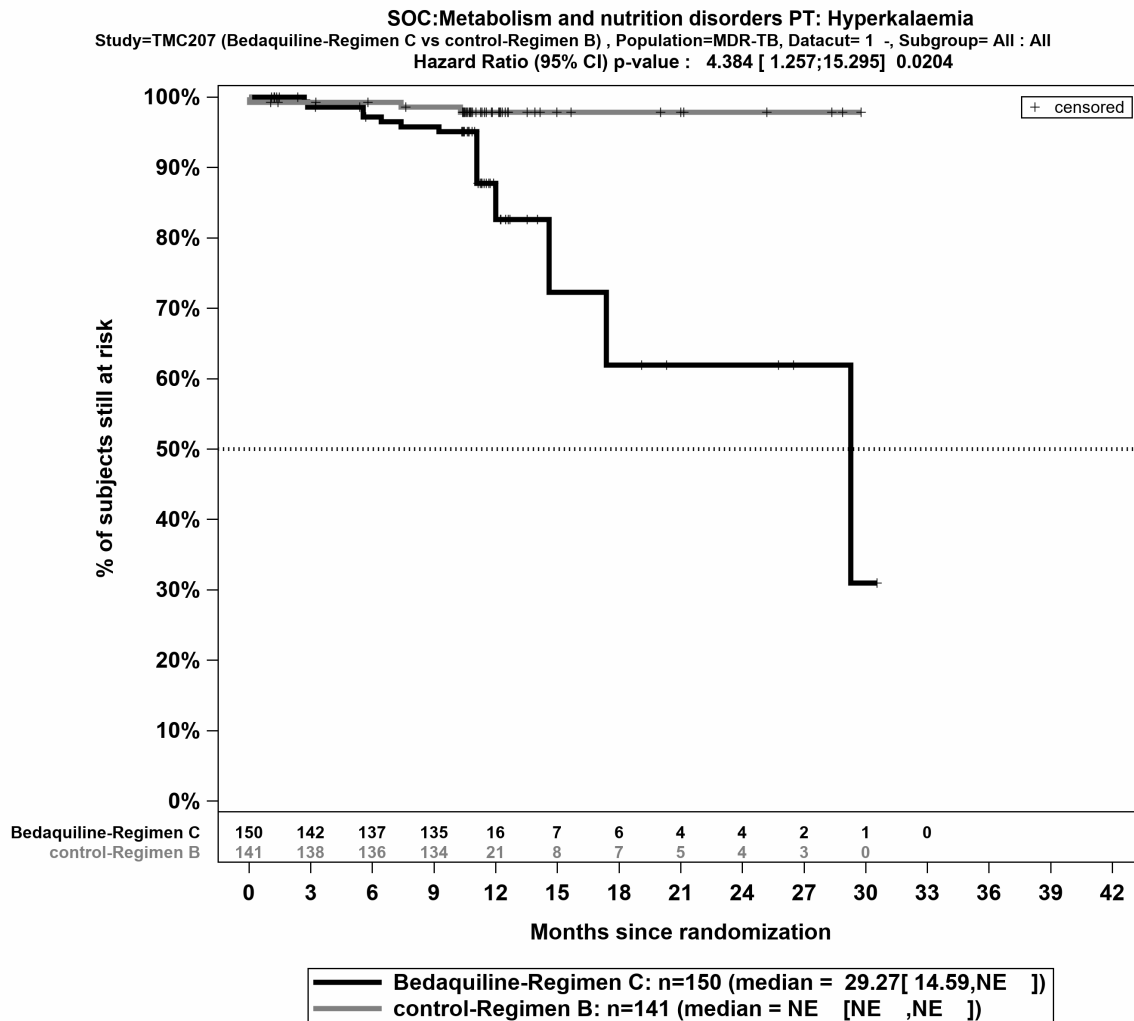


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperkaliämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

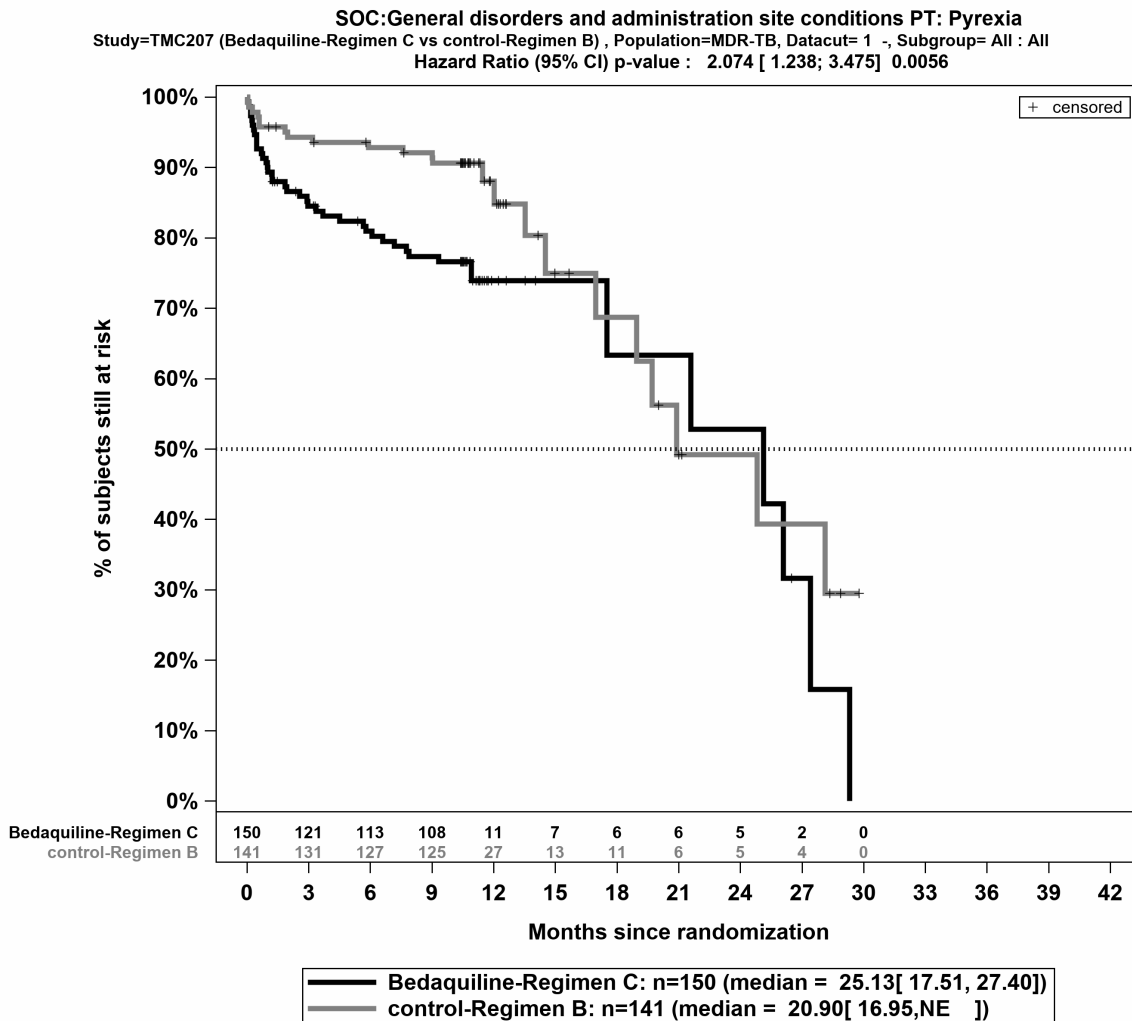


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Fieber* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

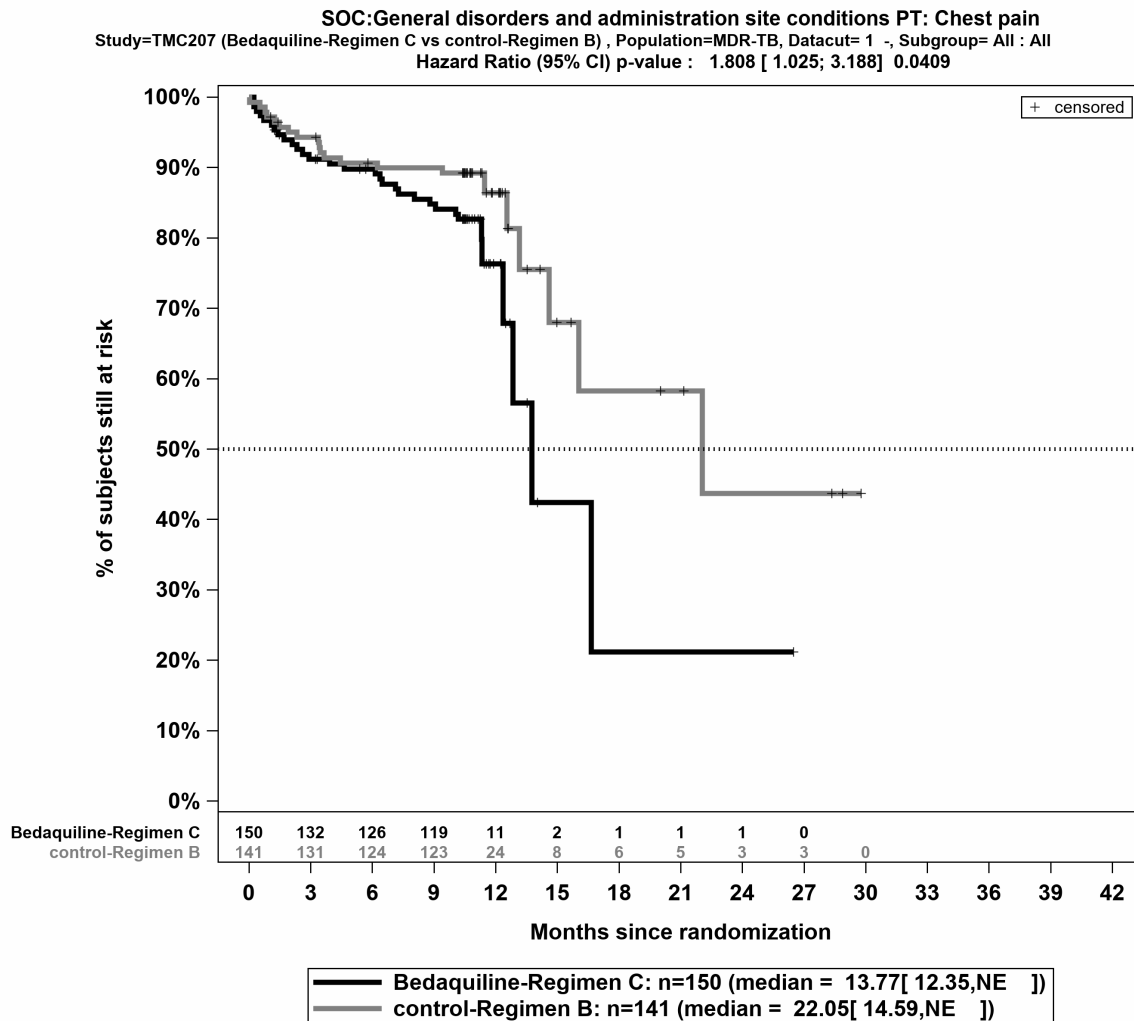


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Brustkorbschmerz* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

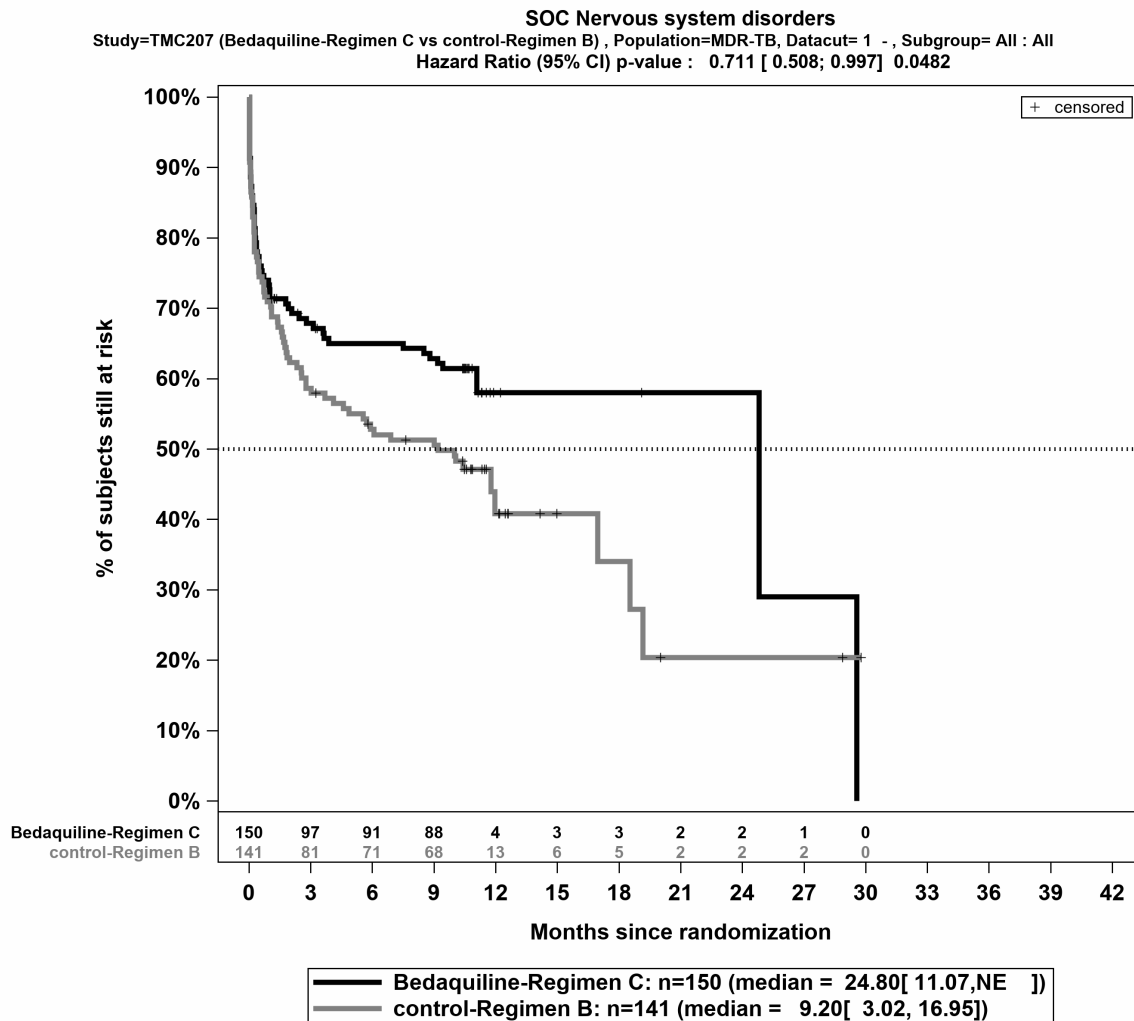


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

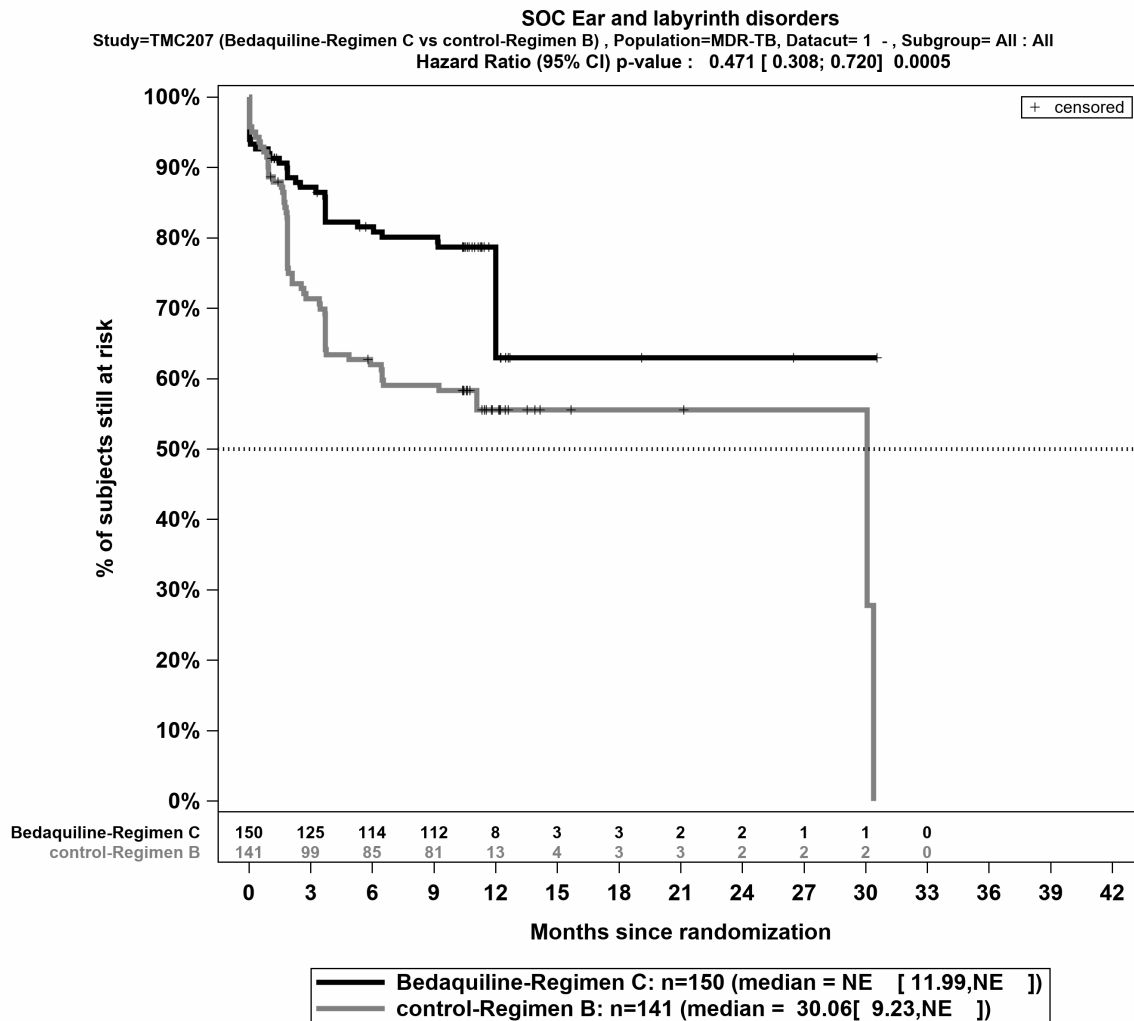


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche unerwünschten Ereignisse für die SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

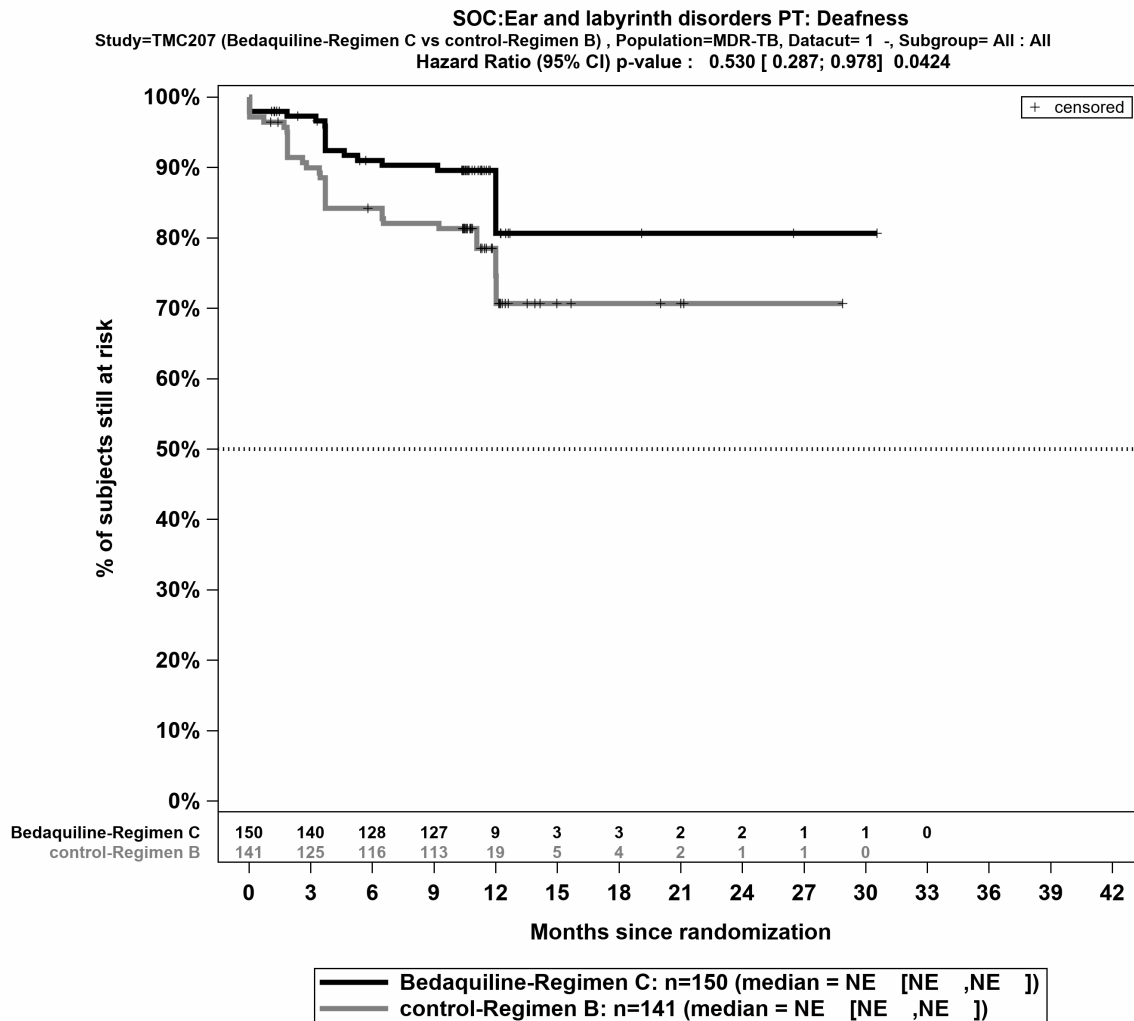


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Taubheit* in der SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

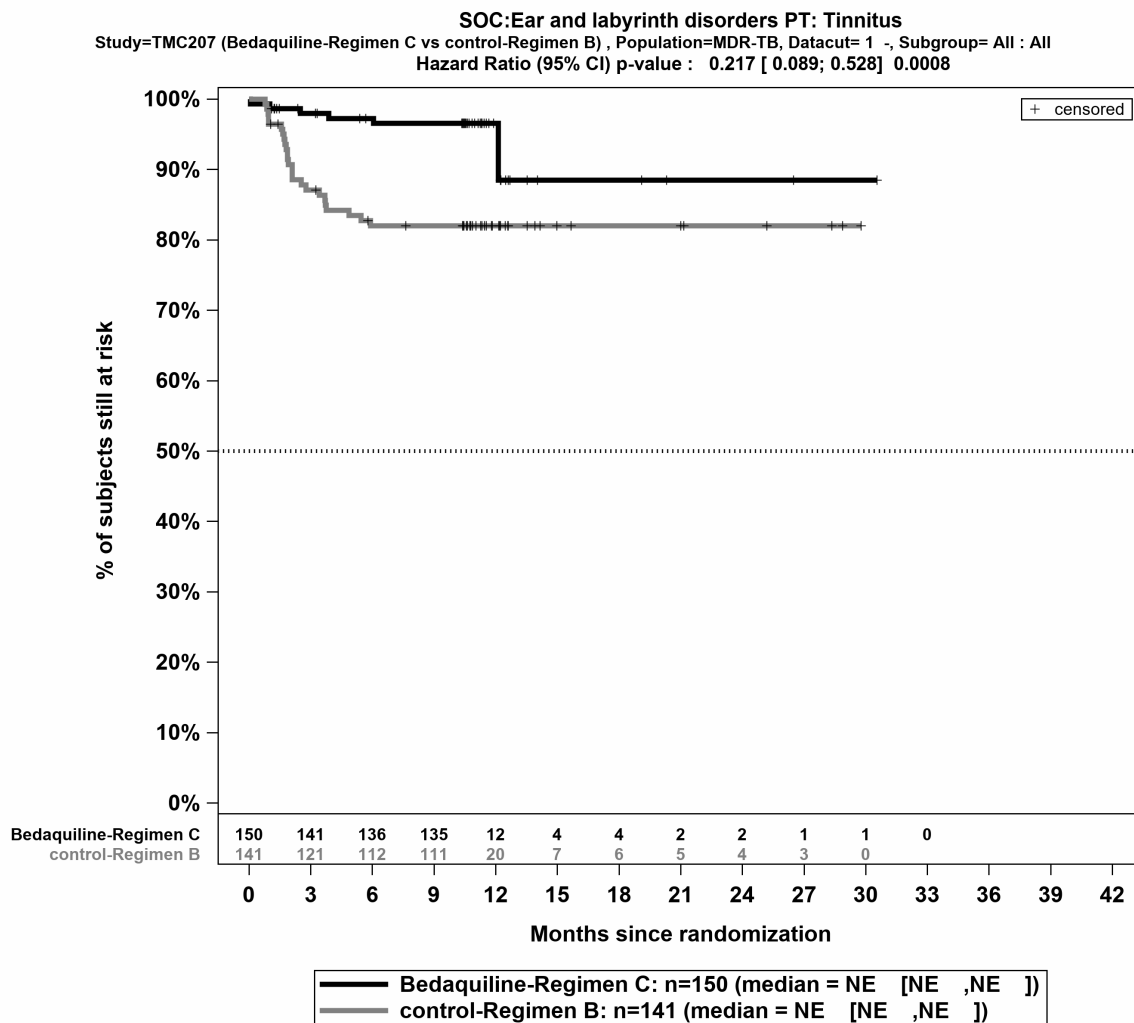


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Tinnitus* in der SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

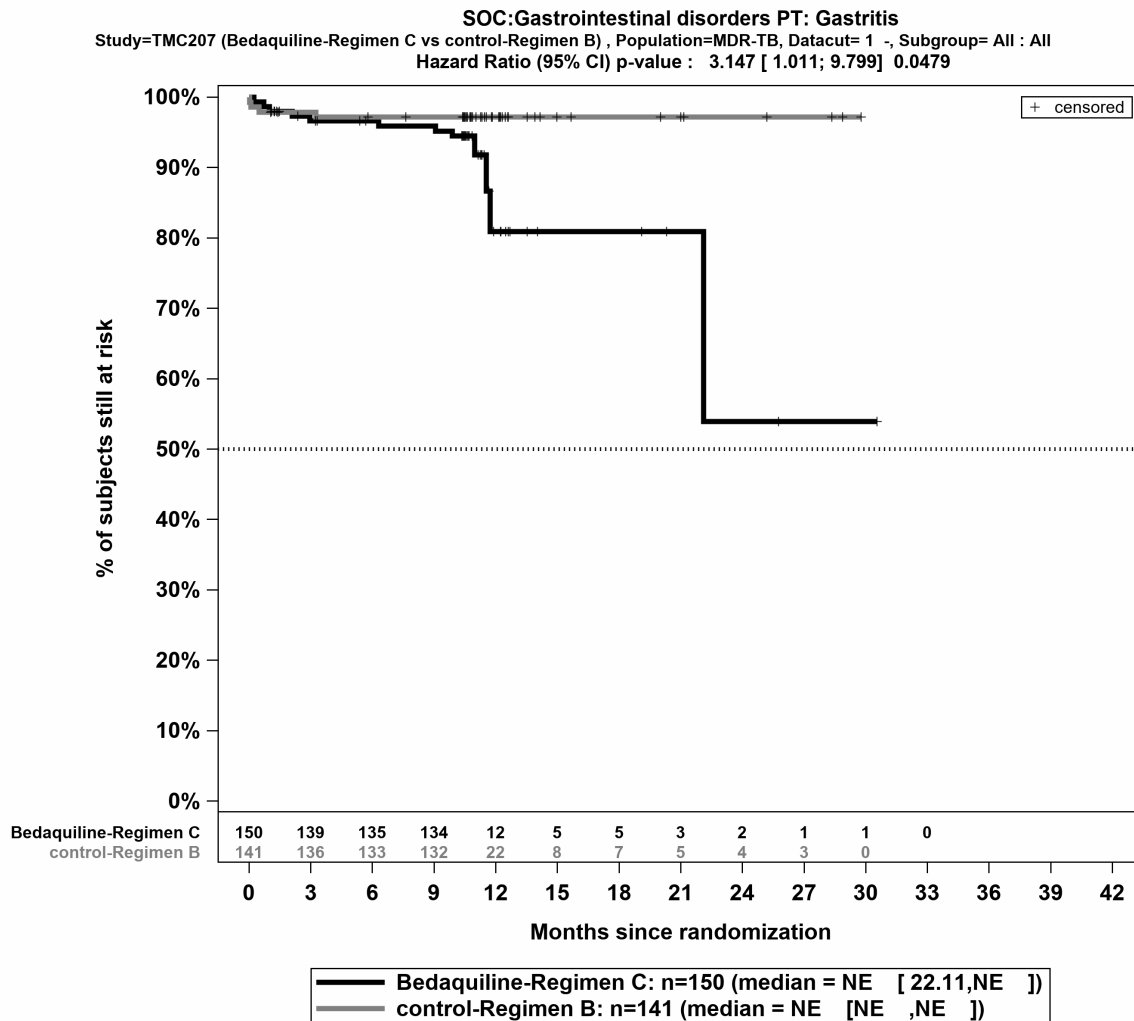


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gastritis* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

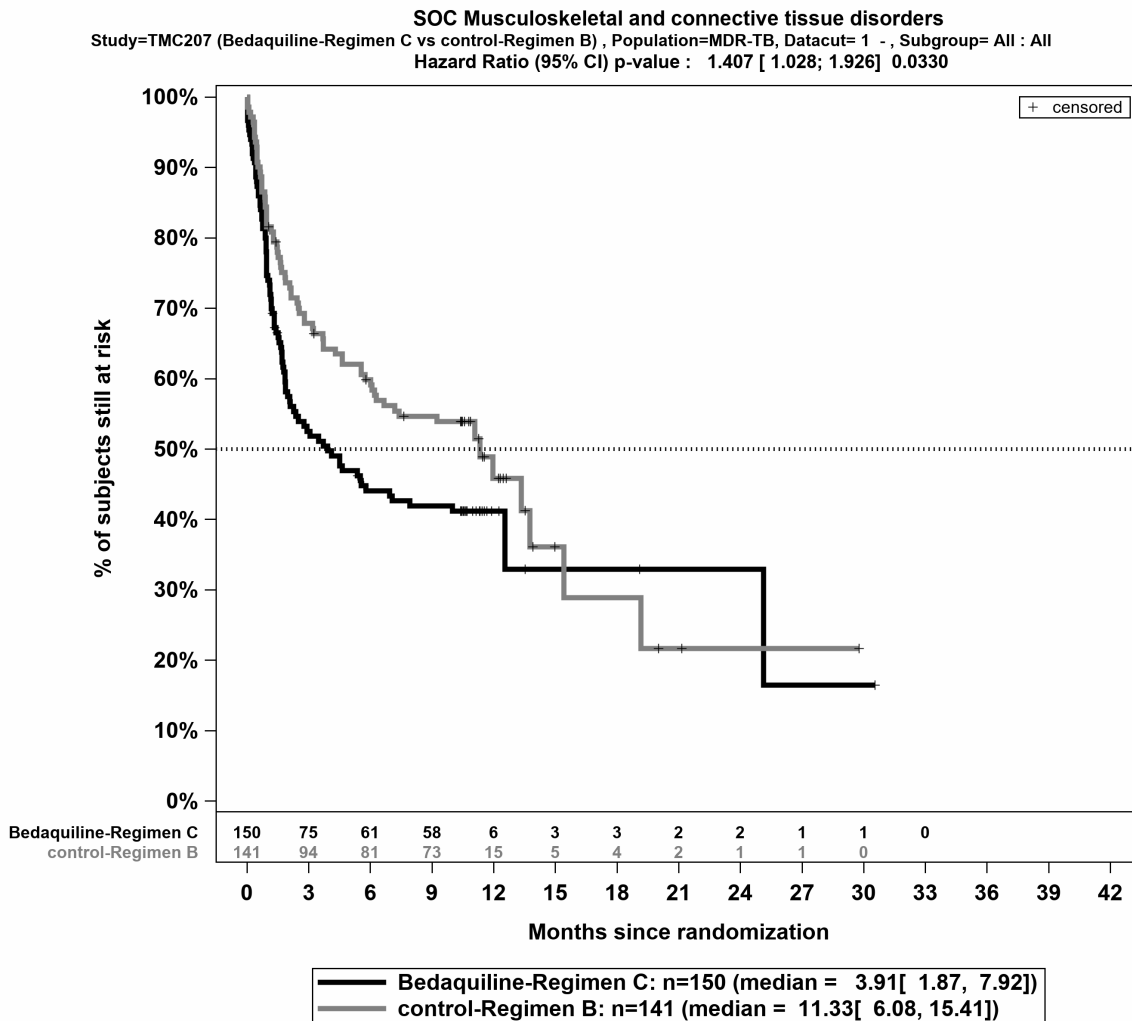


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche unerwünschten Ereignisse für die SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

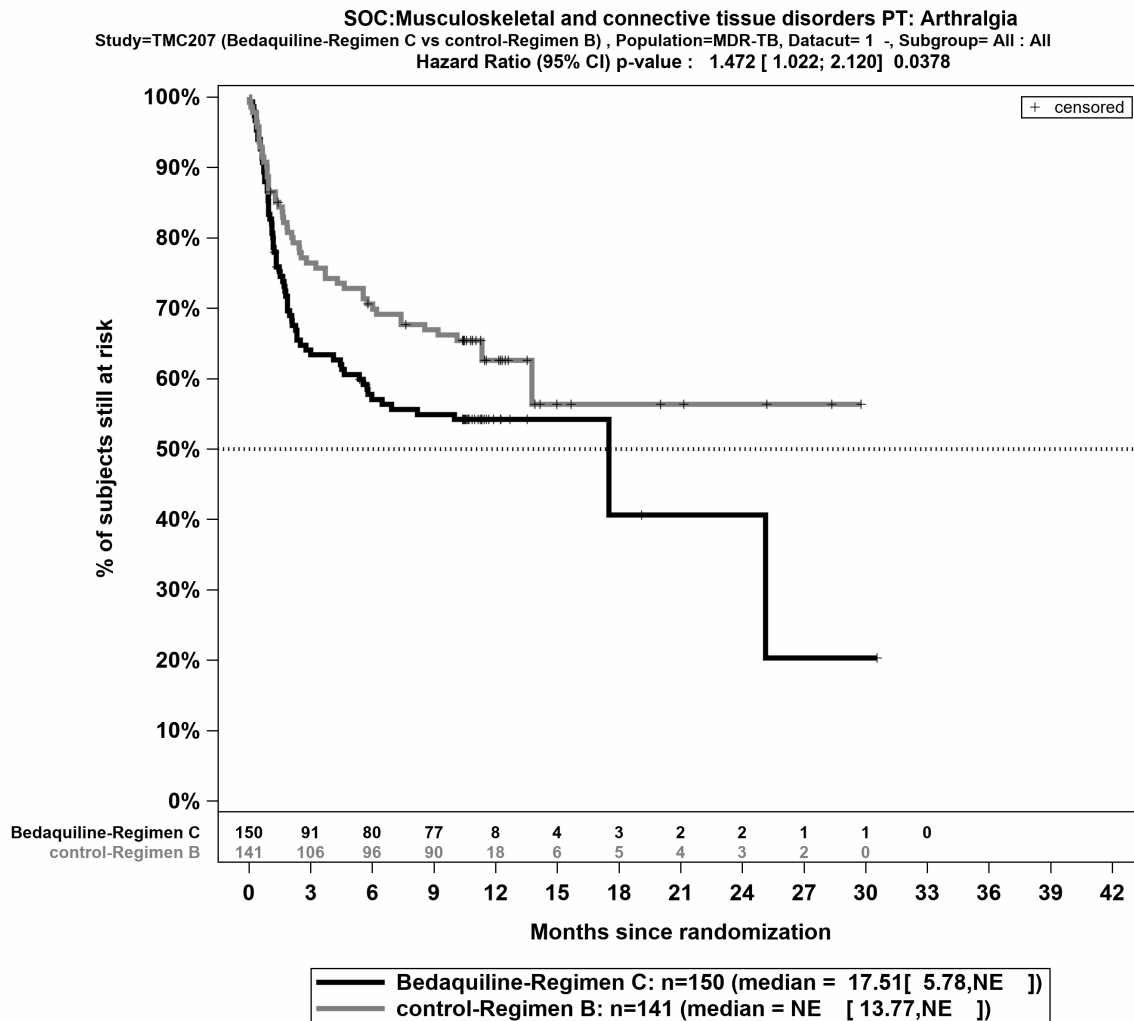


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Arthralgie* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)

Tabelle 4-70: Detaildarstellung *Schwerer unerwünschter Ereignisse Grad ≥ 3* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Untersuchungen								
Gesamte SOC	64/150 (42,7%)	15,64 [15,64; 24,84]	57/141 (40,4%)	16,10 [11,27; NA]	1,10 [0,69; 1,75] p=0,6988	1,05 [0,80; 1,39] p=0,6985	2,20% [-9,10%; 13,60%] p=0,6981	1,11 [0,77; 1,58] p=0,5774
Elektrokardiogramm QT verlängert	43/150 (28,7%)	22,14 [13,60; NA]	38/141 (27,0%)	NA [12,98; NA]	1,09 [0,65; 1,82] p=0,7445	1,06 [0,73; 1,54] p=0,7442	1,70% [-8,60%; 12,00%] p=0,7439	1,14 [0,73; 1,76] p=0,5652
Aspartatamino-transferase erhöht	12/150 (8,0%)	NA [15,64; NA]	9/141 (6,4%)	NA [15,67; NA]	1,27 [0,52; 3,13] p=0,5948	1,25 [0,55; 2,88] p=0,5953	1,60% [-4,30%; 7,50%] p=0,5928	1,33 [0,56; 3,17] p=0,5133
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	14/150 (9,3%)	29,27 [17,38; NA]	9/141 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,63; 3,61] p=0,3520	1,46 [0,65; 3,27] p=0,3550	3,00% [-3,20%; 9,10%] p=0,3479	1,43 [0,62; 3,31] p=0,4014
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	7/150 (4,7%)	30,46 [30,46; NA]	12/141 (8,5%)	30,39 [NA; NA]	0,53 [0,20; 1,38] p=0,1854	0,55 [0,22; 1,35] p=0,1923	-3,80% [-9,60%; 1,90%] p=0,1870	0,47 [0,18; 1,26] p=0,1335
a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C. Die Patienten wurden für 132 Wochen beobachtet.								
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.								

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

	Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C)		Kontrollregime (Arm B)		Arm C vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Arm C an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; vs.: versus</p> <p>Quelle: (6)</p>								

Für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT-Ebene* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Zum finalen zeigen sich für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.7.3.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – C208

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-71 Detaildarstellung – *Jegliche Unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	53 (67,1)	81	53 (65,4)	1,08 [0,56; 2,08]; p=0,8247	1,03 [0,82; 1,28]; p=0,8682	1,70 [-13,00; 16,30]; p=0,8246
Übelkeit	79	32 (40,5)	81	30 (37,0)	1,16 [0,61; 2,19]; p=0,6525	1,09 [0,74; 1,62]; p=0,7458	3,50 [-11,60; 18,60]; p=0,6523
Erbrechen	79	23 (29,1)	81	22 (27,2)	1,10 [0,55; 2,19]; p=0,7835	1,07 [0,65; 1,76]; p=0,8610	2,00 [-12,00; 15,90]; p=0,7835
Schmerzen Oberbauch	79	10 (12,7)	81	8 (9,9)	1,32 [0,49; 3,55]; p=0,5786	1,28 [0,53; 3,08]; p=0,6241	2,80 [-7,00; 12,60]; p=0,5779
Gastritis	79	9 (11,4)	81	16 (19,8)	0,52 [0,22; 1,26]; p=0,1497	0,58 [0,27; 1,23]; p=0,1917	-8,40 [-19,50; 2,80]; p=0,1416
Abdominalschmerz	79	6 (7,6)	81	6 (7,4)	1,03 [0,32; 3,33]; p=0,9641	1,03 [0,35; 3,04]; p=1,0000	0,20 [-8,00; 8,40]; p=0,9641
Diarrhoe	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,30 [0,10; 0,86]; p=0,0256	0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0297	-12,20 [-22,20; -2,20]; p=0,0171
Obstipation	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspepsie	79	4 (5,1)	81	12 (14,8)	0,31 [0,09; 1,00]; p=0,0492	0,34 [0,12; 1,01]; p=0,0627	-9,80 [-18,90; -0,60]; p=0,0362
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	41 (51,9)	81	44 (54,3)	0,91 [0,49; 1,69]; p=0,7589	0,96 [0,71; 1,28]; p=0,8742	-2,40 [-17,90; 13,00]; p=0,7588
Nasopharyngitis*	79	11 (13,9)	81	4 (4,9)	3,11 [0,95; 10,23]; p=0,0614	2,82 [0,94; 8,48]; p=0,0609	9,00 [0,00; 18,00]; p=0,0497

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Grippe	79	6 (7,6)	81	9 (11,1)	0,66 [0,22; 1,94]; p=0,4481	0,68 [0,26; 1,83]; p=0,5894	-3,50 [-12,50; 5,50]; p=0,4437
Pharyngitis	79	6 (7,6)	81	5 (6,2)	1,25 [0,36; 4,27]; p=0,7227	1,23 [0,39; 3,87]; p=0,7641	1,40 [-6,40; 9,30]; p=0,7225
Harnwegs- infektion	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	5 (6,2)	0,40 [0,07; 2,10]; p=0,2754	0,41 [0,08; 2,05]; p=0,4429	-3,60 [-9,90; 2,60]; p=0,2560
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	40 (50,6)	81	33 (40,7)	1,49 [0,80; 2,79]; p=0,2099	1,24 [0,88; 1,75]; p=0,2665	9,90 [-5,50; 25,30]; p=0,2070
Kopfschmerz	79	23 (29,1)	81	18 (22,2)	1,44 [0,70; 2,94]; p=0,3193	1,31 [0,77; 2,23]; p=0,3671	6,90 [-6,60; 20,40]; p=0,3171
Schwindel- gefühl	79	11 (13,9)	81	11 (13,6)	1,03 [0,42; 2,53]; p=0,9497	1,03 [0,47; 2,23]; p=1,0000	0,30 [-10,30; 11,00]; p=0,9497
Periphere Neuropathie	79	4 (5,1)	81	2 (2,5)	2,11 [0,38; 11,84]; p=0,3976	2,05 [0,39; 10,88]; p=0,4398	2,60 [-3,30; 8,50]; p=0,3887
Parästhesie	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamte SOC	79	39 (49,4)	81	40 (49,4)	1,00 [0,54; 1,86]; p=0,9984	1,00 [0,73; 1,37]; p=1,0000	0,00 [-15,50; 15,50]; p=0,9984
Arthralgie	79	29 (36,7)	81	22 (27,2)	1,55 [0,80; 3,04]; p=0,1963	1,35 [0,85; 2,14]; p=0,2357	9,50 [-4,80; 23,90]; p=0,1931
Rücken- schmerzen	79	9 (11,4)	81	8 (9,9)	1,17 [0,43; 3,21]; p=0,7559	1,15 [0,47; 2,84]; p=0,8021	1,50 [-8,00; 11,10]; p=0,7558
Myalgie	79	6 (7,6)	81	7 (8,6)	0,87 [0,28; 2,71]; p=0,8086	0,88 [0,31; 2,50]; p=1,0000	-1,00 [-9,50; 7,40]; p=0,8083

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	79	4 (5,1)	81	4 (4,9)	1,03 [0,25; 4,25]; p=0,9711	1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000	0,10 [-6,60; 6,90]; p=0,9711
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	35 (44,3)	81	35 (43,2)	1,04 [0,56; 1,95]; p=0,8891	1,03 [0,72; 1,46]; p=1,0000	1,10 [-14,30; 16,50]; p=0,8891
Hyperurikämie	79	20 (25,3)	81	27 (33,3)	0,68 [0,34; 1,35]; p=0,2668	0,76 [0,47; 1,24]; p=0,3002	-8,00 [-22,10; 6,00]; p=0,2633
Anorexie	79	9 (11,4)	81	6 (7,4)	1,61 [0,54; 4,75]; p=0,3906	1,54 [0,57; 4,12]; p=0,4275	4,00 [-5,00; 13,00]; p=0,3873
Hypokaliämie	79	4 (5,1)	81	3 (3,7)	1,39 [0,30; 6,40]; p=0,6754	1,37 [0,32; 5,91]; p=0,7178	1,40 [-5,00; 7,70]; p=0,6746
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamte SOC	79	31 (39,2)	81	27 (33,3)	1,29 [0,68; 2,46]; p=0,4375	1,18 [0,78; 1,78]; p=0,5112	5,90 [-9,00; 20,80]; p=0,4364
Brustkorb- schmerz	79	10 (12,7)	81	8 (9,9)	1,32 [0,49; 3,55]; p=0,5786	1,28 [0,53; 3,08]; p=0,6241	2,80 [-7,00; 12,60]; p=0,5779
Schmerzen an der Injektions- stelle	79	9 (11,4)	81	10 (12,3)	0,91 [0,35; 2,38]; p=0,8522	0,92 [0,40; 2,15]; p=1,0000	-1,00 [-11,00; 9,10]; p=0,8521
Fieber	79	8 (10,1)	81	7 (8,6)	1,19 [0,41; 3,46]; p=0,7476	1,17 [0,45; 3,08]; p=0,7919	1,50 [-7,60; 10,50]; p=0,7475
Ermüdung	79	6 (7,6)	81	1 (1,2)	6,58 [0,77; 55,92]; p=0,0846	6,15 [0,76; 49,95]; p=0,0620	6,40 [0,00; 12,70]; p=0,0485
Schmerz	79	2 (2,5)	81	6 (7,4)	0,33 [0,06; 1,66]; p=0,1766	0,34 [0,07; 1,64]; p=0,2768	-4,90 [-11,50; 1,80]; p=0,1521
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	31 (39,2)	81	35 (43,2)	0,85 [0,45; 1,59]; p=0,6102	0,91 [0,63; 1,32]; p=0,6331	-4,00 [-19,20; 11,30]; p=0,6098
Hämoptoe	79	16 (20,3)	81	14 (17,3)	1,22 [0,55; 2,69]; p=0,6307	1,17 [0,61; 2,24]; p=0,6882	3,00 [-9,10; 15,10]; p=0,6305

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Husten	79	7 (8,9)	81	8 (9,9)	0,89 [0,31; 2,57]; p=0,8256	0,90 [0,34; 2,36]; p=1,0000	-1,00 [-10,00; 8,00]; p=0,8254
Belastungs- dyspnoe	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Rhinorrhoe	79	4 (5,1)	81	0 (0,0)	NA	NA	5,10 [0,20; 9,90]; p=0,0401
Dyspnoe	79	3 (3,8)	81	6 (7,4)	0,49 [0,12; 2,05]; p=0,3303	0,51 [0,13; 1,98]; p=0,4954	-3,60 [-10,70; 3,50]; p=0,3184
Pleuraschmerz	79	2 (2,5)	81	5 (6,2)	0,40 [0,07; 2,10]; p=0,2754	0,41 [0,08; 2,05]; p=0,4429	-3,60 [-9,90; 2,60]; p=0,2560
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	27 (34,2)	81	29 (35,8)	0,93 [0,49; 1,78]; p=0,8294	0,95 [0,63; 1,46]; p=0,8693	-1,60 [-16,40; 13,20]; p=0,8293
Einseitige Taubheit	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,53 [0,55; 4,25]; p=0,4124	1,46 [0,59; 3,66]; p=0,4513	4,00 [-5,50; 13,60]; p=0,4098
Taubheit	79	5 (6,3)	81	4 (4,9)	1,30 [0,34; 5,03]; p=0,7033	1,28 [0,36; 4,60]; p=0,7444	1,40 [-5,80; 8,50]; p=0,7029
Taubheit bilateral	79	5 (6,3)	81	7 (8,6)	0,71 [0,22; 2,35]; p=0,5801	0,73 [0,24; 2,21]; p=0,7657	-2,30 [-10,50; 5,80]; p=0,5776
Ohrschmerzen	79	4 (5,1)	81	3 (3,7)	1,39 [0,30; 6,40]; p=0,6754	1,37 [0,32; 5,91]; p=0,7178	1,40 [-5,00; 7,70]; p=0,6746
Tinnitus	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,25 [0,07; 0,94]; p=0,0398	0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	-9,80 [-18,40; -1,20]; p=0,0252
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamte SOC	79	25 (31,6)	81	28 (34,6)	0,88 [0,45; 1,69]; p=0,6946	0,92 [0,59; 1,42]; p=0,7387	-2,90 [-17,50; 11,70]; p=0,6944
Pruritus	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Ausschlag	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,58 [0,43; 5,83]; p=0,4908	1,54 [0,45; 5,24]; p=0,5316	2,70 [-4,90; 10,20]; p=0,4881
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	23 (29,1)	81	24 (29,6)	0,97 [0,49; 1,93]; p=0,9429	0,98 [0,61; 1,59]; p=1,0000	-0,50 [-14,60; 13,60]; p=0,9429
Aspartatamino transferase erhöht	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Harnsäure im Blut erhöht	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Transaminasen erhöht	79	5 (6,3)	81	0 (0,0)	NA	NA	6,30 [1,00; 11,70]; p=0,0209
Alaninamino- transferase erhöht	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Gewicht erniedrigt	79	3 (3,8)	81	5 (6,2)	0,60 [0,14; 2,60]; p=0,4947	0,62 [0,15; 2,49]; p=0,7197	-2,40 [-9,10; 4,40]; p=0,4888
Augenerkrankungen							
Gesamte SOC	79	18 (22,8)	81	20 (24,7)	0,90 [0,43; 1,87]; p=0,7770	0,92 [0,53; 1,61]; p=0,8534	-1,90 [-15,10; 11,30]; p=0,7768
Sehschärfe vermindert	79	5 (6,3)	81	2 (2,5)	2,67 [0,50; 14,18]; p=0,2493	2,56 [0,51; 12,83]; p=0,2736	3,90 [-2,50; 10,20]; p=0,2331
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	18 (22,8)	81	17 (21,0)	1,11 [0,53; 2,35]; p=0,7834	1,09 [0,60; 1,95]; p=0,8494	1,80 [-11,00; 14,60]; p=0,7834
Schlaflosigkeit	79	13 (16,5)	81	10 (12,3)	1,40 [0,57; 3,40]; p=0,4601	1,33 [0,62; 2,86]; p=0,5050	4,10 [-6,80; 15,00]; p=0,4587
Depression	79	3 (3,8)	81	7 (8,6)	0,42 [0,10; 1,68]; p=0,2178	0,44 [0,12; 1,64]; p=0,3283	-4,80 [-12,30; 2,60]; p=0,2013

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	15 (18,5)	0,71 [0,30; 1,66]; p=0,4323	0,75 [0,37; 1,53]; p=0,5219	-4,60 [-16,00; 6,80]; p=0,4294
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	10 (12,7)	81	7 (8,6)	1,53 [0,55; 4,25]; p=0,4124	1,46 [0,59; 3,66]; p=0,4513	4,00 [-5,50; 13,60]; p=0,4098
Anämie	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,53 [0,63; 10,15]; p=0,1910	2,39 [0,64; 8,92]; p=0,2074	5,20 [-2,30; 12,70]; p=0,1775
Herzerkrankungen							
Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	13 (16,0)	0,43 [0,15; 1,20]; p=0,1055	0,47 [0,19; 1,18]; p=0,1417	-8,50 [-18,40; 1,40]; p=0,0942
Gefäßerkrankungen							
Gesamte SOC	79	6 (7,6)	81	6 (7,4)	1,03 [0,32; 3,33]; p=0,9641	1,03 [0,35; 3,04]; p=1,0000	0,20 [-8,00; 8,40]; p=0,9641
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamte SOC	79	5 (6,3)	81	3 (3,7)	1,76 [0,41; 7,61]; p=0,4513	1,71 [0,42; 6,91]; p=0,4924	2,60 [-4,10; 9,40]; p=0,4468
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamte SOC	79	1 (1,3)	81	5 (6,2)	0,20 [0,02; 1,71]; p=0,1397	0,21 [0,02; 1,72]; p=0,2101	-4,90 [-10,70; 0,90]; p=0,0968
Überempfindlichkeit	79	1 (1,3)	81	5 (6,2)	0,20 [0,02; 1,71]; p=0,1397	0,21 [0,02; 1,72]; p=0,2101	-4,90 [-10,70; 0,90]; p=0,0968
Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.							
OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i.Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.							

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.							
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; vs.: versus							
Quelle: (7)							

In der finalen Analyse (bis zu Woche 120) gibt es einen signifikanten Unterschied in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts im PT *Diarrhoe* zu Gunsten des Interventionsarmes mit Bedaquilin/BR. In der SOC Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths (PT *Tinnitus*) gibt es einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Bedaquilin/BR.

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)

Tabelle 4-72: Detaildarstellung – *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Analyse Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamte SOC	79	11 (13,9)	81	13 (16,0)	0,85 [0,35; 2,02]; p=0,7068	0,87 [0,41; 1,82]; p=0,8256	-2,10 [-13,20; 8,90]; p=0,7063
Hyperurikämie	79	10 (12,7)	81	13 (16,0)	0,76 [0,31; 1,85]; p=0,5418	0,79 [0,37; 1,69]; p=0,6537	-3,40 [-14,20; 7,50]; p=0,5400
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	8 (10,1)	81	4 (4,9)	2,17 [0,63; 7,52]; p=0,2221	2,05 [0,64; 6,54]; p=0,2438	5,20 [-3,00; 13,30]; p=0,2125
Lungen- tuberkulose	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Tuberkulose	79	2 (2,5)	81	3 (3,7)	0,68 [0,11; 4,15]; p=0,6720	0,68 [0,12; 3,98]; p=1,0000	-1,20 [-6,50; 4,20]; p=0,6692

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Untersuchungen							
Gesamte SOC	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,53 [0,63; 10,15]; p=0,1910	2,39 [0,64; 8,92]; p=0,2074	5,20 [-2,30; 12,70]; p=0,1775
Transaminasen erhöht	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamte SOC	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,27 [0,47; 39,04]; p=0,1990	4,10 [0,47; 35,89]; p=0,2071	3,80 [-1,60; 9,20]; p=0,1646
Taubheit bilateral	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	0 (0,0)	NA	NA	3,80 [-0,40; 8,00]; p=0,0774
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	3 (3,7)	1,03 [0,20; 5,24]; p=0,9751	1,03 [0,21; 4,93]; p=1,0000	0,10 [-5,80; 6,00]; p=0,9751
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	1 (1,2)	3,16 [0,32; 31,02]; p=0,3240	3,08 [0,33; 28,95]; p=0,3640	2,60 [-2,30; 7,40]; p=0,3006
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
Gesamte SOC	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520
Arthralgie	79	2 (2,5)	81	0 (0,0)	NA	NA	2,50 [-0,90; 6,00]; p=0,1520

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamte SOC	79	3 (3,8)	81	4 (4,9%)	0,76 [0,17; 3,51]; p=0,7250	0,77 [0,18; 3,33]; p=1,0000	-1,10 [-7,50; 5,20]; p=0,7238
Hämoptoe	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	1 (1,3)	81	2 (2,5)	0,51 [0,04; 5,70]; p=0,5817	0,51 [0,05; 5,54]; p=1,0000	-1,20 [-5,40; 3,00]; p=0,5729
Schwanger- schaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Operativer Eingriff	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.							
OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i. Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.							
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.							
Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; vs.: versus							
Quelle: (7)							

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-73: Detaildarstellung – *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Finale Analyse (bis zu Woche 120)

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

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Hämoptoe	79	2 (2,5)	81	1 (1,2)	2,08 [0,18; 23,39]; p=0,5538	2,05 [0,19; 22,16]; p=0,6179	1,30 [-2,90; 5,50]; p=0,5466
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
Operativer Eingriff	79	0 (0,0)	81	4 (4,9)	NA	NA	-4,90 [-9,70; -0,20]; p=0,0402
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.</p> <p>OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i.Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.</p> <p>Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; vs.: versus</p> <p>Quelle: (7)</p>							

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-74: Detaildarstellung – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, mit einer Häufigkeit $\geq 2\%$ nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Finale Analyse (bis zu Woche 120)

	BDQ/BR		Placebo/BR		BDQ/BR vs. Placebo/BR		
	N	Patienten n (%)	N	Patienten n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen							
Gesamte SOC	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
Schwanger- schaft	79	0 (0,0)	81	2 (2,5)	NA	NA	-2,50 [-5,80; 0,90]; p=0,1521
<p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C208. Die Patienten wurden für 120 Wochen beobachtet.</p> <p>OR, RR, RD sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle werden mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, wird die unstratifizierte Analyse verwendet. Geringfügige Abweichungen der UE i. Vgl. zu den beschriebenen UE im Interim-CSR können dadurch entstehen, dass der finale Datensatz für die Auswertung zu Grunde gelegt wird.</p> <p>Ein $RR < 1$ zeigt einen Vorteil für BDQ/BR an.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. Background regime); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NA: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; vs.: versus</p> <p>Quelle: (7)</p>							

4.3.1.3.1.7.3.3 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – TB-PRACTECAL

Schwere UE (Grad ≥ 3)

Tabelle 4-75: Detaildarstellung *Schwere Unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* zu Woche 72 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus der RCT TB-PRACTECAL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SoC		BPaLM		SoC vs. BPaLM
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	RR [95%-KI]; p-Wert ^b
Erkrankung der Leber	8/73 (11)	10	3/72 (4)	3	2,63 [0,73; 9,52]; p=0,1406
QT-Verlängerung	10/73 (14)	12	1/72 (1)	1	9,86 [1,30; 75,08]; p=0,0271
Renale Kreatininclearance vermindert	5/73 (7)	7	1/72 (1)	1	4,93 [0,60; 41,18]; p=0,1406
Anämie	6/73 (8)	6	2/72 (3)	2	3,0 [0,62; 14,18]; p=0,1748
Neutropenie	2/73 (3)	2	3/72 (4)	3	0,66 [0,11; 3,82]; p=0,6404
Lipase erhöht / Pankreatitis	1/73 (1)	1	2/72 (3)	2	0,49 [0,05; 5,32]; p=0,5602
Akute Nierenschädigung	1/73 (1)	1	1/72 (1)	1	0,99 [0,06; 15,47]; p=0,9922
Haemoptoe	2/73 (3)	2	0	0	NA
Erbrechen	2/73 (3)	2	0	0	NA
Lymphozytenanzahl erniedrigt	0	0	1/72 (1)	1	NA
CD4-Lymphozyten erniedrigt	1/73 (1)	1	0	0	NA
Pneumonie	1/73 (1)	1	0	0	NA
Depression	1/73 (1)	1	0	0	NA
Hyperglykaemie	1/73 (1)	1	0	0	NA
Immunrekonstitution-Entzündungssyndrom-assoziierte Tuberkulose	0	0	1/72 (1)	1	NA
Suizidversuch	1/73 (1)	1	0	0	NA

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

	SoC		BPaLM		SoC vs. BPaLM
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Ereignisse	RR [95%-KI]; p-Wert ^b
Angst	0	0	1/72 (1)	1	NA
Arthritis	1/73 (1)	1	0	0	NA
Magnesium im Blut erniedrigt	1/73 (1)	1	0	0	NA
COVID-19	1/73 (1)	1	0	0	NA
Cholelithiasis	1/73 (1)	1	0	0	NA
Vollendeter Suizid	1/73 (1)	1	0	0	NA
Costochondritis	1/73 (1)	1	0	0	NA
Taubheit bilateral	1/73 (1)	1	0	0	NA
Allergische Dermatitis	1/73 (1)	1	0	0	NA
Dyspnoe	1/73 (1)	1	0	0	NA
Elektrokardiogramm T-Welle abnormal	1/73 (1)	1	0	0	NA
Herpes zoster	1/73 (1)	1	0	0	NA
Hyperkalzaemie	1/73 (1)	1	0	0	NA
Hypakusis	1/73 (1)	1	0	0	NA
Hypokaliaemie	1/73 (1)	1	0	0	NA
Leukopenie	1/73 (1)	1	0	0	NA
Nosokomialinfektion	1/73 (1)	1	0	0	NA
Psychose	1/73 (1)	1	0	0	NA
Fieber	1/73 (1)	1	0	0	NA
Krampfanfall	1/73 (1)	1	0	0	NA
Sinusitis	1/73 (1)	1	0	0	NA
Substanzbedingte psychotische Störung	1/73 (1)	1	0	0	NA

a: Die Auswertung der Endpunkte erfolgte anhand der as-treated-Population der Studie TB-PRACTECAL
b: eigene Berechnung
Abkürzungen: BpaLM: Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid und Moxifloxacin; CD4: Cluster of Differentiation 4;
n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (4, 50)

4.3.1.3.1.7.3.4 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – DELIBERATE

QTc-Verlängerung Grad 1 – 4

Tabelle 4-76: Detaildarstellung Ergebnisse für *QTc-Verlängerung* zu Woche 24 aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	BDQ-Arm	DLM-Arm	BDQ-DLM-Arm	BDQ-Arm vs. DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm vs. DLM-Arm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a
QTc-Verlängerung					
Grad 1	9/28 (32,1)	11/27 (40,7)	10/27 (37,0)	0,79 [0,39; 1,60] p=0,5097	0,91 [0,47; 1,78] p=0,7804
Grad 2	1/28 (3,6)	0	2/27 (7,4)	NA	NA
Grad 3	0	0	0	NA	NA
Grad 4	0	0	0	NA	NA
<p>a: eigene Berechnung</p> <p>Grade 1 = QTc >480 und ≤500 ms und QTc Veränderung zu Baseline >0 ms und ≤30 ms oder QTc ≤480 ms und QTc Veränderung zu Baseline >30 und ≤60 ms</p> <p>Grade 2 = QTc >480 ms und ≤500 ms und QTc Veränderung zu Baseline >30 ms und ≤60 ms; oder QTc ≤480 und QTc Veränderung zu Baseline >60 ms.</p> <p>Grade 3 = QTc >500 ms; oder QTc >480 und QTc Veränderung zu Baseline >60 ms</p> <p>Grade 4 = Lebensbedrohlich, z.B. torsades de pointes oder andere in Verbindung stehenden ventrikuläre</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; DLM: Delamanid; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht auswertbar; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; vs.: versus</p> <p>Quelle: (3, 52)</p>					

Schwere UE (Grad ≥ 3)

Tabelle 4-77: Detaildarstellung Ergebnisse für schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3) zu Woche 24 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus der RCT DELIBERATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	BDQ-Arm	DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm	BDQ-Arm vs. DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm vs. DLM-Arm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Anämie	2/28 (7,1%)	0	1/27 (3,7%)	NA	1,93 [0,85; 4,40] p=0,1188
Erhöhte Aspartatamino-transferase (AST)	2/28 (7,1%)	0	0	NA	NA
Erhöhte Alaninamino-transferase (ALT)	0	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
Erhöhte Harnsäure	1/28 (3,6%)	1/27 (3,7%)	0	0,96 [0,06; 14,65] p=0,9791	NA
Hypertonie	1/28 (3,6%)	0	0	NA	NA
Periphere Neuropathie	1/28 (3,6%)	1/27 (3,7%)	0	0,96 [0,06; 14,65] p=0,9791	NA
Gehörverlust	3/28 (10,7%)	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
Gewichtsverlust	1/28 (3,6%)	0	0	NA	NA
Myalgie / Arthralgie	1/28 (3,6%)	0	0	NA	NA
Erhöhte Kreatinkinase	0	1/27 (3,7%)	4/27 (14,8%)	NA	4,00 [0,48; 33,51] p=0,2011
Erhöhte Glukose	0	1/27 (3,7%)	0	NA	NA
Erhöhte Lipase	0	1/27 (3,7%)	0	NA	NA
Psychose	0	1/27 (3,7%)	0	NA	NA
Hyperglykaemie	0	0	2/27 (7,4%)	NA	NA
Lymphopenie	0	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
Erhöhte Bilirubin	0	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
Allergische Reaktion mit Ausschlag und Urtikaria	0	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
Krampfanfall	0	0	2/27 (7,4%)	NA	NA

	BDQ-Arm	DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm	BDQ-Arm vs. DLM-Arm	BDQ+DLM-Arm vs. DLM-Arm
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Bluthusten	0	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
Pneumothorax wegen einer Stichwunde	0	0	1/27 (3,7%)	NA	NA
a: Eigene Berechnung Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BDQ: Bedaquilin; DLM: Delamanid; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht auswertbar; RR: Relatives Risiko; Quelle: (3, 52)					

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Nicht zutreffend.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-78: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

STREAM-STAGE 2	Studiendokumente
	Studienbericht (22)
	Studienprotokolle (53)
	SAP (54)
	Zusatzanalysen (6)
	Publikationen
	Goodall, 2022 (16)

	Studienregistereinträge
	ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP (35-37)
C208	Studiendokumente
	Studienbericht (45)
	Studienprotokolle (55)
	SAP (56)
	Zusatzanalysen (7)
	Publikationen
	Diacon, 2014 (1, 12-15, 27, 28)
	Studienregistereinträge
	ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP (30-34)
TB-PRACTECAL	Publikationen
	Nyang'wa, 2022 (4)
	Studienregistereinträge
	ClinicalTrials.gov (40, 41)
NexT	Publikationen
	Esmail, 2022 (2)
	Studienregistereinträge
	ClinicalTrials.gov (38, 39)
DELIBERATE	Studiendokumente
	Studienprotokoll (57)
	SAP (58)
	Publikationen
	Dooley, 2021 (3, 29)
	Studienregistereinträge
	ClinicalTrials.gov (42-44)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin wird abgeleitet aus der bereits durch den G-BA bewerteten, zulassungsbegründenden doppelblinden RCT C208 bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Für die abschließende Bewertung der Mortalität wird die STREAM STAGE 2 als valide und aussagekräftig erachtet. Es werden alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie dargestellt, um die insbesondere in Bezug auf Mortalität im Beschluss aus 2019 beschriebenen Unsicherheiten zu klären.

Beide Studien sind gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (engl. International Conference on Harmonisation –Good Clinical Practice, ICH-GCP) konzipiert und umgesetzt und haben die Evidenzstufe 1b.

Die weiteren in der Literaturrecherche identifizierten RCTs (TB-PRACTECAL, NExT, DELIBERATE) werden ergänzend herangezogen, da für diese nur limitierte aggregierte Daten aus Publikationen vorliegen.

Verzerrungspotential und methodische Qualität der dargestellten Studien werden transparent entlang den Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane Kriterien beschrieben (Anhang 4-F). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität (Heilung) sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben und Heilung wird für die Studien C208 und STREAM STAGE 2 als niedrig eingestuft. Für jegliche unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, wird das Verzerrungspotenzial der C208 als ebenfalls niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential des Endpunktes jegliche unerwünschte Ereignisse der STREAM STAGE 2 wird als hoch eingestuft. Für schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der STREAM STAGE 2 wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies gilt für die Gesamtraten, die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse und die Detaildarstellung der SOC/PT. Auf Studienebene (C208 und STREAM STAGE 2) wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der C208 und STREAM STAGE 2 für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit beurteilt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin wird abgeleitet aus der bereits 2019 durch den G-BA bewerteten, zulassungsbegründenden doppelblinden RCT C208 bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Für die abschließende Bewertung der Mortalität wird die Studie STREAM STAGE 2 als valide und aussagekräftig erachtet. Es werden alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie dargestellt, um die in Bezug auf Mortalität im Beschluss aus 2019 beschriebenen Unsicherheiten zu klären.

Die Ergebnisse der Studien TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE werden ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-90: Übersicht der Studienergebnisse der Studien C208 und STREAM STAGE 2 sowie ergänzend TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
C208 ^a	
12,7% vs. 3,7% (10/79 vs. 3/81) RR [95%-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258 HR [95%-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,0855	
STREAM STAGE 2 ^b	
4,7% vs. 2,8% (7/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 1,62 [0,48; 5,41]; p=0,4358 HR [95%-KI]: 1,70 [0,50; 5,80]; p=0,3989	
TB-PRACTECAL ^c	
BP_aL vs. SoC	
0,81% vs. 4,61% (1/123 vs. 7/152) RR [95%-KI]: 0,18 [0,02; 1,42]; p=0,10252	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<u>BPaLC vs. SoC</u> 1,58% vs. 4,61% (2/126 vs. 7/152) RR [95%-KI]: 0,34 [0,07; 1,63]; p=0,1790	
<u>BPaLM vs. SoC</u> 0% vs. 4,61% (0/151 vs. 7/152) RR [95%-KI] ^d : 0,07 [0,00; 1,16]; p=0,0636	
NExT ^e (ergänzend dargestellt)	
<u>BDQ/LZD vs. SoC</u> 8,16% vs. 9,09% (4/49 vs. 4/44) RR [95%-KI]: 0,90 [0,24; 3,40]; p=0,8735	
DELIBERATE ^f (ergänzend dargestellt)	
<u>BDQ</u> 0% (0/24) <u>DLM</u> 3,6% (1/28) <u>BDQ+DLM</u> 0% (0/24)	
Morbidität	
Heilung (WHO 2008)	Erheblicher Zusatznutzen
C208 ^a	
57,0% vs. 33,3% (45/79 vs. 27/81) RR [95%-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p=0,0055	
STREAM STAGE 2 ^b	
80,0% vs. 64,5% (120/150 vs. 91/141) RR [95%-KI]: 1,24 [1,07; 1,44]; p=0,0040	
Heilung (WHO 2013)	
STREAM STAGE 2 ^b	
80,0% vs. 65,2% (120/150 vs. 92/141) RR [95%-KI]: 1,23 [1,06; 1,42]; p = 0,0057	
Heilung (WHO 2021)	
STREAM STAGE 2 ^b	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
78,0% vs. 61,7% (117/150 vs. 87/141) RR [95%-KI]: 1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0031	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
C208 ^a	
98,7% vs. 97,5% (78/79 vs. 79/81) RR [95%-KI]: 1,01 [0,97; 1,06]; p=1,0000	
STREAM STAGE 2 ^b	
96,7% vs. 97,9% (145/150 vs. 138/141) RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,5271	
Schwerwiegende UE	
C208 ^a	
43,0% vs. 35,8% (34/79 vs. 29/81) RR [95%-KI]: 1,20 [0,82; 1,77]; p=0,4188	
STREAM STAGE 2 ^b	
22,7% vs. 21,3% (34/150 vs. 30/141) RR [95%-KI]: 1,06 [0,69; 1,64]; p=0,7749	
Schwere UE (Grad ≥ 3)	
C208 ^a	
22,8% vs. 18,5% (18/79 vs. 15/81) RR [95%-KI]: 1,23 [0,67; 2,27]; p=0,5607	
STREAM STAGE 2 ^b	
55,3% vs. 56,7% (83/150 vs. 80/141) RR [95%-KI]: 0,97 [0,80; 1,20]; p=0,8093	
UE, die zum Therapieabbruch	
C208 ^a	
5,1% vs. 6,2% (4/79 vs. 5/81) RR [95%-KI]: 0,82 [0,23; 2,94]; p=1,0000	
STREAM STAGE 2	
Nicht berichtet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3)	
UE von besonderem Interesse	
C208 ^a	
Darstellung der signifikanten UEs von besonderem Interesses sowie von Torsades de Pointes / QT Verlängerung.	
<u>Torsades de Pointes / QT Verlängerung</u> Jegliche UE:	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p>5,1% vs. 4,9% (4/79 vs. 4/81) RR [95%-KI]: 1,03 [0,27; 3,96]; p=1,0000</p> <p>Es traten keine Ereignisse in den schweren UE (Grad ≥ 3), schwerwiegenden UE oder UE, die zum Therapieabbruch führen auf.</p>	
STREAM STAGE 2^b	
Darstellung der signifikanten UEs von besonderem Interesse sowie von Torsades de Pointes / QT Verlängerung.	
<u>Torsades de Pointes / QT Verlängerung</u>	
Jegliche UE: 65,3% vs. 61,0% (98/150 vs. 86/141) RR [95%-KI]: 1,07 [0,90; 1,28]; p=0,4442	
Schwerwiegende UE: 0,7% vs. 0,0% (1/150 vs. 0/141) RR [95%-KI]: NA [NA; NA]	
Schwere UE (Grad ≥ 3): 29,3% vs. 27,0% (44/150 vs. 38/141) RR [95%-KI]: 1,09 [0,75; 1,57]; p=0,6519	
<u>Leberstörungen</u>	
Jegliche UE: 38,0% vs. 54,6% (57/150 vs. 77/141) RR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; p=0,0051	
Schwerwiegende UE: 4,0% vs. 2,8% (6/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 1,41 [0,41; 4,89]; p=0,5883	
Schwere UE (Grad ≥ 3): 6,0% vs. 8,5% (9/150 vs. 12/141) RR [95%-KI]: 0,70 [0,31; 1,62]; p=0,4109	
Sonstige statistisch signifikante UE	
C208^a	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe Jegliche UE 6,3% vs. 18,5% (5/79 vs. 15/81) RR [95%-KI]: 0,34 [0,13; 0,90]; p=0,0297	
SOC Erkrankungen des Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths PT Tinnitus Jegliche UE	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
3,8% vs. 13,6% (3/79 vs. 11/81) RR [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,96]; p=0,0471	
STREAM STAGE 2^b	
SOC Untersuchungen PT Kreatinin im Blut erhöht <i>Jegliche UE</i> 2,7% vs. 8,5% (4/150 vs. 12/141) RR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,95]; p=0,0401	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Hyperglykämie <i>Jegliche UE</i> 9,3% vs. 2,8% (14/150 vs. 4/141) RR [95%-KI]: 3,29 [1,11; 9,76]; p=0,0318 PT Hyperkaliämie <i>Jegliche UE</i> 9,3% vs. 2,1% (14/150 vs. 3/141) RR [95%-KI]: 4,39 [1,29; 14,94]; p=0,0180	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Fieber <i>Jegliche UE</i> 27,3% vs. 16,3% (41/150 vs. 23/141) RR [95%-KI]: 1,68 [1,06; 2,64]; p=0,0265	
SOC Erkrankungen des Nervensystems <i>Jegliche UE</i> 40,0% vs. 55,3% (60/150 vs. 78/141) RR [95%-KI]: 0,72 [0,57; 0,93]; p=0,0097	
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths <i>Jegliche UE</i> 22,0% vs. 43,3% (33/150 vs. 61/141) RR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,73]; p=0,0002 PT Taubheit <i>Jegliche UE</i> 10,7% vs. 20,6% (16/150 vs. 29/141) RR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,91]; p=0,0228 PT Tinnitus <i>Jegliche UE</i> 4,0% vs. 17,7% (6/150 vs. 25/141)	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
RR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,53]; p=0,0007	
<p>a: Die Analysen in der Studie C208 wurden für die ITT-Population zum finalen Datenschnitt (Woche 120) durchgeführt.</p> <p>b: Die Analysen in der Studie STREAM STAGE 2 wurden für die MDR-TB Population zum finalen Datenschnitt (Woche 132) durchgeführt.</p> <p>c: Die Analyse für den Endpunkt Mortalität in der Studie TB-PRACTECAL wurde für die ITT-Population zum finalen Datenschnitt (Woche 108) anhand einer eigenen Berechnung durchgeführt. Das Relative Risiko wurde mit einem 95%igen Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>d: Nullzellenkorrektur mit 0,5 vorgenommen</p> <p>e: Die Analysen für den Endpunkt Mortalität in der Studie NeXT wurden für die mITT-Population zu Monat 24 durchgeführt.</p> <p>f: Die Analysen für den Endpunkt Mortalität in der Studie DELIBERATE wurden für die mITT-Population zu Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: BDQ: Bedaquilin; BR: Sockeltherapie (engl. background regime); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht abschätzbar; PT: bevorzugte Bezeichnung (engl. preferred term); RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SOC: Systemorganklasse (engl. Systemorganclass); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>Quelle: (2-4, 6, 7)</p>	

Die Bewertung des Zusatznutzen wird im Folgenden für die einzelnen Endpunktkategorien dargestellt:

Mortalität

Gesamtüberleben

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

In der Studie C208 traten bis Woche 120 zehn Todesfälle im Bedaquilinarm (12,7%) und drei Todesfälle im Placeboarm (3,7%) auf; das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,73; 9,28]; p=0,1258; HR [95 %-KI]: 3,23 [0,85; 12,27]; p=0,085).

Nach Auffassung der Prüfarzte steht kein Todesfall im Interventionsarm Bedaquilin/BR in einem Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Bedaquilin. Zu diesem Ergebnis ist auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) gekommen. In seinem Bericht aus dem Jahr 2014 stellt er fest, dass die relativ kleine Anzahl an Patienten in der RCT C208, das fehlende gemeinsame Muster der Todesfälle und der fehlende zeitliche Zusammenhang der verstorbenen Patienten keinen Kausalzusammenhang mit Bedaquilin erlauben (59). Die Sicherheit von Bedaquilin wird im Rahmen der regelmäßig aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (engl. Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) sowie Periodic Safety Update Report (PSUR)) von der EMA bewertet. Diese Berichte umfassen Sicherheitsdaten aus weltweiten Quellen (z.B. Studiendaten, Early Access-Programmen, Daten aus der Versorgungsrealität, wissenschaftliche Literatur).

Basierend auf der Überprüfung dieser Daten ist die bereits bei der Zulassung von Bedaquilin festgestellte positive Einschätzung des Nutzen Risiko-Profiles für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler MDR-TB bis heute unverändert (60).

In der Studie STREAM STAGE 2 zeigt sich in MDR-TB Population bei 7 (4,7 %) Todesfällen im Bedaquilinarm (Orales BDQ-haltiges Regime, Arm C) und 4 (2,8 %) Todesfällen im Kontrollarm (Arm B) kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (RR [95%-KI]: 1,616 [0,483; 5,406]; p=0,4358; HR [95%-KI]: 1,697 [0,497; 5,797]; p=0,3989). Eine detaillierte Einzelfallbetrachtung der Todesfälle für die ITT-Population findet sich in Tabelle 4-29.

Die TB-PRACTECAL weist mit insgesamt 3 Todesfällen über drei verschiedene Bedaquilin-haltige Therapiearme mit 400 behandelten Patienten gegenüber 7 Todesfällen bei 152 behandelten Patienten im Vergleichsarm keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben auf. In der NExT treten in Interventions- und Kontrollarm gleich viele Todesfälle auf (jeweils vier). In der dreiarmigen DELIBERATE gibt es keinen Todesfall in den Bedaquilin-haltigen Therapiearmen.

Mit Vorliegen eines inzwischen starken Evidenzpaketes zeigt sich, dass es keinen Nachteil für BDQ-haltige Regime bezogen auf die Mortalität gibt. Für die Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Mortalitäts-Nachteil.

Morbidität

Zur Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt Heilung wird das relative Risiko herangezogen.

Heilung

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

Der Endpunkt Heilung wird in der Studie C208 und STREAM STAGE 2 erhoben. Für die C208 wird die präspezifizierte WHO-Definition von 2008 dargestellt. Für die STREAM STAGE 2 wird die präspezifizierte WHO-Definitionen für 2021 dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse für die WHO- Definitionen von 2008 und 2013 dargestellt. Die Operationalisierung aller WHO-Definitionen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Der Anteil der Patienten in der RCT C208, die eine Heilung erreicht haben (WHO 2008), liegt im Interventionsarm bei 57,0% vs. 33,3% im Kontrollarm. Damit besteht für die Patienten eine

um 67,0% statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit unter Bedaquilin im Vergleich zu Placebo/BR eine Heilung zu erfahren (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,17; 2,38]; p= 0,0055).

Der Anteil der Patienten in der Studie STREAM STAGE 2, die eine Heilung erreicht haben (WHO 2008), liegt im Interventionsarm bei 80,0% vs. 64,5% im Kontrollarm. Damit besteht für die Patienten eine um 24,0% statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit unter Bedaquilin im Vergleich zum Kontrollregime eine Heilung zu erfahren (RR [95 %-KI]: 1,24 [1,07; 1,44] p=0,0040).

Die Heilungsraten für die 2013 Definition liegen in der Studie STREAM STAGE 2 bei 80,0% im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) vs. 65,2% im Kontrollregime (Arm B). Das Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,06; 1,42] p=0,0057). Für die 2021 Definition liegen Heilungsraten von 78,0% im oralen BDQ-haltigen Regime (Arm C) vs. 61,7% im Kontrollregime (Arm B) vor. Das Ergebnis ist ebenfalls statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,26 [1,08; 1,48] p=0,0031).

Zusammenfassung Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Basis des Endpunktes Heilung ein erheblicher Zusatznutzen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Heilung zeigen in den Studien C208 und STREAM STAGE 2, dass Patienten, unabhängig von der gewählten WHO-Definition, in Bedaquilin-haltigen Therapieregimen statistisch signifikante erhöhte Heilungsraten erreichen. Daher ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Bedaquilin, welcher sich aufgrund der nachhaltigen und erst durch Bedaquilin erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ausgedrückt durch die Heilung der MDR-TB, zeigt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheitsendpunkte werden in Form von unerwünschten Ereignissen berichtet. Es wird zur Auswertung der Endpunkte das relative Risiko herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien C208 und STREAM STAGE 2 zeigen sich für die Sicherheitsendpunkte jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) keine signifikanten Unterschiede. Für den Sicherheitsendpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich in der Studie C208 ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Zusätzlich werden die publizierten Ergebnisse aus den Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE ergänzend diskutiert.

In der RCT TB-PRACTECAL zeigt sich ein Verhältnis von 16 vs. 69 Ereignissen (Bedaquilin-haltigen Interventionsarm vs. Kontrollarm) bei schweren UE (Grad ≥ 3) zu Woche 72. In der RCT NExT zeigt sich ein ausgewogenes Bild mit vergleichbar vielen Ereignissen über die verschiedenen Sicherheitsendpunkte. Auch in der Studie DELIBERATE wird berichtet, dass

die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse mit der Sockeltherapie in Verbindung stehen und nicht mit Bedaquilin.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der Studie C208 zeigen sich für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse/Myopathie, schwere Ereignisse der Haut, Torsades de Pointes / QT-Verlängerung, ausgewählte Erkrankungen der Leber keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Studie STREAM STAGE 2 ergeben sich für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse akute Pankreatitis, schwere kutane Nebenwirkungen sowie Torsades de Pointes / QT Verlängerung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei dem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse Leberstörungen zeigen sich für schwerwiegende und schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse Leberstörungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das orale BDQ-haltige Regime (Arm C) im Vergleich zum Kontrollregime (Arm B) (RR [95 %-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p=0,0051$). Das orale BDQ-haltige Regime verringert somit das Risiko jeglicher unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse Leberstörungen um 30% im Vergleich zum Kontrollarm.

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse

In der Studie C208 und STREAM STAGE 2 zeigen sich für jegliche UE auf SOC/PT Ebene vereinzelte signifikante Unterschiede (zum Vor- und Nachteil von BDQ) zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigt sich ein ausgewogenes Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich zwischen den Bedaquilin-haltigen Interventionsarmen und den Kontrollarmen zeigen sich für die Sicherheitsendpunkte in den Studien C208 und STREAM STAGE 2 auf Ebene der Gesamtraten keine signifikanten Unterschiede. In der Detaildarstellung treten lediglich auf der Ebene jeglicher UE der primären SOC und den jeweiligen PT sowie in einem UE von besonderem Interesse statistisch signifikante Unterschiede auf. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil.

Das ausgewogene Sicherheitsprofil von Bedaquilin aus den Studien C208 und STREAM STAGE 2 wird durch die ergänzenden Studien TB-PRACTECAL, NExT und DELIBERATE bestätigt. Weiterhin zeigen sich auch bei längerer Bedaquilin Gabe von mehr als 24 Wochen keine neuen Sicherheitssignale.

Das Evidenzpaket aus dem in Abschnitt 4.4.2 dargestellten Sicherheitsendpunkten zeigt ein insgesamt positives Sicherheitsprofil für Bedaquilin. Es lässt sich für Bedaquilin in der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden ableiten.

Gesamtschau

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Studie C208 herangezogen. Zusätzlich werden die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte der in der Befristung beauftragten Studie STREAM STAGE 2 sowie ein Evidenzpaket aus den ergänzenden Studien TB-PRACTECAL, NEXt und DELIBERATE präsentiert.

Aufgrund der erheblichen Verbesserung des Endpunkts Heilung in der Studie C208, die durch die Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2 bestätigt werden, ergibt sich in der Nutzenkategorie der Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen. Heilung bei der Behandlung der MDR-TB ist essenziell, da so die Entwicklung weiterer Resistenzen sowie die Ansteckung mit der Erkrankung vermieden werden kann. Somit trägt Heilung maßgeblich dazu bei, die flächendeckende Ausbreitung der MDR-TB nachhaltig zu verhindern.

Die im Nutzenbeschluss 2019-01-15-D-433 formulierten Unsicherheiten bezüglich der Mortalität, können mit den präsentierten Ergebnissen abschließend geklärt werden (1). Es zeigen sich unter Einbezug sämtlicher im Dossier dargestellten Daten keine Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Bedaquilin. Weiterhin zeigen sich keine Nachteile in der Sicherheit und Verträglichkeit unter Bedaquilin. Somit stehen den Vorteilen in der Morbidität keine Nachteile entgegen. Das breite Evidenzpaket, welches ergänzend dargestellt wurde, bestätigt die hohe Wirksamkeit von Bedaquilin sowie das gute Verträglichkeitsprofil ohne Nachteile in der Mortalität.

Zusammenfassend ergibt sich für Bedaquilin in der Zielpopulation aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, der Heilung, unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung (Multiresistente Tuberkulose) ein Zusatznutzen im Ausmaß erheblich.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit pulmonaler MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	Erheblicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung 1 Mio. € Umsatzgrenze: multiresistente pulmonale Tuberkulose) - Tragende Gründe zum Beschluss vom 04.07.2019 2019 [13.02.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5852/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_TrG.pdf.
2. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Mahomed AG, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;205(10):1214-27.
3. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *The lancet Infectious diseases*. 2021;21(7):975-83.
4. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(25):2331-43.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, in Kraft getreten am 7. April 2023 2023 [10.02.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf.

6. Janssen-Cilag GmbH. Studiendaten der Studie STREAM STAGE 2 – SAS Outputs. 2023.
7. Janssen-Cilag GmbH. TMC207-C208 (Overall treatment phase week 120 analyses) - datacut 31JAN2012 – Zusatzanalysen. 2018.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation SIRTURO® 20 mg/100 mg Tabletten. Stand: Februar 2023 2023 [03.07.2023]. Available from: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0028.pdf>.
9. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - § 5 Zusatznutzen. Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 2023 [13.02.2023]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022): Cochrane; 2022 [13.06.2023]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung 1 Mio. € Umsatzgrenze: multiresistente pulmonale Tuberkulose) - Modul 4 2019 [13.02.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2902/2019-01-14_Modul4A_Bedaquilin.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung 1 Mio. € Umsatzgrenze: multiresistente pulmonale Tuberkulose) - Beschluss vom 04.07.2019 2019 [13.02.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3861/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bedaquilin (Überschreitung 1 Mio. € Umsatzgrenze: multiresistente pulmonale Tuberkulose) - Nutzenbewertung vom 15.04.2019 2019 [13.02.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2903/2019-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin-D-433.pdf.
15. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England journal of medicine.* 2014;371(8):723-32.
16. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet (london, england).* 2022:1858-68.
17. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2019 [03.07.2023]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
18. World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. EMERGENCY UPDATE 2008 2008 [24.07.2023]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
19. World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) 2014 [24.07.2023]. Available from:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

20. World Health Organization (WHO). Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions. 17-19 November 2020 2020 [24.07.2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1336957/retrieve>.
21. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594(9):2459-68.
22. Vital Strategies. Clinical Study Report. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB. STREAM Stage 2. 2023.
23. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
24. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
25. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
26. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
27. Clinicaltrials.gov. TMC207-TiDP13-C208: anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) 2007 [14.02.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02024798/full>.
28. WHO-ICTRP. A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) 2007 [14.02.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01821679/full>.
29. Clinicaltrials.gov. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis 2015 [30.06.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01493139/full>.
30. Clinicaltrials.gov. TMC207-TiDP13-C208: anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) [Trial registry record; Clinical trial protocol]. 2007 [06.02.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02024798/full>.
31. EUCTR. 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) [Trial registry record; Clinical trial protocol]. 2007 [14.02.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01821679/full>.
32. WHO-ICTRP. This study is 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 2012 [10.02.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01860391/full>.
33. WHO-ICTRP. TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium

- Tuberculosis (MDR-TB) 2007 [14.02.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00449644>.
34. RPEC. TMC207-TIDP13-C208: ANTI-BACTERIAL ACTIVITY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF TMC207 IN PARTICIPANTS WITH MULTI-DRUG RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (MDR-TB). 2008 [14.02.2023]. Available from: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=010-08>.
35. Clinicaltrials.gov. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB [Trial registry record; Clinical trial protocol]. 2015 [14.02.2023]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01591394/full>.
36. WHO-ICTRP. Evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB 2017 [14.02.2023]. Available from: <http://www.ctri.nic.in/ClinicalTrials/pmaindet2.php?trialid=20131>.
37. WHO-ICTRP. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB 2015 [10.02.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409290>.
38. Clinicaltrials.gov. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205>; 2015 [updated November 1213.06.2023].
39. WHO-ICTRP. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis 2015 [13.06.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454205>.
40. Clinicaltrials.gov. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s): <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589782>; 2017 [updated January13.06.2023].
41. WHO-ICTRP. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) 2015 [13.06.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589782>.
42. Clinicaltrials.gov. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis 2016 [updated August 1530.06.2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048>.
43. WHO-ICTRP. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis 2015 [30.06.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048>.
44. RPEC. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT 2016 [30.06.2023]. Available from: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=016-16>.
45. Janssen Infectious Diseases-Diagnostics BVBA. Clinical Study Report. TMC207-C208. 2012.
46. Goodall RL, Sanders K, Bronson G, Gurumurthy M, Torrea G, Meredith S, et al. Keeping up with the guidelines: design changes to the STREAM stage 2 randomised controlled non-inferiority trial for rifampicin-resistant tuberculosis. *Trials*. 2022;23(1):474.
47. Heyckendorf J, Georghiou SB, Frahm N, Heinrich N, Kontsevaya I, Reimann M, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring and Outcome Measures: New Interest and New Strategies. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):e0022721.

48. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 11/2023 2023 [03.07.2023]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/11_23.pdf?__blob=publicationFile.
49. Heyckendorf J, van Leth F, Avsar K, Glatki G, Gunther G, Kalsdorf B, et al. Treatment responses in multidrug-resistant tuberculosis in Germany. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2018;22(4):399-406.
50. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis –Supplementary Appendix. The New England journal of medicine. 2022;387(25):2331-43.
51. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study) – Appendix. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(10):1214-27.
52. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial – Appendix. Lancet Infect Dis. 2021;21(7):975-83.
53. Vital Strategies. STREAM – The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB. Studienprotokoll Version 11.0. 2020.
54. Vital Strategies. Statistical Analysis Plan – An international, multi-center, open-label, parallel-group, randomized, controlled trial for the evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB. 2022.
55. Tibotec BVBA. Clinical Trial Protocol – TMC207-TiDP13. Version 6.0. 2011.
56. Janssen Research and Development. Statistical Analysis Plan. 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 multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). 2012.
57. AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Clinical Trial Protocol – A Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, among Participants Taking Multidrug Treatment for Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. 2018.
58. AIDS Clinical Trials Group (ACTG). A Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, among Participants Taking Multidrug Treatment for Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis– Primary Statistical Analysis Plan version 1.0 2018.
59. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report – SIRTURO 2013 [25.07.2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
60. European Medicines Agency (EMA). Summary of Risk Management Plan for SIRTURO (Bedaquiline) 2021 [25.07.2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sirturo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-92: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	22.05.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2022 – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (11)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	„bedaquilin*“[tiab]	1.117
2	“sirturo”[tiab] OR “tmc207”[tiab] OR “tmc 207”[tiab] OR “r207910”[tiab] OR “r 207910”[tiab]	146
3	#1 OR #2	1.210
4	“randomized controlled trial”[pt]	594.127
5	“controlled clinical trial”[pt]	684.522
6	“260urgery260on”[tiab] OR “randomized”[tiab]	783.044
7	“placebo”[tiab]	245.103
8	“clinical trials as topic”[mh:noexp]	200.964
9	“randomly”[tiab]	409.337
10	„trial“[tiab]	763.361
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.813.007
12	“animals”[mh] NOT “humans”[mh]	5.120.802
13	#11 NOT #12	1.668.118
14	“Randomized controlled trial”[pt]	594.127
15	“randomized”[tiab] OR “260urgery260on”[tiab]	783.044
16	“placebo*”[tiab]	246.911
17	#14 OR #15 OR #16	1.066.887
18	#3 AND #13	136
19	#3 AND #17	61
20	#18 OR #19	136

Tabelle 4-93: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier EMBASE	
Datum der Suche	22.05.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (10)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquiline/exp	2.959
2	'bedaquilin*':de,ti,ab OR 'sirturo':de,ti,ab OR 'tmc207':de,ti,ab OR 'tmc 207':de,ti,ab OR 'r207910':de,ti,ab OR 'r 207910':de,ti,ab	3.115
3	,843663-66-1':rn	2.597
4	#1 OR #2 OR #3	3.115
5	random*:ti,ab OR placebo*:de,ti,ab OR (double NEXT /1 blind*):ti,ab	2.209.740
6	#4 AND #5	225

Tabelle 4-94: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	22.05.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(bedaquilin*):ti,ab,kw	124
2	(sirturo):ti,ab,kw OR (tmc207):ti,ab,kw OR (tmc 207):ti,ab,kw OR (r207910):ti,ab,kw OR (r 207910):ti,ab,kw	28
3	#1 OR #2	135

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-95: Suche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) – RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov , Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche	22.05.2023
Suchstrategie	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR (TMC 207) OR R207910 OR (R 207910) [Other Terms]
Treffer	83

Tabelle 4-96: Suche in EU-CTR – RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.05.2023
Suchstrategie	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR (TMC 207) OR R207910 OR (R 207910)
Treffer	10

Tabelle 4-97: Suche in WHO ICTRP – RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int ; Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche	22.05.2023
Suchstrategie	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR (TMC 207) OR R207910 OR (R 207910)
Treffer	97 records for 89 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Anonymous. Tuberculosis - TMC-207. Manufacturing Chemist. 2010;80(7):24.	A7: Publikationstyp
2	Anonymous. Bedaquiline (Sirturo) for multidrug-resistant tuberculosis. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2013;55(1423):66-68.	A7: Publikationstyp
3	Chawla G, Kaul D. A new hope for MDR tuberculosis-Bedaquiline. Current medicine research and practice. 2014;4(5):233-234.	A7: Publikationstyp
4	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01600963 . 2012.	A7: Publikationstyp
5	clinicaltrials.gov. A Pan-TB Regimen Targeting Host and Microbe. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05686356 . 2023.	A2: Intervention
6	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333799 . 2015.	A5: Studientyp
7	clinicaltrials.gov. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589782 . 2015.	A7: Publikationstyp
8	clinicaltrials.gov. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454205 . 2015.	A7: Publikationstyp
9	clinicaltrials.gov. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754765 . 2016.	A7: Publikationstyp
10	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03086486 . 2017.	A3: Vergleichstherapie
11	clinicaltrials.gov. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409290 . 2015.	A7: Publikationstyp
12	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant	A2: Intervention

	(DR-TB) Adult Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03338621 . 2017.	
13	clinicaltrials.gov. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474198 . 2018.	A2: Intervention
14	clinicaltrials.gov. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828201 . 2019.	A3: Vergleichstherapie
15	clinicaltrials.gov. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896685 . 2019.	A1: Patientenpopulation
16	clinicaltrials.gov. Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062201 . 2019.	A3: Vergleichstherapie
17	clinicaltrials.gov. A Study of Bedaquiline Administered as Part of a Treatment Regimen With Clarithromycin and Ethambutol in Adult Patients With Treatment-refractory Mycobacterium Avium Complex-lung Disease (MAC-LD). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04630145 . 2020.	A2: Intervention
18	clinicaltrials.gov. Modified BPAL Regimen for Managing Pre-XDR TB and MDR (TI/NR) TB in India. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05040126 . 2021.	A3: Vergleichstherapie
19	clinicaltrials.gov. Test to Treat TB: impact of Sputum Sequencing-guided Individualised Therapy on Outcomes in Drug-resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05007795 . 2021.	A2: Intervention
20	clinicaltrials.gov. A Study of an Oral Short-course Regimen Including Bedaquiline for the Treatment of Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis in China. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05306223 . 2022.	A7: Publikationstyp
21	clinicaltrials.gov. Randomized Controlled Multi-center Short Course Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545788 . 2020.	A7: Publikationstyp
22	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Evaluation of 4-month Regimen of OPC-167832, Delamanid and Bedaquiline in Participants With Drug-Susceptible Pulmonary TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05221502 . 2022.	A2: Intervention
23	Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. <i>New England journal of medicine</i> . 2022;387(9):810-823.	A2: Intervention
24	Conradie F, Everitt D, Olugbosi M, Wills G, Fabiane S, Timm J, et al. High rate of successful outcomes treating highly resistant TB in the ZeNix study of pretomanid, bedaquiline and alternative doses and durations of linezolid. <i>Journal of the International AIDS Society</i> . 2021;24(SUPPL 4).	A7: Publikationstyp
25	Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome,	A2: Intervention

	tolerability, and effect on emergence of drug resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(6):3271-3276.	
26	Eristavi M, Variava E, Haraka F, Dalcolmo MP, Mayanja-Kizza H, Olugbosi M, et al. SimpliciTB RESULTS AND HEPATIC SAFETY OF PRETOMANID REGIMENS +/- PYRAZINAMIDE. Topics in antiviral medicine. 2023;31(2):44-45.	A7: Publikationstyp
27	EU-CTR. A study to evaluate the efficacy and safety of TMC207 in patients with pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000653-23-LV . 2012.	A7: Publikationstyp
28	ISRCTN. All-oral shorter treatment regimens for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB): evaluating their effectiveness, safety, feasibility, cost-effectiveness and impact on the quality of life of patients in Pakistan. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17334530 . 2021.	A3: Vergleichstherapie
29	Kambili C. Bedaquiline: Introducing a new drug to the MDR TB armamentarium. Indian Journal of Tuberculosis. 2016;63(3):137-138.	A7: Publikationstyp
30	Meyvisch P, Kambili C, Andries K, Lounis N, Theeuwes M, Dannemann B, et al. Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial. PloS one. 2018;13(7):e0200539.	A7: Publikationstyp
31	Nyang'wa BT, Kazounis E, Motta I, Dodd M, Fielding K, Berry C. TB-PRACTECAL RESULTS: 24 WEEK ALL-ORAL REGIMENS for RIFAMPICIN RESISTANT TUBERCULOSIS. Topics in antiviral medicine. 2022;30(1 SUPPL):29.	A7: Publikationstyp
32	Nyang'wa BT, Kloprogge F, Moore DAJ, Bustinduy A, Motta I, Berry C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of investigational regimens' drugs in the TB-PRACTECAL clinical trial (the PRACTECAL-PKPD study): A prospective nested study protocol in a randomised controlled trial. BMJ open. 2021;11(9):e047185.	A6: Endpunkte
33	PACTR. Evaluating a new treatment regimen for patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201409000848428 . 2014.	A7: Publikationstyp
34	PACTR. BEAT Tuberculosis (Building Evidence for Advancing New Treatment for Tuberculosis). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201908619497716 . 2019.	A3: Vergleichstherapie
35	PACTR. panTB-HM. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202301805346465 . 2022.	A2: Intervention
36	Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. New England journal of medicine. 2023;388(10):873-887.	A2: Intervention
37	Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. European respiratory journal. 2016;47:564-574.	A5: Studientyp

38	RPEC. BEDAQUILINE AND DELAMANID FOR MDR-TB TREATMENT. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-16 . 2016.	A7: Publikationstyp
39	Sotgiu G, Pontali E, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2015;13(3):305-315.	A7: Publikationstyp
40	Tevendale E. Diarylquinoline TMC207 as potential new therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Thorax. 2009;64(11):1004. (Eintrag in der Datenbank lautet fälschlicherweise: Thorax. 2009;64(11):921-.)	A7: Publikationstyp
41	WHO-ICTRP. endTB trials for Multidrug-Resistant TB. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026414 . 2020.	A7: Publikationstyp
42	WHO-ICTRP. Evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009693 . 2017.	A7: Publikationstyp
43	WHO-ICTRP. This study is 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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002513 . 2012.	A7: Publikationstyp
44	Yao G, Zhu M, Nie Q, Chen N, Tu S, Zhou Y, et al. Improved outcomes following addition of bedaquiline and clofazimine to a treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. Journal of International Medical Research. 2023;51(1):3000605221148416.	A3: Vergleichstherapie
45	Zheng X, Forsman LD, Bao Z, Xie Y, Ning Z, Schön T, et al. Drug exposure and susceptibility of second-line drugs correlate with treatment response in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre prospective cohort study in China. European respiratory journal. 2022;59(3):2101925.	A7: Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov				
1	NCT00042289	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. 2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A4: Endpunkte
2	NCT00523926	Tibotec BVBA. TMC207-C202: Study to Evaluate Bactericidal Activity of Multiple Oral Doses of TMC207 in Subjects With Sputum-Smear Positive Tuberculosis. 2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523926	A2: Intervention
3	NCT00828529	Tibotec BVBA. TMC207-TiDP13-C110: Interaction Study With Lopinavir/Ritonavir in Healthy Volunteer. 2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828529	A2: Intervention
4	NCT00910806	Tibotec BVBA. TMC207-TiDP13-C117: Interaction Study in Human Immunodeficiency Virus-type 1 (HIV-1) Infected Patients With Nevirapine (NVP). 2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910806	A2: Intervention
5	NCT00910871	Janssen Infectious Diseases BVBA. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB. 2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871	A5: Studientyp
6	NCT00946842	Tibotec BVBA. A Study to Determine the Relative Oral Bioavailability of Single Dose Administration of TMC207, Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Participants. 2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946842	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
7	NCT00992069	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers. 2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992069	A2: Intervention
8	NCT01012284	Tibotec BVBA. A Study of TMC207 in Patients With Moderately Impaired Hepatic Function. 2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012284	A2: Intervention
9	NCT01215110	Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis (TMC207-CL001). 2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215110	A2: Intervention
10	NCT01215851	Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With(J-M-Pa-Z) (NC-001). 2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215851	A2: Intervention
11	NCT01291563	Tibotec BVBA. TMC207TBC1003 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval Under Fed Conditions. 2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291563	A2: Intervention
12	NCT01341184	National Institute of Allergy Infectious Diseases (NIAID). TMC207 +/- Rifabutin/Rifampin. 2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341184	A2: Intervention
13	NCT01464762	Janssen Infectious Diseases BVBA. Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis. 2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464762	A5: Studientyp
14	NCT01600963	Janssen Infectious Diseases BVBA. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis. 2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01600963	A7: Publikationstyp
15	NCT01691534	Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z). 2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691534	A2: Intervention
16	NCT01803373	Janssen Infectious Diseases BVBA. A Study to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-Dose Administrations of Two Pediatric Formulations in Healthy Adult Participants. 2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803373	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
17	NCT02187107	Tibotec Pharmaceuticals, Ireland. A Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of TMC114/Rtv in HIV-1 Infected Participants After Rolling-over From Other TMC114 Trials. 2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187107	A2: Intervention
18	NCT02193776	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 2 to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. 2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193776	A2: Intervention
19	NCT02216331	Global Alliance for TB Drug Development. PK Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects (TMC207-CL002). 2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216331	A2: Intervention
20	NCT02274389	Janssen Research Development, LLC. A Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline. 2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274389	A5: Studientyp
21	NCT02333799	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. 2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333799	A5: Studientyp
22	NCT02354014	Janssen Research & Development, LLC. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB. 2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354014	A1: Patientenpopulation
23	NCT02365623	Janssen Pharmaceutical K.K. An Exploratory Study of TMC207 in Japanese Participants With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365623	A5: Studientyp
24	NCT02754765	Médecins Sans Frontières, France. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB. 2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754765	A7: Publikationstyp
25	NCT02906007	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906007	A5: Studientyp

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2017		
26	NCT03032367	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study). 2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032367	A4: Endpunkte
27	NCT03086486	Global Alliance for TB Drug Development. Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix). 2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086486	A2: Intervention
28	NCT03237182	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study. 2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237182	A7: Publikationstyp
29	NCT03259269	Partners in Health. Expand New Drugs for TB endTB. 2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269	A5: Studientyp
30	NCT03338621	Global Alliance for TB Drug Development. Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients. 2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338621	A2: Intervention
31	NCT03384641	Janssen Research & Development, LLC. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy. 2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384641	A1: Patientenpopulation
32	NCT03474198	University College, London. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis. 2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474198	A2: Intervention
33	NCT03625739	Beijing Children's Hospital. Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis. 2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739	A4: Endpunkte
34	NCT03678688	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. 2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678688	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
35	NCT03800550	Janssen Research Development, LLC. A Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Bedaquiline and Clarithromycin in Healthy Adult Participants. 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800550	A2: Intervention
36	NCT03827811	University of Cape Town. Pharmacometrics to Advance Novel Regimens for Drug-resistant Tuberculosis-PandrTB Tuberculosis. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811	A4: Endpunkte
37	NCT03828201	Boston University. Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine to Treat MDR-TB. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828201	A2: Intervention
38	NCT03830671	Beijing Chest Hospital. The Effect of 18-month Regimen Containing 6 Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB. 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830671	A5: Studientyp
39	NCT03896685	Médecins Sans Frontières, France. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896685	A7: Publikationstyp
40	NCT03942354	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial. 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942354	A4: Endpunkte
41	NCT03959566	Hoelscher M. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566	A3: Vergleichstherapie
42	NCT04032730	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. Promoting Engagement in the Drug Resistant TB-HIV Care Continuum in South Africa PRAXIS Study. 2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032730	A4: Endpunkte
43	NCT04062201	Wits Health Consortium (Pty) Ltd. Building Evidence for Advancing New Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB) Comparing a Short Course of Treatment (Containing Bedaquiline, Delamanid and Linezolid) With the Current South African Standard of Care. 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062201	A3: Vergleichstherapie
44	NCT04081077	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. PRACTECAL-PKPD Sub Study. 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081077	A3: Vergleichstherapie

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
45	NCT04087759	Janssen Research Development, LLC. A Study of Bedaquiline 100 Milligram (mg) Tablets Administered as Different Test Formulations Compared to the Commercial Tablet Formulation (F001) in Healthy Adult Participants. 2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087759	A2: Intervention
46	NCT04179500	Global Alliance for TB Drug Development. A Trial to Evaluate the Male Reproductive Safety of Pretomanid in Adult Male Participants With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis Volunteers. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179500	A4: Endpunkte
47	NCT04207112	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. Economic Evaluation of New MDR TB Regimens. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207112	A4: Endpunkte
48	NCT04239326	Foundation for Innovative New Diagnostics, Switzerland. Clinical Evaluation of tNGS for Diagnosis of DR-TB. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239326	A4: Endpunkte
49	NCT04310930	The University of Queensland. Finding the Optimal Regimen for Mycobacterium Abscessus Treatment. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310930	A1: Patientenpopulation
50	NCT04397536	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. New Genomic Techniques and Management of Multidrug-resistant Tuberculosis. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397536	A4: Endpunkte
51	NCT04518228	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228	A4: Endpunkte
52	NCT04545788	Beijing Chest Hospital. Randomized Controlled Multi-center Short Course Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545788	A7: Publikationstyp
53	NCT04550832	LegoChem Biosciences, Inc. PanACEA DElpazolid Dose-finding and COmbination DEvelopment (DECODE). 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550832	A3: Vergleichstherapie
54	NCT04608955	Shanghai Jiatao Pharmatech Co., Ltd. Evaluation of Early Bactericidal Activity and Safety in Pulmonary Tuberculosis With WX-081. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608955	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
55	NCT04629378	TASK Applied Science. Evaluating the EBA of Meropenem With Amoxicillin/Clavulanate and Pyrazinamide or Bedaquiline in Adults With PTB. 2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629378	A2: Intervention
56	NCT04630145	Janssen Pharmaceutical K.K. A Study of Bedaquiline Administered as Part of a Treatment Regimen With Clarithromycin and Ethambutol in Adult Patients With Treatment-refractory Mycobacterium Avium Complex-lung Disease (MAC-LD). 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04630145	A2: Intervention
57	NCT04717908	Huashan Hospital. Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T)-PLUS. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717908	A3: Vergleichstherapie
58	NCT04923958	University of California, San Francisco. Rapid Research in Diagnostics Development for TB Network (R2D2TB Network). 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923958	A4: Endpunkte
59	NCT05007821	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Linezolid Dosing Strategies in Drug-Resistant TB. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05007821	A2: Intervention
60	NCT05040126	Tuberculosis Research Centre, India. Modified BPaL Regimen for Managing Pre-XDR TB and MDR (TI/NR) TB in India. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05040126	A2: Intervention
61	NCT05117788	Foundation for Innovative New Diagnostics, Switzerland. Bioneer Accupower Q-RFIA PCR Kit Clinical Evaluation. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05117788	A4: Endpunkte
62	NCT05175794	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa. Triage Test for All Oral DR-TB Regimen (TRiAD Study). 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05175794	A1: Patientenpopulation
63	NCT05221502	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. Safety and Efficacy Evaluation of 4-month Regimen of OPC-167832, Delamanid and Bedaquiline in Participants With Drug-Susceptible Pulmonary TB. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05221502	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
64	NCT05278988	Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China. A Study of Ultrashort PRS Regimen V in the Treatment of MDR-TB. 2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05278988	A7: Publikationstyp
65	NCT05306223	Beijing Chest Hospital. A Study of an Oral Short-course Regimen Including Bedaquiline for the Treatment of Participants With Multidrug-resistant Tuberculosis in China. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05306223	A7: Publikationstyp
66	NCT05381194	Asan Medical Center. BPaL Regimen in FQ Resistant MDR-TB. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05381194	A2: Intervention
67	NCT05382312	GlaxoSmithKline. Early Bactericidal Activity, Safety & Tolerability of Oral GSK3036656 in Combination With Delamanid or Bedaquiline, Delamanid in Combination With Bedaquiline, or Standard of Care in Male and Female Participants Aged 18 to 65 Years With Pulmonary Tuberculosis. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05382312	A2: Intervention
68	NCT05388448	TASK Applied Science. EBA, Safety and Tolerability of Sanfetrinem Cilexetil. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05388448	A2: Intervention
69	NCT05406479	Institute of Tropical Medicine, Belgium. Bedaquiline Enhanced Post ExpOsure Prophylaxis for Leprosy (Phase 2). 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406479	A2: Intervention
70	NCT05494957	Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China. Clinical Study of New Intensive Treatment Regimen for Severe Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05494957	A7: Publikationstyp
71	NCT05555303	Rwanda Biomedical Centre. Preventing Acquired Resistance: Strengthen TB Treatment by Adding Amikacin in the First Treatment Week of Multidrug-resistant Tuberculosis. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05555303	A7: Publikationstyp
72	NCT05556746	Brigham Women's Hospital. Ultra-Short Course Bedaquiline, Clofazimine, Pyrazinamide and Delamanid Versus Standard Therapy for Drug-Susceptible TB. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556746	A2: Intervention
73	NCT05597280	Institute of Tropical Medicine, Belgium. Bedaquiline Enhanced Post ExpOsure Prophylaxis for Leprosy. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05597280	A1: Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
74	NCT05633056	Columbia University. An Adaptive Randomized Controlled Trial. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05633056	A7: Publikationstyp
75	NCT05686356	The Aurum Institute NPC. A Pan-TB Regimen Targeting Host and Microbe. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05686356	A7: Publikationstyp
76	NCT05766267	Centers for Disease Control and Prevention. Short-course Regimens for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05766267	A2: Intervention
77	NCT05807399	Michael Hoelscher. PanACEA - STEP2C -01. 2023	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05807399	A2: Intervention
78	NCT05824871	Shanghai Jiatao Pharmatech Co., Ltd. Sudapyridine (WX-081) in RR-TB Patients. 2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05824871	A7: Publikationstyp
EU-CTR				
79	2004-002202-30	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection. 2004	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002202-30	A7: Publikationstyp
80	2004-005142-12	Tibotec Pharmaceuticals Limited. An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of (...). 2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005142-12	A7: Publikationstyp
81	2008-001135-35	The Medicines Company. Maintenance of platelet inhibition with cangrelor after discontinuation of thienopyridines in patients undergoing surgery: The BRIDGE trial. 2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001135-35	A4: Endpunkte
82	2008-008444-25	Janssen Infectious Diseases BVBA. 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. 2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008444-25	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
83	2010-021125-12	Janssen Infectious Diseases BVBA. Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. 2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	A5: Studientyp
84	2011-000653-23	Janssen Infectious Diseases BVBA. A Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the efficacy and safety of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). 2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000653-23	A7: Publikationstyp
85	2012-005492-13	Janssen infectious diseases BVBA. A Phase I, open-label, randomized, 3-way crossover study in 3 Panels of healthy, adult subjects to assess the relative bioavailability of TMC207 following single-dose administration of two pediatric 2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005492-13	A2: Intervention
86	2014-003372-23	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis. 2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003372-23	A1: Patientenpopulation
87	2020-000050-10	University of Queensland. Finding the Optimal Regimen for Mycobacterium abscessus Treatment.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000050-10	A1: Patientenpopulation
WHO ICTRP*				
88	ChiCTR2300067621	Shenzhen Third People's Hospital. Efficacy and Safety of bedaquiline, delamanid, linezolid and moxifloxacin combination regimen for multidrug-resistant tuberculosis: A prospective two-arm cohort study. 2023	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=186481	A3: Vergleichstherapie
89	CTRI/2017/12/010751	NIH DAIDS. IMPAACT P1108 A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21455	A1: Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease. 2017		
90	CTRI/2018/03/012637	Janssen Research Development LLC. A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to less than 18 years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. 2018	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22242	A1: Patientenpopulation
91	CTRI/2019/01/017310	ICMR National Institute for Research in Tuberculosis. Evaluation of the Efficacy and Safety of a Combination regimen of Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine in Adults with Pre-extensive (Pre-XDR) and Extensively Drug-resistant Pulmonary Tuberculosis (XDR-TB): Prospective Cohort Study. 2019	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28676	A5: Studientyp
92	CTRI/2020/02/023108	UNIVERSITY COLLEGE OF LONDON. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for drug-sensitive Tuberculosis (TB). 2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=38721	A2: Intervnetion
93	CTRI/2020/06/025618	Medicins Sans Frontieres. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB with Fluoroquinolone Resistance (Q). 2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=43443	A2: Intervention
94	CTRI/2020/07/026414	Medicins Sans Frontieres. endTB: Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB. 2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42519	A7: Publikationstyp
95	CTRI/2021/03/032189	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Evaluate the effectiveness, safety and tolerability of various doses of Linezolid in combination with Bedaquiline and Pretomanid in Adults with Pre-Extensively Drug-Resistant (Pre-XDR), Or Treatment Intolerant/Non-responsive Multidrug-Resistant (MDRTI/NR) Pulmonary Tuberculosis in India. 2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=53756	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
96	CTRI/2022/05/042659	Indian Council of Medical Research New Delhi. Safety and Tolerability of Bedaquiline and Delamanid along with Optimized Background Regimen for treatment of Paediatric DRTB (RR/ MDR/ Pre XDR/ XDR TB) in children aged 6-18 Years. 2022	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=68802	A1: Patientenpopulation
97	CTRI/2022/09/045483	Shafiq N. A Study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics- pharmacodynamics of Bedaquiline based regimen in Multibacillary leprosy not responding to WHO-Multidrug Therapy (MDT MBR). 2022	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=73004	A1: Patientenpopulation
98	EUCTR2004-002202-30-GB	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection - BAC2001. 2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002202-30	A7: Publikationstyp
99	EUCTR2004-005142-12-GB	Tibotec Pharmaceuticals Limited. An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (md) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), md of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), md of TMC207 os and rifampin (JR) or m oral d of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis. 2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005142-12	A7: Publikationstyp
100	EUCTR2008-008444-25-LV	Janssen Infectious Diseases BVBA. 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. 2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008444-25	A2: Intervention
101	EUCTR2010-021125-12-LT	Janssen Infectious Diseases BVBA. Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. 2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	A5: Studientyp

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
102	ISRCTN17334530	World Health Organization. All-oral shorter treatment regimens for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB): evaluating their effectiveness, safety, feasibility, cost-effectiveness and impact on the quality of life of patients in Pakistans. 2021	http://isrctn.com/ISRCTN17334530	A3: Vergleichstherapie
103	JPRN-JapicCTI-163116	Janssen Pharmaceutical K.K. An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2016	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163116	A3: Vergleichstherapie
104	JPRN-jRCT2031200268	Takahiro N. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline Administered as Part of a Treatment Regimen With Clarithromycin and Ethambutol in Adult Patients With Treatment-refractory Mycobacterium Avium Complex-lung Disease (MAC-LD). 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200268	A1: Patientenpopulation
105	KCT0007234	Asan Medical Center. The 6-month BPaL regimen for the treatment of patients with fluoroquinolone resistant MDR-TB:Multicenter, single-arm, operational research, clinical trial. 2022	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=21552	A5: Studientyp
106	NCT00042289	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Related Drugs During Pregnancy and Postpartum. 2002	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042289	A4: Endpunkte
107	NCT00523926	Tibotec BVBA. An Open-label Study to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of TMC207 in Treatment-naive Subjects With Sputum Smear Positive Pulmonary Tuberculosis. 2007	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00523926	A2: Intervention
108	NCT00828529	Tibotec BVBA. A Phase I, Open-label, Randomized Crossover Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Lopinavir/Ritonavir and Single-dose TMC207 in Healthy Subjects. 2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00828529	A2: Intervention
109	NCT00910806	Tibotec BVBA. A Phase I, Open-label, Single-sequence Drug-drug Interaction Trial to Investigate the	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00910806	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Nevirapine and Single-dose TMC207 in HIV-1 Infected Subjects. 2009		
110	NCT00946842	Tibotec BVBA. A Phase I, Two-Panel, Open-Label, Randomized, 3-way Crossover Trial in Healthy Subjects to Determine the Relative Oral Bioavailability of TMC207 After Single Dose Administration of TMC207 100 mg as the Phase II Clinical Trial Tablet Formulation and as a Newly Developed Tablet Formulation, Under Fed and Fasted Conditions. 2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00946842	A2: Intervention
111	NCT00992069	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase I, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interaction Study of Single-Dose TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers. 2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00992069	A2: Intervention
112	NCT01012284	Tibotec BVBA. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Moderately Impaired Hepatic Function. 2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01012284	A2: Intervention
113	NCT01215110	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase II Dose Ranging Trial to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TMC207 in Adult Patients With Newly Diagnosed, Uncomplicated, Smear-Positive, Pulmonary Tuberculosis. 2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01215110	A2: Intervention
114	NCT01215851	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase II Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824, PA-824 Plus Pyrazinamide and PA-824 Plus Pyrazinamide and Moxifloxacin, in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. 2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01215851	A2: Intervention
115	NCT01291563	Tibotec BVBA. A Double-blind, Randomized, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group Trial to Evaluate the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects. 2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01291563	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
116	NCT01341184	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase I Open-Label Trial To Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifabutin Or Rifampin And A Single Dose Of TMC207 In Healthy Subjects. 2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01341184	A2: Intervention
117	NCT01600963	Janssen Infectious Diseases BVBA. A Phase III Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). 2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01600963	A7: Publikationstyp
118	NCT01691534	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 2 Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824 Plus Clofazimine Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, Pyrazinamide Alone, and Clofazimine Alone; in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. 2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691534	A2: Intervention
119	NCT01803373	Janssen Infectious Diseases BVBA. A Phase I, Open-label, Randomized, 3-way Crossover Study in 3 Panels of Healthy, Adult Subjects to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-dose Administration of Two Pediatric Formulations Using a 100 mg Tablet Formulation as the Reference, With and Without Food. 2013	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01803373	A2: Intervention
120	NCT02193776	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 2 Open-Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide During 8 Weeks of Treatment in Adult Subjects With Newly Diagnosed Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. 2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193776	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
121	NCT02216331	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase I Open-label Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects. 2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02216331	A2: Intervention
122	NCT02274389	Janssen Research & Development, LLC. Bedaquiline Patient Registry: Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline In the United States. 2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02274389	A5: Studientyp
123	NCT02333799	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 3 Open-label Trial Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB) or Treatment Intolerant / Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333799	A5: Studientyp
124	NCT02354014	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. 2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354014	A1: Patientenpopulation
125	NCT02365623	Janssen Pharmaceutical K.K. An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02365623	A5: Studientyp
126	NCT02754765	Médecins Sans Frontières, France. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB): A Clinical Trial. 2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754765	A7: Publikationstyp
127	NCT02906007	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination With Optimized	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906007	A5: Studientyp

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents With MDR-TB Disease. 2016		
128	NCT03032367	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study). 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03032367	A4: Endpunkte
129	NCT03086486	Global Alliance for TB Drug Development. A Phase 3 Partially-blinded, Randomized Trial Assessing the Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB), Pre-XDR-TB or Treatment Intolerant or Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03086486	A2: Intervention
130	NCT03259269	Partners in Health. endTB (Expand New Drugs for TB) Observational Study: Treatment of MDR-TB With Regimens Containing Bedaquiline or Delamanid. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03259269	A7: Publikationstyp
131	NCT03338621	Global Alliance for TB Drug Development. An Open-Label, Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of a 4-month Treatment of Bedaquiline Plus Pretomanid Plus Moxifloxacin Plus Pyrazinamide (BPamZ) Compared to a 6-month Treatment of HRZE/HR (Control) in Adult Participants With Drug-Sensitive Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis (DS-TB) and a 6-month Treatment of BPamZ in Adult Participants With Drug Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis (DR-TB). 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03338621	A2: Intervention
132	NCT03384641	Janssen Research & Development, LLC. An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Multibacillary Leprosy. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384641	A1: Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
133	NCT03474198	University College, London. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474198	A2: Intervention
134	NCT03678688	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Phase 1/2, Active-controlled, Randomized, Open-label Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Multiple Oral Doses of OPC-167832 Tablets in Subjects With Uncomplicated, Smear-positive, Drug-susceptible Pulmonary Tuberculosis. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03678688	A2: Intervention
135	NCT03800550	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Bedaquiline and Clarithromycin in Healthy Adult Volunteers. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03800550	A2: Intervention
136	NCT03828201	Boston University. Prospective, Randomized, Partially Blinded, Phase 2 Study of the Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828201	A2: Intervention
137	NCT03896685	Médecins Sans Frontières, France. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896685	A7: Publikationstyp
138	NCT03942354	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03942354	A4: Endpunkte
139	NCT03959566	Hoelscher M. A Phase IIB, Open-Label, Randomized Controlled Dose Ranging Multi-Center Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Different Doses of Sutezolid in Combination With Bedaquiline, Delamanid and Moxifloxacin in Adult Subjects With Newly Diagnosed,	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959566	A3: Vergleichstherapie

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		Uncomplicated, Smear-Positive, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis. 2019		
140	NCT04062201	Wits Health Consortium (Pty) Ltd. An Open Label, Randomized Controlled Trial to Establish the Efficacy and Safety of a Study Strategy Consisting of 6 Months of Bedaquiline (BDQ), Delamanid (DLM), and Linezolid (LNZ), With Levofloxacin (LVX) and Clofazimine (CFZ) Compared to the Current South African Standard of Care (Control Strategy) for 9 Months for the Treatment of Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB). 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062201	A3: Vergleichstherapie
141	NCT04081077	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Sub-study for TB-PRACTECAL Clinical Trial (PRACTECAL-PKPD). 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04081077	A3: Vergleichstherapie
142	NCT04087759	Janssen Research & Development, LLC. Phase 1, Open-label, Randomized Crossover Study in Healthy Adult Subjects to Assess the Relative Oral Bioavailability and Food Effect of Bedaquiline 100-mg Tablets Administered as Different Test Formulations Compared to the Commercial Tablet Formulation (F001). 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087759	A2: Intervention
143	NCT04179500	Global Alliance for TB Drug Development. An Open-Label Phase 2 Trial to Evaluate the Male Reproductive Safety of a 6-Month Combination Treatment for Pulmonary Tuberculosis (TB) of Bedaquiline Plus Pretomanid Plus Moxifloxacin Plus Pyrazinamide (BPamZ) in Adult Male Participants With Drug Resistant Pulmonary TB. 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179500	A4: Endpunkte
144	NCT04207112	Medecins Sans Frontieres, Netherlands. Economic Evaluation of New MDR TB Regimens (PRACTECAL EE). 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04207112	A4: Endpunkte
145	NCT04310930	The University of Queensland. Finding the Optimal Regimen for Mycobacterium Abscessus Treatment (FORMaT). 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04310930	A1: Patientenpopulation

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
146	NCT04545788	Beijing Chest Hospital. A Randomized, Controlled, Multi-center Clinical Trial of Short Course Treatment for Newly Diagnosed Rifampicin Resistant Tuberculosis. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545788	A7: Publikationstyp
147	NCT04550832	LegoChem Biosciences, Inc. A Phase IIb, Open Label, Randomized Controlled Dose Ranging Multi-Center Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Different Doses of Delpazolid in Combination With Bedaquiline Delamanid Moxifloxacin in Adult Subjects With Newly Diagnosed, Uncomplicated, Smear-Positive, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04550832	A3: Vergleichstherapie
148	NCT04608955	Shanghai Jiatao Pharmatech Co., Ltd. A Multi-center, Randomized, Positive-controlled Phase 2 Clinical Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of WX-081 in Participants With Drug-naive&Susceptible or Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04608955	A2: Intervention
149	NCT04629378	TASK Applied Science. A Phase 2 Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity and Safety of Meropenem With Amoxicillin/Clavulanate Plus Either Pyrazinamide or Bedaquiline in Adults With Newly Diagnosed Rifampicin-susceptible Pulmonary Tuberculosis. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04629378	A2: Intervention
150	NCT04630145	Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline Administered as Part of a Treatment Regimen With Clarithromycin and Ethambutol in Adult Patients With Treatment-refractory Mycobacterium Avium Complex-lung Disease (MAC-LD). 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04630145	A2: Intervention
151	NCT04717908	Huashan Hospital. Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T) (TB-TRUST)-PLUS. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04717908	A3: Vergleichstherapie
152	NCT05007821	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase II, Prospective, Randomized, Multicenter	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05007821	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		Trial to Evaluate the Efficacy and Safety/Tolerability of Two Linezolid Dosing Strategies in Combination With a Short Course Regimen for the Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. 2021		
153	NCT05040126	Tuberculosis Research Centre, India. Evaluate the Effectiveness, Safety and Tolerability of Various Doses of Linezolid in Combination With Bedaquiline and Pretomanid in Adults With Pre-Extensively Drug-Resistant (Pre-XDR), Or Treatment Intolerant/Non-responsive Multidrug-Resistant (MDRTI/NR) Pulmonary Tuberculosis in India. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05040126	A2: Intervention
154	NCT05221502	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Multicenter, Phase 2b/c, Open-label, Randomized, Dose-finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a 4 Month Regimen of OPC-167832 in Combination With Delamanid and Bedaquiline in Subjects With Drug-susceptible Pulmonary Tuberculosis in Comparison With Standard Treatment. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05221502	A2: Intervention
155	NCT05306223	Beijing Chest Hospital. A Pragmatic Randomized Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of an Oral Short-course Regimen Including Bedaquiline for the Treatment of Patients With Multidrug-resistant Tuberculosis in China. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05306223	A7: Publikationstyp
156	NCT05382312	GlaxoSmithKline. A Parallel Group, Phase 2A, Randomised, Open Label, 4 Treatment Arm Study to Assess the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of Oral GSK3036656 in Combination With Either Oral Delamanid or Oral Bedaquiline, Oral Delamanid in Combination With Oral Bedaquiline, or Standard of Care in Males and Females Aged 18 to 65 Years Inclusive With Drug-sensitive (Rifampicin-susceptible) Pulmonary Tuberculosis. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05382312	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
157	NCT05406479	Institute of Tropical Medicine, Belgium. Bedaquiline Enhanced Post Exposure Prophylaxis for Leprosy: Phase 2 Study. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05406479	A2: Intervention
158	NCT05556746	Brigham and Women's Hospital. A Phase IIc, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Ultra-Short Course Bedaquiline, Clofazimine, Pyrazinamide and Delamanid Versus Standard Therapy for Drug-Susceptible Tuberculosis (PRESCIENT). 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05556746	A2: Intervention
159	NCT05597280	Institute of Tropical Medicine, Belgium. Bedaquiline Enhanced Post Exposure Prophylaxis for Leprosy: Phase 3 Study. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05597280	A1: Patientenpopulation
160	NCT05686356	The Aurum Institute NPC. A Novel 4-month Pan-TB Regimen Targeting Both Host and Microbe (panTB-HM). 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05686356	A2: Intervention
161	NCT05766267	Centers for Disease Control and Prevention. Phase 2C Clinical Trial of Novel, Short-course Regimens for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis: CRUSH-TB (Combination Regimens for Shortening TB Treatment). 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05766267	A2: Intervention
162	NCT05807399	Hoelscher M. A Multiple Arm, Multiple Stage (MAMS), Phase 2B/C, Open Label, Randomized, Controlled Platform Trial to Evaluate Experimental Arms Including an Increased Dose of Rifampicin, an Optimized Dose of Pyrazinamide, Moxifloxacin and Sutezolid, in Adult Subjects With Newly Diagnosed, Smear-positive Pulmonary Tuberculosis. 2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05807399	A2: Intervention
163	NCT05824871	Shanghai Jiatan Pharmatech Co., LTD. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Positive Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sudapyridine (WX-081) Tablets in Patients With Rifampicin-resistant Pulmonary Tuberculosis. 2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05824871	A7: Publikationstyp
164	NTR7045	University Medical Center Groningen. Pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients using bedaquiline for	https://trialregister.nl/trial/6867	A2: Intervention

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

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		tuberculosis; A single dose, open-label, prospective pilot study. 2018		
165	PACTR201908619497716	Wits Health Consortium. An Open Label, Randomized Controlled Trial to Establish the Efficacy and Safety of a Study Strategy Consisting of 6 Months of Bedaquiline (BDQ), Delamanid (DLM), and Linezolid (LNZ), With Levofloxacin (LVX) and Clofazimine (CFZ) Compared to the Current South African Standard of Care (Control Strategy) for 9 Months for the Treatment of Rifampicin Resistant Tuberculosis (RR-TB). 2019	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialsID=8291	A3: Vergleichstherapie
166	PER-020-20	MEDICOS SIN FRONTERAS FRANCIA. EVALUATING NEWLY APPROVED DRUGS IN COMBINATION REGIMENS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TB WITH FLUOROQUINOLONE RESISTANCE (Q). 2020	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=020-20	A1: Patientenpopulation
167	PER-128-09	Janssen Infectious Diseases - Diagnostics BVBA. 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. 2010	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-09	A3: Vergleichstherapie
*Hier aufgelistete Titel in WHO ICTRP entsprechen dem "Scientific title" des Studieneintrags.				

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STREAM STAGE 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der Phase 2 der STREAM-Studie ist: Beurteilung, ob der Anteil der Teilnehmer mit einem vorteilhafterem Wirksamkeitsergebnis zu Woche 76 unter Studienarm C dem unter Studienarm B nicht unterlegen, ist primäre Hypothese der Nichtunterlegenheit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:2:2:2</p> <p>Stratifizierung der Randomisierung nach: Studienzentrum, HIV-Status und CD4-Zellzahl</p> <p>Verblindung: Nicht verblindet (open-label)</p> <p>Design: Vierarmig</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch, international</p> <p>Phase: Phase 3</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Studienprotokoll Versionen 1 – 5 beziehen sich auf Phase 1 der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 15 Jahre oder älter 2. Acid-Fast Bacillus (AFB) oder GeneXpert Ergebnisse <ol style="list-style-type: none"> i. Positiver Abstrich des Auswurfs (Sputum) oder positives GeneXpert Ergebnis, getestet beim Screening oder vier Wochen vor Screening 3. Resistenz gegenüber Rifampicin beim Screening oder vier Wochen vor dem Screening. 4. Patienten müssen einwilligen einen HIV-Test durchzuführen und falls positiv mit antiretroviraler Therapie (ART), nach nationalen Leitlinien, behandelt zu werden, mit Ausnahme von ART, die für die Verwendung mit Bedaquilin kontraindiziert sind. 5. Patienten müssen einwilligen effektive Verhütungsmittel zu benutzen 6. Patienten müssen während der Studiendauer in der Umgebung wohnen 7. Röntgenbestrahlung der Brust, die zu einer Diagnose einer pulmonalen TB passend ist (falls eine Röntgenbestrahlung der Brust bis zu vier Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor Randomisierung vorlag wurde keine weitere Röntgenbestrahlung benötigt)</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Patienten haben normale Kalium, Magnesium und Calcium Werte beim Screening 9. Eine Patienten-einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie und Follow-up lag vor. Falls der Patient minderjährig war, sollte der Erziehungsberechtigte eine Einwilligung vorlegen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TB Patienten, resistent gegenüber Zweitlinien injizierbaren Medikamenten, getestet durch ein Streifenhybridisierungstest beim Screening oder vier Wochen vor dem Screening. 2. TB Patienten, resistent gegenüber Fluorochinolone, getestet durch ein Streifenhybridisierungstest beim Screening oder vier Wochen vor dem Screening. 3. Patienten mit tuberkulöser Meningitis oder Knochen- und Gelenktuberkulose 4. Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes wahrscheinlich nicht über 4 Monate hinaus leben würden 5. Schwangere oder stillende Patienten 6. Patienten, die nicht fähig oder nicht willig sind, sich an den Behandlungs-, Auswertungs- oder Follow-up-Plan zu halten. 7. Patienten, die keine oralen Medikamente einnehmen können 8. Patienten haben Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) dreimal höher als das normale Limit 9. Patienten, deren Zustand eine Studienteilnahme, nach Meinung des Prüfarztes, unsicher machen würde 10. Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes für eine Behandlung mit Bedaquilin, aufgrund eines vorherrschenden medizinischen Zustandes wie bspw. Gehörverlust oder Nierenfunktionsstörung nach nationalen Leitlinien, in Frage kämen 11. Patienten, die Medikamente einnehmen, die mit der Studienmedikation kontraindiziert sind 12. Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Fluorochinolone 13. Patienten, die an einer anderen medikamentösen Studie teilnehmen 14. Patienten mit einem QT oder QTc Intervall beim Screening oder vor Randomisierung von >450 ms. 15. Patienten mit den folgenden QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> i. Eine bestätigte Verlängerung des QT/QTc-Intervalls, z.B. mit dem Fridericia-Formel korrigierten QT-Intervall (QTcF) >450 ms (bestätigt durch wiederholtes Elektrokardiogramm (EKG)) ii. Pathologische Q-Wellen iii. Nachweis einer ventrikulären Präexzitation iv. Nachweise eines kompletten oder klinisch signifikanten Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock v. Nachweis eines Herzblock zweiten oder dritten Grades vi. Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS von >120 ms vii. Bradykardie (Sinusrate unter 50 bpm) viii. Eigene oder Familien Historie des Long-QT-Syndroms ix. Historie von Herzerkrankungen, symptomatische oder asymptotische Herzrhythmusstörung, mit der Ausnahme von Sinusarrhythmie x. Synkopen xi. Risikofaktoren für Torsades de Pointes <p>16. Patienten erhielten MDR-TB Behandlung innerhalb von 12 Wochen vor Screening, außer Patienten mit positivem Auswurf, die innerhalb der 12 Wochen vor Screening maximal 4 Wochen Behandlung erhielten</p> <p>17. Historie einer Leberzirrhose (eingestuft als Child B oder C)</p> <p>18. Kreatinin-Clearance <30 ml/min</p> <p>19. HIV-positiv und CD4-Zellzahl <50 Zellen/mm³</p> <p>20. Erhöhte Pankreas Amylase, zweifach über dem normalen Limit</p> <p>21. Historie von Alkohol- oder Drogenmissbrauch</p> <p>22. Vorherige Behandlung mit Bedaquilin</p> <p>23. Einnahme von Rifampicin innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung</p> <p>24. Über 4 Wochen Verzögerung zwischen Screening und Randomisierung</p> <p>25. Patienten sind Angestellte oder Familienangehörige des Prüfarztes oder der Studienzentrum Belegschaft</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Vital Strategies, New York, USA</p> <p>Länder: Äthiopien (2), Georgien (1), Indien (3), Moldawien (1), Mongolei (1), Südafrika (4), Uganda (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder	<p>Studienarm A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 Monate MDR-TB Behandlungsregime, von der WHO 2011-2018 für die einzelnen Länder empfohlen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Pyridoxin wurde nach Maßgabe des Arztes, bzw. der lokalen Leitlinien verabreicht • Es wurden keine weiteren Patienten mit Protokoll Version 8.0 in Studienarm A eingeschlossen <p>Studienarm B:</p> <p>Intervention bis Studienprotokoll Version 8.0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moxifloxacin, Clofazimine, Ethambutol und Pyrazinamid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-40 ○ Tägliche Einnahme ○ Dosierung abhängig von Gewicht (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.5) • Kanamycin, Isoniazid und Prothionamid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-16 ○ Tägliche Einnahme, außer Kanamycin (Täglich in Woche 1-12, 3 mal wöchentlich ab Woche 12) ○ Dosierung abhängig von Gewicht (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.5) <p>Intervention für neu randomisierte Patienten ab Studienprotokoll Version 8.0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin, Clofazimin, Ethambutol und Pyrazinamid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-40 ○ Tägliche Einnahme ○ Dosierung abhängig von Gewicht (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.5) • Kanamycin (oder Amikacin je nach nationalem TB Programm), Isoniazid und Prothionamid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-16 ○ Tägliche Einnahme, außer Kanamycin bzw. Amikacin (Täglich in Woche 1-12, 3 mal wöchentlich ab Woche 12) ○ Dosierung abhängig von Gewicht (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.5) <p>Studienarm C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedaquilin, Clofazimin, Ethambutol, Levofloxacin, und Pyrazinamid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-40 ○ Tägliche Einnahme, außer Bedaquilin (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) ○ Dosierung abhängig von Gewicht (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.4) • Isoniazid und Prothionamid

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-16 ○ Tägliche Einnahme ○ Dosierung abhängig von Gewicht (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.4) <p>Studienarm D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedaquilin, Clofazimin, Ethambutol, Levofloxacin, und Pyrazinamid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-28 ○ Tägliche Einnahme, außer Bedaquilin (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) ○ Dosierung abhängig von Gewicht (Siehe Tabelle 4-99) • Kanamycin und Isoniazid <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 1-8 ○ Tägliche Einnahme, außer Isoniazid (Täglich in Woche 1-2, 3 mal wöchentlich ab Woche 3) ○ Dosierung abhängig von Gewicht (Siehe Tabelle 4-99)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 <p>Sekundäre und weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorteilhaftes Behandlungsergebnis in Woche 132 ○ Zeit bis zu unvorteilhaftem Zustand ○ Wahrscheinliches oder sicheres Versagen oder Wiederauftreten ○ Konversion der Sputumkultur ○ Häufigkeit entwickelter Resistenz gegen Fluoroquinolon, Aminoglykosid, Bedaquilin, Clofazimin oder Pyrazinamid
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Ziel der Studie war es mindestens 200 Patienten in Studienarm B und C zu randomisieren. Diese Fallzahl wurde bestimmt mit der Annahme, dass 80% einen vorteilhaftem Behandlungsergebnis zu Woche 76 in Studienarm B und 82% in Studienarm C erreichen. Bei einer Nichtunterlegenheits-Grenze von 10% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% werden 172 Patienten pro Studienarm benötigt, um eine 80% Nichtüberlegenheit zu beweisen. Um einer geschätzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rate von 14% ausgeschlossener Patienten entgegenzuwirken, wurde die Fallzahl auf 200 Patienten pro Arm festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab keine formale Interimanalyse der Studiendaten, aber das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüfte die Effektivität und Sicherheitsdaten alle 6 Monate. Eine verblindete Interim Fallzahlbestimmung wurde durchgeführt mit dem Ergebnis, dass keine Adjustierung nötig war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Web-basiertes Randomisierungssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2:2:2, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienzentrum ○ HIV-Status
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte über ein Web-basiertes Randomisierungssystem
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über ein Web-basiertes Randomisierungssystem. Ein unabhängiger Statistiker bereitete für die Studienzentren eine Randomisierungsliste vor.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Der Sponsor erhielt keine Datasets/Analysen. Die Statistiker bereiteten die IDMC Berichte vor und hatten, außer dem IDMC als einzige darauf Zugriff.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>ITT-Population: Die Intention-To-Treat Population enthält alle Patienten, die randomisiert wurden.</p> <p>mITT-Population: Die modifizierte Intention-To-Treat Population enthält randomisierte Patienten, exklusive der Patienten, bei denen nachträglich eine Empfindlichkeit für Rifampicin festgestellt wurde oder bei denen nachträglich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolone und Zweitlinien injizierbaren Medikamenten festgestellt wurde.</p> <p>Primäres Zielkriterium: Zur Bestimmung des Unterschieds des primären Zielkriterium Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 zwischen den Studienarmen wurde ein zweiseitiges Konfidenzintervall von 95% genutzt und der p-Wert mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Methode errechnet</p> <p>Sekundäre und weitere Zielkriterien: Die sekundären Zielkriterien werden unter anderem durch stratifizierte Cox Proportional Hazard Regression Modelle errechnet. Hierfür wird ein zweiseitiges Konfidenzintervall von 95% genutzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ HIV-Status ○ Resistenzen gegen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pyrazinamide ○ Clofazimine ○ Fluorchinolone ○ Zweitlinien Injektionsmittel ○ Isoniazid ○ Ethionamid ○ Ausmaß der Resistenz ○ Anzahl an Medikamenten zu Baseline ○ Baseline AFB-Wert ○ Baseline Colony forming units (CFU)-Anzahl ○ Hepatitis Infektion zu Baseline ○ Albuminwert ○ Kavitation zu Baseline ○ BMI ○ Alter ○ Gewichtsklasse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht ○ Herkunft ○ Ethnizität ○ Studienzentrum ○ Raucher-Status ○ Vorherige Behandlung mit Erstlinien-Medikamenten und Zweitlinien-Medikamenten
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-32
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 588 (Langzeitregime (Arm A): 32, Kontrollregime (Arm B): 202, Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C): 211, BDQ-haltiges Regime (Arm D): 143)</p> <p>b) 588 (Langzeitregime (Arm A): 32, Kontrollregime (Arm B): 202, Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C): 211, BDQ-haltiges Regime (Arm D): 143)</p> <p>c) 543 (Langzeitregime (Arm A): 26, Kontrollregime (Arm B): 187, Orales BDQ-haltiges Regime (Arm C): 196, BDQ-haltiges Regime (Arm D): 134)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-32
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen 28. März 2016 und 28. Januar 2020 wurden 1.436 Patienten gescreent und 588 Patienten randomisiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde studienprotokollgemäß beendet.
A: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-99: Dosierungstabelle BDQ-haltiges Regime (Arm D)

Medikament	Gewichtsgruppe		
	<33kg	33kg-50kg	>50kg
Bedaquilin	400mg täglich für die ersten 14 Tage. Danach 200mg drei mal die Woche.		
Levofloxacin	750mg	750mg	1000mg
Clofazimin	50mg	100mg	100mg
Pyrazinamid	1000mg	1500mg	2000mg
Isoniazid	300mg	400mg	600mg
	Täglich für die ersten 14 Tage. Danach bis zum Ende der Intensivphase drei mal die Woche.		
Prothionamid	15mg pro Kilogramm (maximum 1g)		
Abkürzungen: g: Gramm; mg: Milligramm, kg: Kilogramm			

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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

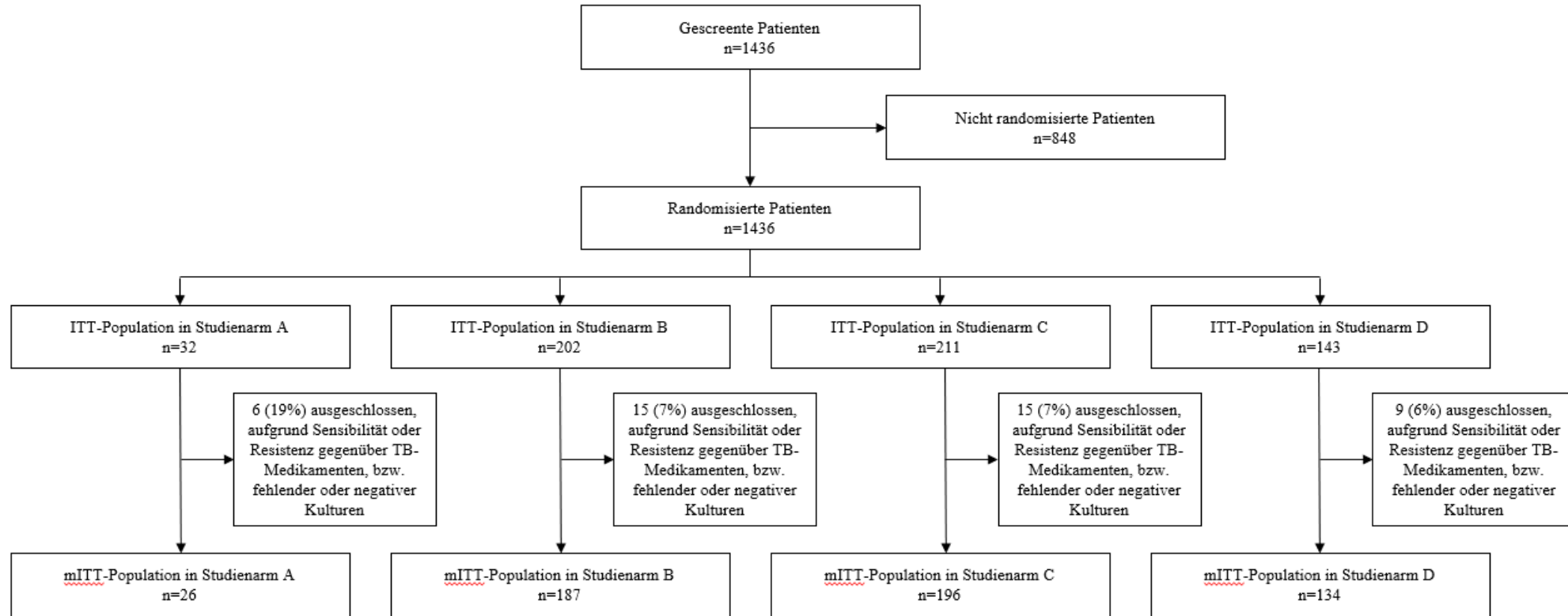


Abbildung 4-32: Patientenfluss der Studie STREAM STAGE 2

Tabelle 4-100: Studiendesign und -methodik für die Studie C208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der antibakteriologischen Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie bei erwachsenen Patienten, die mit Erregern der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (engl. Multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, MDR-TB) infiziert sind und Erreger im Auswurf zeigen.</p> <p>Primäres Ziel: Nachweis der Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie für 24 Wochen.</p> <p>Die Studie C208 gliedert sich in zwei Teile (Stage 1 und Stage 2). Stage 1 der Studie C208 entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin (die Behandlungsdauer mit Bedaquilin ist im Stadium 1 zu kurz: 8 Wochen anstatt 24 Wochen). Daher beziehen sich die folgenden Informationen auf das Stage 2 der Studie C208.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Stratifizierung der Randomisierung: Nach Kavernen in der Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Kavernen vorhanden (oder < 2cm) • Mind. Eine Kaverne ≥ 2 cm in nur einem Lungenflügel vorhanden • Mind. Eine Kaverne ≥ 2 cm in beiden Lungenflügeln vorhanden <p>und nach Studienzentren Verblindung: Doppel-verblindet Studiendesign: Zweiarstig, parallel, placebo-kontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch Studienphase: Phase 2</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden mehrere Revisionen des Studienprotokolls durchgeführt, mit dem Ergebnis von sechs substantiellen und zwei nicht substantiellen Änderungen (engl. Amendments), die im Folgenden aufgeführt werden.</p> <p><i>Amendment 1</i> Die Änderungen wurden am 20.12.2006 eingefügt und beinhalteten Kommentare der Food and Drug Administration (FDA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei jeder Studienvisite wird anstelle einer einfachen Auswurfprobe die dreifache Auswurfprobe entnommen. Dieses maximiert die Sensitivität und Spezifität der Kulturmethode • Sicherheitsbewertungen werden dahingehend ausgeweitet, dass zusätzlich folgende Messungen erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) ○ Bestimmung der Herzform als Teil einer Thorax-Röntgen-Untersuchung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Frauen: Historie des Menstruationszyklus. ○ Hinzunahme des pharmakokinetischen Profils in Woche 24 zur Evaluation der potentiellen Wechselwirkungen zwischen Bedaquilin und den Substanzen der Sockeltherapie und den Pharmakokinetik-Parametern λ_z (elimination rate constant). ○ $t_{1/2}$term (terminale Halbwertszeit), Cl/F (Orale Clearance: Clearance / bioverfügbare Fraktion eines Medikaments) und Vd/F (Verteilungsvolumen). ○ Der Typ 1-Fehler (α) wird im Protokoll spezifiziert als 5%-Signifikanzniveau (2-seitig). Die statistischen Analysen, die Aufgaben des Data Safety Monitoring Board (DSMB), einem unabhängigen Gremium zur Überwachung der Sicherheit der Studienteilnehmer werden klarer erläutert, die Stratifizierung pro Studienzentrum werden deutlicher beschrieben, Informationen bzgl. der Handhabung von Studienabbruchern und fehlenden Daten werden hinzugefügt. ○ Patienten mit einer extensiv-resistenten TB (XDR-TB) arzneimittlempfindlichen TB (DS-TB) werden aus der Studie ausgeschlossen. <p><i>Amendment 2</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 07.01.2008 eingefügt und beziehen sich nur auf Stage 1 der Studie (Entscheidung des Sponsors, der Prüfarzte und des DSMB, die Studie mit 47 Patienten anstelle 50 Patienten zu beenden).</p> <p><i>Amendment 3</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 29.04.2008 eingefügt. Zu diesem Zeitpunkt war ein Patient in Stage 2 der Studie C208 im Screening. Auf Basis der Empfehlungen des DSMB, die auf Daten der Zwischenauswertung von Woche 8 (Stage 1) zurückgehen, werden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anzahl der EKG (Elektrokardiogramm)-Untersuchungen während der Studie C208 wird erhöht, um ein zusätzliches EKG in den Wochen 10, 14, 18 und 22, vor der Einnahme der Studienmedikation. ○ Wiederholung eines EKG, wenn das QTcF-Intervall >500 ms beträgt. Bei Bestätigung des Wertes >500 ms und Einstufung als klinisch signifikant, wird der Patient aus der Studie ausgeschlossen. <p>Folgende Änderungen wurden für ein besseres Verständnis und die Vereinfachung der Studie vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Röntgenuntersuchungen in Woche 4 und 12 entfallen, um die Strahlenbelastung zu reduzieren. ○ Die Angabe eines genauen Zeitfensters wird gestrichen, da dies für die aggregierte Sammlung nicht erforderlich ist. ○ Eine Trypsinähnliche Immunreaktivität wird entfernt, da ein abnormales Ergebnis dieses Tests bei Abwesenheit abnormaler Ergebnisse für den Test der pankreatischen Amylase oder der Lipase sehr unwahrscheinlich ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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 ist, wurde ohne vorherige Rücksprache mit dem medizinischen Leiter des Sponsors erlaubt. Wenn eine Antibiotikatherapie erforderlich ist, wird die Priorität auf diejenigen Antibiotika gelegt, die keine Aktivität gegen <i>M. tuberculosis</i> innehat. Weiterhin sollte das gewählte Antibiotikum keinen Effekt auf die Aktivität von CYP3A4 (Inhibierung oder Induzierung) aufweisen, wodurch die Pharmakokinetik von Bedaquilin beeinflusst werden könnte. Eine Änderung der Liste der nicht erlaubten Medikamente erfolgt nicht ○ Die Entnahme von PK-Proben in den Wochen 3 und 6 ist nicht erforderlich und wird gelöscht. Die für die Pharmakokinetik erforderliche Probenentnahme nach Dosisgabe in den Wochen 8 und 16 wird von 5 Stunden nach Dosisgabe dahingehend geändert, dass diese nach Dosisgabe zu jedem Zeitpunkt erfolgen kann. ○ Die Entscheidung, weitere Patienten zu randomisieren, erfolgt auf Basis von verblindeten Daten. ○ Um sicherzustellen, dass die an der Studie teilnehmenden Patienten die in der Studie per Protokoll vorgesehene Sockeltherapie erhalten, wird die Referenz „nationale Richtlinien“ entfernt, da es geringfügige Unterschiede zwischen den nationalen Richtlinien verschiedener Länder gibt. Die im Studienprotokoll aufgeführte Sockeltherapie ist in Einklang mit den WHO-Richtlinien und den TB-Behandlungsrichtlinien der meisten Länder. ○ Ein Compassionate use-Fond wird für diejenigen Patienten eingerichtet, die sich eine MDR-TB-Behandlung nicht leisten konnten (nicht nur während 24-wöchigen Behandlungsphase). ○ Einschlusskriterium 3 wird näher erläutert. Auswertbare Patienten für die Studie müssen eine dokumentierte Resistenz mindestens gegen Rifampicin und Isoniazid aufweisen. Diese Resistenz wird durch Überprüfung der Empfindlichkeit zum Zeitpunkt des Screenings oder durch Schnelltests gezeigt. Wenn die Resistenz durch Schnelltests nachgewiesen wurde, mussten die Tests beim Screening wiederholt werden und beide Ergebnisse positiv sein. ○ Die Zeitpunkte der ophthalmologischen Untersuchung mittels Spiegelung des Augenfundus werden näher erläutert. Die Untersuchung beinhaltet eine vollständige ophthalmologische Untersuchung. Zum Zeitpunkt des Screenings und am Ende des Behandlungszeitraums erfolgt eine ophthalmologische Untersuchung, die eine Spiegelung des Augenfundus mit einem Ophthalmoskop beinhaltet. Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten erfolgt die ophthalmologische Untersuchung durch eine Überprüfung des Rot-Reflexes des Augenhintergrunds mit einer externen Lichtquelle und einer Routineaugenuntersuchung ohne direkt Visualisierung des Augenhintergrunds mit einem Ophthalmoskop ○ Patienten stimmen zu, dass sie stationär aufgenommen werden, sofern es dem nationalen Standard entspricht ○ Aufnahme von Handlungs-empfehlungen für den Fall, dass ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient die Einnahme der Studienmedikation nicht eingenommen hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erläuterungen bezüglich der statistischen Analyse für die Zusammenfassung (Poolen) von Zentren, falls zu wenig Patienten an einem Zentrum eingeschlossen werden (vor Database Lock und Entblindung) ○ Einfügen einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ (d.h. dass für diese Analyse Studienabbrecher gewertet werden als Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, d.h. die „Erregerfreiheit“ erreicht haben. ○ Die Sockeltherapie wurde so standardisiert wie möglich, um Bedaquilin gegenüber Placebo vergleichen zu können. Die Sockeltherapie durfte nach Kenntnis von Ergebnissen der Arzneimittelempfindlichkeitstests angepasst werden, im Einklang mit dem nationalen Standard und nach Diskussion mit dem medizinischen Leiter der Studie. ○ Die Randomisierung erfolgt am Tag der ersten Medikamentengabe (Tag 1 oder – falls praktikabler – am Tag vor der Medikamentengabe (Tag -1) <p><i>Amendment 4</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 10.04.2009 eingefügt. Zu diesem Zeitpunkt waren 86 Patienten in der Studie eingeschlossen. Folgende Ergänzungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die die 24-wöchige intensive Phase beendet hatten und im Placebo-Arm waren und in mindestens zwei Auswurfproben zu Woche 24 und Woche 28 keine Erregerfreiheit zeigten, wird ein Wechsel (engl., Rollover) auf die Behandlung mit Bedaquilin angeboten. <p>Studienteilnahme, bzw. Fortsetzung von Patienten mit einer XDR-TB</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die <u>während</u> der Studie mit einer XDR-TB diagnostiziert werden aber zu Beginn der Studie noch keine XDR-hatten, müssen die Studie nicht mehr beenden, sie erhalten die Möglichkeit einen Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin zu erhalten, sofern sie dafür geeignet sind ○ Patienten, die <u>bereits zu Beginn</u> der Studie eine XDR-TB hatten, diese aber erst während der Studie diagnostiziert wurde, z.B. weil die Ergebnisse der Arzneimittelempfindlichkeitstests erst nach der Randomisierung bekannt wurden, erhalten die Option die Studie zu beenden oder die Möglichkeit unmittelbar einen Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin zu erhalten. ○ Einschluß von Patienten unter 15kg/m² und über 28kg/m² ○ Moxifloxacin und Gatifloxacin werden auf die Liste der bei der Therapie von Bedaquilin nicht erlaubten Medikamente aufgenommen <p><i>Amendment 5</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 02.05.2011 vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten in der Studie C208 eingeschlossen. Folgende Ergänzungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusatz von Formulierungen, um zusätzliche Analysen durchführen zu können, welche die Interaktionen mit und Einreichungen bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zulassungs- und Gesundheits-behörden unterstützen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Einfügen eines zusätzlichen Databaselock und finale Auswertungen für alle Patienten, die ihre Nachbeobachtungsphase beendet haben <p><i>Amendment 6</i></p> <p>Die Änderungen wurden am 10.11.2011 vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten in der Studie C208 eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klärung der Widerrufskriterien im Falle einer Schwangerschaft ○ Aktualisierung der Adresse von Tibotec BVBA auf der Titelseite des Studienprotokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Männliche oder weibliche Patienten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine nicht-hormon-basierte Verhütungsmethode anwenden und einwilligen, diese über den gesamten MDR-TB-Behandlungszeitraum anzuwenden ○ Alter ≥ 18 und ≤ 65 Jahre ○ Patienten mit einer neu diagnostizierten pulmonalen MDR-TB, die Erreger im Abstrich des Auswurfs zeigen, mit bestätigter in-vitro Resistenz gegenüber mindestens den beiden Antituberkulotika Rifampicin und Isoniazid <p>Patienten mit neu diagnostizierter MDR-TB werden definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer MDR-TB, die nie zuvor eine TB-Therapie hatten • Patienten mit einer MDR-TB, die zuvor mit Medikamenten für die Erstlinientherapie der TB behandelt wurden (INH, RMP, Ethambutol [EMB]; Pyrazinamid [PZA]; oder Streptomycin [SM]) <p>Die Resistenz gegenüber RMP und INH kann nachgewiesen werden durch die:</p> <p>Proportionsmethode und / oder Schnelltests wie Plaque- oder GenoType MTBDRplus (wenn die Resistenz gegenüber RMP und INH über den Schnelltest detektiert wurde, ist eine Wiederholung dieser Tests bei der Screening-Untersuchung erforderlich, wobei dann beide Tests ein positives Ergebnis liefern müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nachweis von säurefesten Bakterien im direkten Abstrich des Auswurfs ○ Patienten, die mindestens 10 ml Auswurf pro Nacht produzieren ○ Patienten müssen einwilligen einen HIV-Test durchzuführen, außer sie haben einen HIV-Test innerhalb eines Monats vor Studienstart durchgeführt und der Nachweis liegt in Form eines Enzym-verbundenen Immunosorbent Versuchs (ELISA) oder Westerblots vor. ○ Patienten willigen ein, dass sie ihre TB Medikamente für mindestens sieben Tage vor der Baselinevistie nicht einnehmen, um Wechselwirkungen mit der Sockeltherapie vor Studienbeginn mit Bedaquilin oder Placebo zu umgehen. ○ Patienten mit einem Qutelet Index (BMI) $\geq 15,0$ und $\leq 28,0$ kg/m² ○ Eine Patienteneinwilligungserklärung lag vor der ersten Studienaktivität vor ○ Einverständnis für eine stationäre Aufnahme, sofern es dem lokalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Standard entspricht.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die bereits eine Therapie gegen MDR-TB erhalten haben, einschließlich der folgenden Antibiotika: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aminoglykoside (außer Streptomycin), Fluorochinolone, Thioamide, Protionamid, Ethionamid Cycloserin ○ Patienten mit einer bekannten oder erwarteten Überempfindlichkeit oder einer Nebenwirkungsreaktion auf das Studienmedikament ○ Patienten mit einem gegenwärtigen oder früheren Alkohol- oder Drogenkonsum, die nach Einschätzung der Prüfarzte die Sicherheit oder die Einhaltung der Studienbedingungen beeinflussen kann ○ Patienten, deren Erkrankung klinisch signifikant ist, wodurch nach Meinung des Prüfarztes eine adäquate Teilnahme an der Studie nicht gewährleistet ist ○ Patienten mit einer signifikanten, Medikamente erfordernden Arrhythmie ○ HIV-infizierte Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einer CD4+-Zellzahl <300 Zellen/µl oder ○ die eine antiretrovirale Therapie (ART) und / oder eine orale oder intravenöse Antimykotikatherapie innerhalb der letzten 90 Tage erhalten haben, sind für eine Studienteilnahme nicht geeignet. Das Gleiche gilt für Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes eine ART innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen ○ Patienten mit komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestationen der TB oder neurologischen Manifestationen der TB <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer anderen schweren Erkrankung oder sich rasch verschlechterndem Gesundheitszustand (einschließlich Immunschwäche), wodurch die Durchführung des Protokolls und die Interpretation der Studienergebnisse erschwert würden, oder b) gastrointestinalen Erkrankungen, wodurch nach Meinung des Prüfarztes die Absorption von Bedaquilin beeinträchtigt wird ○ Patienten, die zur Behandlung der TB eine Operation innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen ○ Patienten mit den folgenden QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine merkliche Verlängerung des QT/QTc-Intervalls, z.B. mit der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF) >450 ms (bestätigt durch wiederholtes EKG) ○ Historie zusätzlicher Risikofaktoren für Torsades de Pointes-Tachykardie, z.B. Herzinsuffizienz, Hypokalämie, angeborene QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese ○ Die Anwendung von Medikamenten mit QT/QTc-verlängerndem Potential ○ Patienten mit den folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings (definiert gemäß der Toxizitätstabelle für Erwachsene der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin ^o2 oder höher (>1,5x ULN) Pankreaslipase ^o2 oder höher (>1,5x ULN) ○ Pankreasamylase ^o3 oder höher (>2,00x ULN)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Trypsinähnliche Immunreaktivität ($\geq 1,5$x ULN (nur berücksichtigt vor Implementierung von Amendment 3)) ○ Hämoglobin °4 (<6,5 g/dl) ○ Thrombozyten °3 oder höher ($\leq 49999/\text{mm}^3$) ○ Absolute Neutrophilenzahl °3 oder höher ($\leq 749/\text{mm}^3$) ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) °2 oder höher (>2,5x ULN) ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) °2 oder höher (>2,5x ULN) ○ Alkalische Phosphatase (ALP) °2 oder höher (>2,5x ULN) ○ Gesamtbilirubin °2 oder höher (>1,6x ULN) ○ Jegliche °3 muskuloskeletale Toxizität (schwere Muskelschmerzen mit merklicher Bewegungsbeeinträchtigung), jegliche °4 muskuloskeletale Toxizität (Frank Myonekrose) ○ ○ Patienten mit Chorioretinitis, optischer Neuritis oder Uveitis in der Screeningvisite ○ Patienten, die bereits an einer klinischen Studie mit Bedaquilin als teilgenommen haben ○ Patienten, die bis zu 8 Wochen vor Studienstart in einer anderen klinischen Studie behandelt wurden ○ Patienten, bei denen vor dem Screeningvisite ein Arzneimittelempfindlichkeitstest durchgeführt wurde und deren Mycobacteria tuberculosis-Isolat nicht gegenüber mindestens 3 der 5 TB-Medikamentenklassen, die für die Behandlung der MDR-TB Anwendung finden, empfindlich sind ○ Patienten, deren geistiger Zustand es nicht erlaubt, die Art, das Ausmaß und die Auswirkungen der Studie zu verstehen ○ Patienten, die sich nicht an das Protokoll halten, z.B. unkooperative Haltung oder Patienten, bei denen es unwahrscheinlich erscheint, dass sie die Studie vollständig abschließen ○ 18. Schwangere und/oder stillende Frauen <p>Einschlusskriterien für die Aufnahme in den Rollover-Arm: Patienten des Placebo-Arms (einschließlich derjenigen Patienten, bei denen eine XDR-TB während der doppelblinden Behandlungsperiode diagnostiziert wurde) wurde ermöglicht, dass sie in einen Rollover-Arm mit 24-wöchiger Behandlung mit Bedaquilin wechseln. Bedingungen hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Abgeschlossene 24-wöchigen doppelblinden, intensiven Behandlungsperiode 24 ○ Vorliegen von mindestens 2 positiven Auswurfproben während den Zeitpunkten Woche 24 und 28. Die Visite für die Aufnahme in den Rollover-Arm ist in Woche 36 ○ Der Einschluss in den Rollover-Arm erfolgt spätestens in Woche 48 Patienten mit einer pre-XDR-TB, für die Empfindlichkeitsergebnisse auf Zweitlinientherapie erst nach Randomisierung verfügbar sind, können eine offene Behandlung mit Bedaquilin erhalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Centre for Clinical Tuberculosis Research, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa</p> <p>Länder: Brasilien, Indien, Lettland, Peru, Philippinen, Russland, Südafrika, Thailand</p> <p>Anzahl Zentren: 15</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienarm 1: Bedaquilin Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg= 400 mg) oral, einmal täglich Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg= 200 mg) oral, dreimal pro Woche,</p> <p>Studienarm 2: Placebo Woche 1 und 2: 4 Tabletten (4x 100 mg = 400 mg) oral einmal täglich auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück Woche 3 bis 24: 2 Tabletten (2x 100 mg = 200 mg) oral dreimal pro Woche auf einmal 10 Minuten vor dem Frühstück</p> <p>Sockeltherapie Angaben siehe unten</p> <p><i>Sockeltherapie:</i> Die Behandlung mit der Sockeltherapie (BR) ist in zwei Phasen unterteilt: eine 24-wöchige intensive Behandlungsphase, bei der ein Aminoglykosid mit 4 anderen TB-Medikamenten, darunter ein Fluorochinolon, gegeben wird, und einer anschließenden Kontinuitätsphase ohne Aminoglykosid oder Pyrazinamid.</p> <p>Die Sockeltherapie wird vor der Randomisierung spezifiziert und ist weitestgehend standardisiert. Sie ist zusammengesetzt aus Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon und wird nach den weiter unten aufgeführten Angaben entsprechend dosiert und angewendet.</p> <p>Weiterhin können folgende Substitutionen angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacin kann anstelle von Kanamycin gegeben werden • Protionamid kann anstelle von Ethionamid gegeben werden • Ethambutol kann anstelle von Cycloserin/Terizidon gegeben werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Cycloserin/Terizidon vorliegt und keine Resistenz gegenüber Ethambutol vorliegt <p>In der Behandlungsphase (intensive und Kontinuitätsphase) wurden folgende Antituberkulotika eingesetzt: Aminoglykoside: Kanamycin, Amikacin, Streptomycin, Fluorochinolone: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Makrolide: Azithromycin, Clarithromycin, Weitere Antituberkulotika: Amoxicillin + Clavunsäure Capreomycin, Clofazimin, Cycloserin, Ethambutol, Ethionamid, Isoniazid, Linezolid, PAS-C, Protionamid: Pyrazinamid, Rifampicin, Terizidon (entsprechend nationaler Empfehlungen, und ggf. Dosierungsanleitung der jeweiligen Fachinformationen)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 (engl. Time to sputum culture conversion)</p> <p>Sekundäre und weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Pharmakokinetik von Bedaquilin und N-Monodesmethyl-Metabolit (M2) im Plasma und im Sputum von Patienten, die mehrere Dosen Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie (BR) erhalten haben. Die Untersuchung erfolgt dabei während der Behandlung und nach der Beendigung. • Erforschung Verhältnis PK/PD – Aktivität und PK/PD – • Sicherheit und Verträglichkeit • Heilung • Beobachtung des Langzeitüberlebens der Studienabbrecher • Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 72, und für die finale Analyse (bis zu Woche 120)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Während der Studie wurden die Zielkriterien nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Ziel der Studie C208 war es die Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie nach einer Behandlungszeit von 24 Wochen zu zeigen. Für die Fallzahlberechnung wurde eine Stichprobengröße von 75 Patienten pro Arm (mit insgesamt 150 Patienten) zu Grunde gelegt, um eine statistische Power von 80% zu erreichen und einen Unterschied in Höhe von 22% in der Analyse der Patientenanteile mit nachgewiesener Erregerfreiheit (engl., serum conversion rates) zwischen dem Bedaquilin-Arm (72%) und dem Placebo-Arm (50%) zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% zu erhalten. Die Anteile entsprechen der medianen Zeit bis zur Erregerfreiheit von 168 Tagen (im Placebo-Arm) gegenüber 92 Tage.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Im Rahmen der Zulassung von Bedaquilin wurde eine Zwischenanalyse mit Daten zur Wirksamkeit (Cut-Off-Datum 10. Mai 2012), Daten zur Sicherheit (Cut-Off-Datum m Mai 2012 und der finalen Analyse (bis Woche 120, Cut-Off-Datum 31. Januar 2012) durchgeführt. Das Addendum zur finalen Analyse, das alle vollständigen Daten zur Langzeitbeobachtung der Studienabbrecher und des Rollover-Patienten (Cut-Off-Datum 16. Oktober

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	2012) wurde nicht im Rahmen der Zulassung vorgelegt, sondern nach der Zulassung. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Voice Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Studienzentren • Ausmaß der Lungenkavernen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Kavernen (oder Kavernen <2 cm) ○ Anwesenheit von mindestens einer Kaverne ≥ 2 cm in nur einer Lunge Anwesenheit von mindestens einer Kaverne ≥ 2 cm in beiden Lungen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte an Tag 1 der ersten Medikamentengabe über das Interactive Voice Response System (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte an Tag 1 der ersten Medikamentengabe über das Interactive Voice Response System (IVRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und /	a) verblindet b) verblindet c) Es liegen keine Informationen vor. Die Verblindung der Patienten erfolgte bei der Randomisierung mittels IVRS (Interactive Voice Response System). Dabei ruft der Prüfarzt das IVRS an und folgt den Anweisungen des IVRS-Manuals.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Formulierung von Bedaquilin ist eine Tablette (F001) und enthält neben dem aktiven Wirkstoff verschiedene Hilfsstoffe. Die entsprechende Tablette mit Placebo (F002) hat die gleiche qualitative Zusammensetzung bis auf den aktiven Wirkstoff.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysesets/Populationen</p> <p>ITT-Population: Die Intention-To-Treat Population enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhalten haben. Es ist das primäre Analyseset für die Sicherheitsanalysen und für die in diesen Dossier verwendeten Wirksamkeitsanalysen.</p> <p>mITT-Population: Die modifizierte Intention-To-Treat Population wurde im Abschlussbericht der Studie C208 als Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Die mITT Population schloss allerdings Patienten aus, die laut Anwendungsgebiet von Bedaquilin in Frage kamen, z.B. die Patienten, die zuvor Antituberkulotika gegen eine MDR-TB erhalten hatten.</p> <p>Primäres Zielkriterium: Zeit bis zur Erregerfreiheit zu Woche 24 Das primäre Ziel der Studie C208 war es die Überlegenheit in der antibakteriellen Aktivität von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo, jeweils zusammen mit der Sockeltherapie nach einer Behandlungszeit von 24 Wochen.</p> <p>Eine Fallzahl von 75 Patienten pro Studienarm, also einer Gesamtzahl von 150 Patienten erreichte eine Power von 80% um einen Unterschied von 22% in der Rate der Konversion der Sputumkultur in Woche 24 zwischen Bedaquilin (72%, Studienarm 1) und Placebo (50%, Studienarm 2) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau (α) von 0,05 zu zeigen. Diese Anteile korrespondieren mit einer medianen Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf von 168 Tagen unter Behandlung mit Placebo plus Sockeltherapie und 92 Tagen unter Behandlung mit Bedaquilin plus Sockeltherapie.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. HR wurde mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wurde mit dem Wald-Test berechnet.</p> <p>Gesamtüberleben</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet. HR wurde mit Hilfe der stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung, pooled Center und Kavernen als Kovariablen und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Der p-Wert des HR wurde mit dem Wald-Test berechnet.</p> <p>Heilung</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Die p-Werte des OR und RR wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests (stratifiziert nach pooled Center und Kavernen) berechnet.</p> <p>Sicherheit und Vertäglichkeit</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer: OR, RR, RD und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mittels Mantel-Haenszel-Methode. Aufgrund von Konvergenzproblematik, bedingt durch kleine Fallzahlen wurde die unstratifizierte Analyse verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kavitationen • Region (pooled center) • HIV-Status bei Studienbeginn • Ausmaß der Resistenz von M. tuberculosis • Sensitivität gegenüber Pyrazinamid (PZA) bei Studienbeginn • vorherige Behandlung mit Erstlinienmedikamenten für TB • Resistenz gegenüber Fluorochinolonen bei Studienbeginn • Resistenz gegenüber injizierbaren Antibiotika bei Studienbeginn • Anzahl wirksamer Substanzen in der antibiotischen Sockeltherapie (BR) • Albuminwert bei Studienbeginn • Body Mass Index (BMI) bei Studienbeginn • Geschlecht • Alter
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-33
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe,	<p>a) 161 Patienten (n=80 BDQ/ BR, n=81 Placebo/BR)</p> <p>b) 160 Patienten (n=79 BDQ/BR, n=81 Placebo/BR) (ITT-Population)</p> <p>c) 160 Patienten (n=79 BDQ/BR, n=81 Placebo/BR) (ITT-Population)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-33
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 23.04.2008 und endete mit dem letzten Besuch des letzten Patienten am 31.01.2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde studienprotokollgemäß beendet.
A: nach CONSORT 2010.		

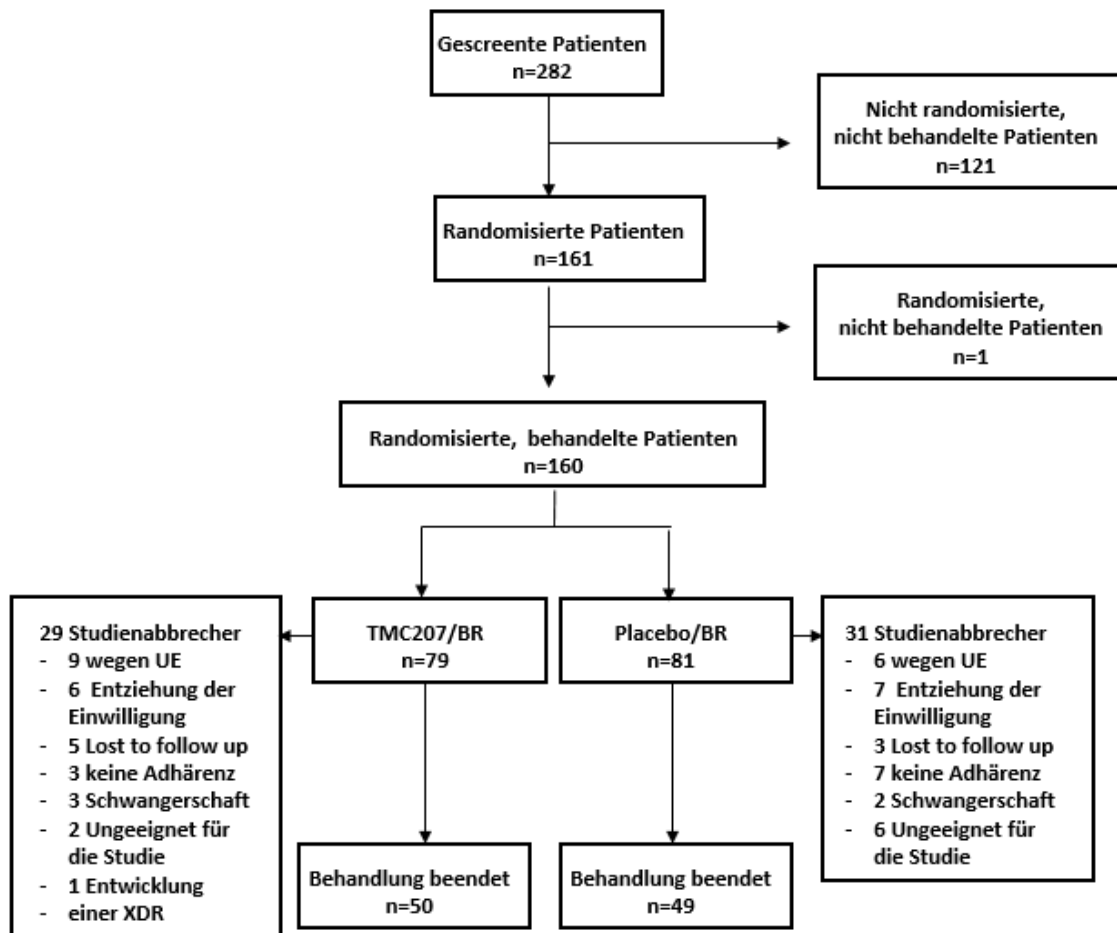


Abbildung 4-33: Patientenfluss in der Studie C208 gemäß Abschlussbericht

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für TB-PRACTECAL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der Phase 2 der TB-PRACTECAL Studie ist: Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin und Pretomanid haltigen Therapieregimen im Vergleich zu lokaler SOC für RR-TB Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1 in Phase 1 und 1:1 in Phase 2 Stratifizierung der Randomisierung nach: Studienzentrum Verblindung: Nicht verblindet (open-label) Design: Vierarmig, Studienorganisation: Multizentrisch, international Phase: Phase 2-3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. 15 Jahre oder älter 2. Mikrobiologischer Test (Molekular oder Phänotypisch), der M. Tuberculosis im Sputum bestätigt 3. Bestätigte Resistenz gegenüber Rifampicin 4. Unterschriebene Patienten-einwilligungserklärung Ausschlusskriterien <ol style="list-style-type: none"> 5. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber der Studienmedikationen 6. Schwangere, stillende Patienten oder Patienten, die keine Verhütungsmaßnahmen verwenden 7. Patienten haben Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) dreimal höher als das normale Limit 8. Patienten, die Medikamente einnehmen, die mit der Studienmedikation kontraindiziert sind 9. QTcF von >450 ms. 10. Ein oder mehrere Risikofaktoren für eine QT Verlängerung (außer Alter und Geschlecht) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>andere unkorrigierte Risikofaktoren für Torsades de Pointes</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Historie von kardialen Erkrankungen, synkopischen Episoden, Symptomatische oder signifikante asymptomatische Arrhythmien 12. Jegliche Laborwerte mit einem Toxizitätslevel von 4 13. Moribund 14. Bekannte Resistenz gegen Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid oder Delamanid 15. Andere Umstände, die nach Einschätzung des Studienarztes eine Teilnahme gefährden könnte 16. Vorherige Therapie mit Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, oder Delamanid für mindestens 1 Monat 17. Patienten, die nach lokalen Empfehlungen keine MDR-TB oder XDR-TB Therapie erhalten sollten 18. Tuberculosis meningoencephalitis, Gehirnabszess, Osteomyelitis oder Arthritis
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Médecins sans Frontières, 10 Furnival Street, London EC4A1AB, UK</p> <p>Länder: Belarus, Südafrika, Usbekistan</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kontrollarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokal verwendete SOC, die der WHO Empfehlung für RR-TB Therapie ähnelt Es wird zwischen längeren Therapieregimen und kürzeren standardisierten Regimen unterschieden. <p>Interventionsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BpaLM – BDQ + Pa + L + MFX für 24 Wochen • BpaLC – BDQ + Pa + L + C für 24 Wochen • BpaL – BDQ + Pa + L für 24 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 <p>Sekundäre und weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kulturkonversion ○ Zeit bis zu unvorteilhaftem Behandlungsergebnis ○ Unvorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 108 ○ Rückfall ○ Sicherheitsendpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit der Annahme, dass 50% zu Woche 72 ein unvorteilhaftes Behandlungsergebnis in der Kontrollgruppe und 45% in der Interventionsgruppe erreichen, wurde die Fallzahl auf 181 Patienten geschätzt. Mit 85% Power würde so ein Unterschied in der Non-Inferioritätsannahme von 12% erreicht werden. Die Anzahl wurde auf 201 Patienten pro Gruppe erhöht, um nicht-auswertbare Patienten entgegenzuwirken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Studienprotokoll gab es eine Interimanalyse nach der vollständigen Rekrutierung von Phase 1 und nachdem 90 Patienten pro Arm in Phase 2 rekrutiert wurden. Die Rekrutierung wurde gemäß Studienprotokoll nach Erreichen des primären Endpunkt gestoppt und alle verbleibenden Patienten wurden nach dem Erreichen von 72 Wochen Beobachtungszeit des letzten Patienten zensiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in Phase 2 im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienzentrum Es erfolgte eine Blockrandomisierung in variierenden Größen von 4 und 6.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung wurde durch versiegelte Umschläge mit limitiertem Zugang sichergestellt. Die Randomisierungsliste wurde von einem Statistiker verwahrt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert über ein urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer). Die Randomisierungsliste wurde von einem Statistiker verwahrt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Das Laborpersonal und die zentrale Elektrokardiogram Prüfer waren verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsendpunkte wurden für die ITT, mITT und Per-Protocol Populationen analysiert. Die Sicherheitsendpunkte für die as-treated Population. Die binären Endpunkte wurden stratifiziert mit Risiko Differenzen und Risk Ratios berechnet. Für den primären Endpunkt wurde ein zwei-seitiges 96,6% KI und für die sekundären Endpunkte ein zweiseitiges 95% KI verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den Vergleich BpaLM und SOC: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ○ Geschlecht ○ Land ○ HIV-Status ○ Kavernen ○ Vorherige TB-Behandlung ○ Abstrich-Status ○ Raucher ○ Fluoroquinolon-Resistenz ○ Isoniazid-Resistenz
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-34
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 552 b) 287 c) 252
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-34

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im Januar 2017 randomisiert. Zum Ende von Phase 1 (August 2019) wurden 240 Patienten randomisiert. In Februar 2021 wurde empfohlen die Rekrutierung zu stoppen, da der primäre Endpunkt erreicht wurde. Der letzte Patient wurde im März 2021 randomisiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Rekrutierung wurde auf Empfehlung des DSMB gestoppt. Im August 2022 erreichte der letzte Patient 72 Wochen Beobachtungszeit. Alle weiteren Patienten wurden gemäß Protokoll zensiert.
A: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

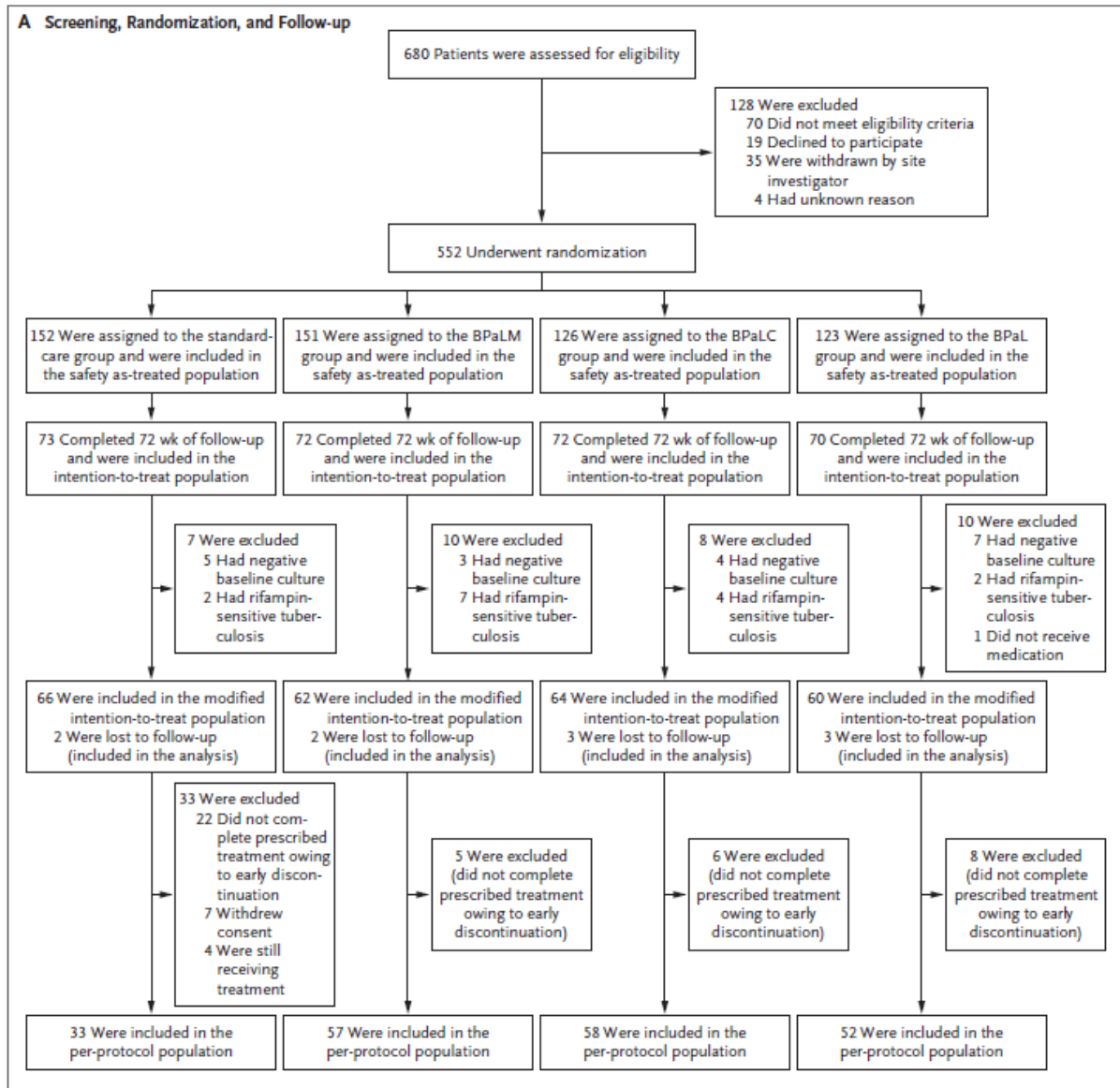


Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie TB-PRACTECAL

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für NexT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen.	Die Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei gleichzeitiger Verringerung der Toxizität und Verkürzung der Behandlungsdauer bei der Behandlung einer multiresistenten / Rifampicin-resistenten Tuberkulose.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1 Stratifizierung der Randomisierung nach: keine Verblindung: Nicht verblindet (open-label) Design: zweiarstig Studienorganisation: Multizentrisch (5), national (Südafrika) Phase: Phase 2-3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht vorhanden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter, Körpergewicht von 40kg bis 90kg 2. Neu diagnostizierte MDR/RR-TB mit Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden nachgewiesen durch phänotypische Arzneimittelempfindlichkeitstests und/oder mit standardisierten genomischen Methoden 3. Frauen nicht-gebärfähigen Alters oder Teilnehmer:innen, die effektive Verhütungsmittel verwenden bzw. bereit dazu sind 4. Unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung hinsichtlich studienbezogener Prozeduren (inkl. HIV-Test) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt einer MDR/RR-TB Behandlung für mehr als 2 Wochen vor der Randomisierung 2. Bekannte Allergien gegen eins/mehrere der Studienmedikamente 3. Schwanger oder stillend zum Zeitpunkt des Screenings 4. Symptomatische periphere Neuropathie (Grad ≥ 3) 5. Hörverlust bei der Reinton- und Sprachaudiometrie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Epilepsie mit Medikamenteneinnahme, die das QT-Intervall verlängert 7. Relevante Auffälligkeiten im EKG (verlängerter QT-Wert von > 500m s) 8. Karnofsky-Score ≤ 50 9. Andere auffällige Laborwerte, die ein Risiko darstellen 10. Einnahme von anderer Langzeitmedikation, die Wechselwirkungen mit Studienmedikamenten oder ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen darstellen könnten 11. Teilnehmer, die nach Einschätzung des Experten, ein regelmäßiges Aufsuchen des Studienstandortes nicht erfüllen können (Reisebehinderungen, Alkoholmissbrauch, etc.) oder aufgrund des allgemeinen Gesundheitszustandes nicht an der Studie teilnehmen können 12. Vorheriges Vorliegen einer XDR-TB- oder pre-XDR-TB, vorherige Behandlung einer MDR-TB oder XDR-TB, oder bereits vorgenommene Behandlung mit Bedaquiline 13. Teilnahme in anderer klinischer Studie (innerhalb von 8 Wochen vor Studienstart), die einen Einfluss nehmen könnte 14. Inkompatibilität zwischen mikrobiologischen und klinischen/radiologischen Befunden 15. Fluoroquinolone- und/oder SLID- Resistenz
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Südafrika (5 Zentren) University of Cape Town, University of Limpopo, Walter Sisulu University, University of Stellenbosch, University of Cape Town Lung Institute
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsarm: drei Medikamente aus WHO Gruppe A und zwei Medikamente aus Gruppe B oder C</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bedaquilin + Linezolid + Levofloxacin + Pyrazinamid + Terizidon oder Ethionamid oder hochdosiertes Isoniazid für 6-9 Monate <p>Kontrollarm: Lokal verwendete SOC basierend auf nationalen TB-Leitlinien (orientiert an WHO-Empfehlungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12/2014 – 09/2016: Kanamycin (6 Monate) + Moxifloxacin + Clofazimin + Pyrazinamide + Ethionamid oder Terizidon oder hochdosiertes Isoniazid (abhängig von der vorhandenen Isoniazid-Mutation) für 9-12 Monate - 12/2016 – 09/2018 (entsprechend der geänderten WHO-Empfehlung): Kanamycin (6 Monate) + Moxifloxacin oder Levofloxacin + Clofazimin + Pyrazinamid + Ethambutol + Ethionamid oder Terizidon oder hochdosiertes Isoniazid für 9-11 Monate
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorteilhaftes Behandlungsergebnis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zu einem vorteilhaften Behandlungsergebnis (verschiedene Zeitpunkte) - Rückfälle - Kulturkonversion - Patientenzentrierte Ergebnisse - Gesamtmortalität - Sicherheitsendpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Annahmen eines Signifikanzniveaus von 0,05, einer Power von 80% und einem loss-to-follow-up von 15% sind Stichprobengrößen von 147, 235, 235, 235 und 207 Probanden erforderlich, um Unterschiede von 25% vs. 50%, 30% vs. 50%, 40 % vs. 60%, 50% vs.70% und 60% vs. 80% zwischen dem SOC-Arm und dem Interventionsarm nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung im Verhältnis 1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Größe von 4), nicht stratifiziert nach HIV- oder TB-Risikofaktoren
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Dezentral an jedem Standort, via Kurznachrichtensystem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keinerlei Verblindung (open label)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Alle Analysen (einschließlich der Sicherheit) wurden unter Verwendung der modifizierten Intention-to-Treat-Population (mITT) durchgeführt - Per-Protocol Analysen wurden außerdem durchgeführt für die sekundären Endpunkte: Zeit bis zu einem vorteilhaften Behandlungsereignis (verschiedene Zeitpunkte), Patientenzentrierte Ergebnisse - Der exakte Fisher-Test wurde für Vergleiche von Anteilen durchgeführt - t-Tests wurden für die Analyse kontinuierlicher Daten durchgeführt - Odds Ratios wurden zur Beschreibung der Effektgrößen durchgeführt - Unbereinigte univariate Cox-proportionale Hazards-Regression wurden zur Schätzung des relativen Interventionseffekts verwendet, der mit 95 %-Konfidenzintervallen angegeben wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse für den Vergleich des ereignisfreien Überlebens und Kulturkonversion: - HIV-Status
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-35
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 111 b) 93 c) 87
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Interventionsarm: 7 Teilnehmer, davon - 2 Teilnehmer mit nachträglicher Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin - 2 Teilnehmer mit nachträglichem Nachweis einer Resistenz gegenüber Fluorchinolonen oder injizierbaren Zweitlinien-Medikamente - 3 mit Erhalt von Behandlungen außerhalb des Protokolls SOC-Arm: 11 Teilnehmer, davon - 5 Teilnehmer mit nachträglicher Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin - 4 Teilnehmer mit nachträglichem Nachweis einer Resistenz gegenüber Fluorchinolonen oder injizierbaren Zweitlinien-Medikamente - 2 Teilnehmer mit irrtümlicher Randomisierung, obwohl Ausschlusskriterien erfüllt waren
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 12. November 2015 Studienende: 30. August 2021

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, als die Bedaquilin-basierte Therapie in Südafrika zur Standardbehandlung für MDR- und RR-TB wurde, und somit die vorliegende Randomisierung aus ethischen Gründen nicht mehr möglich war.
A: nach CONSORT 2010.		

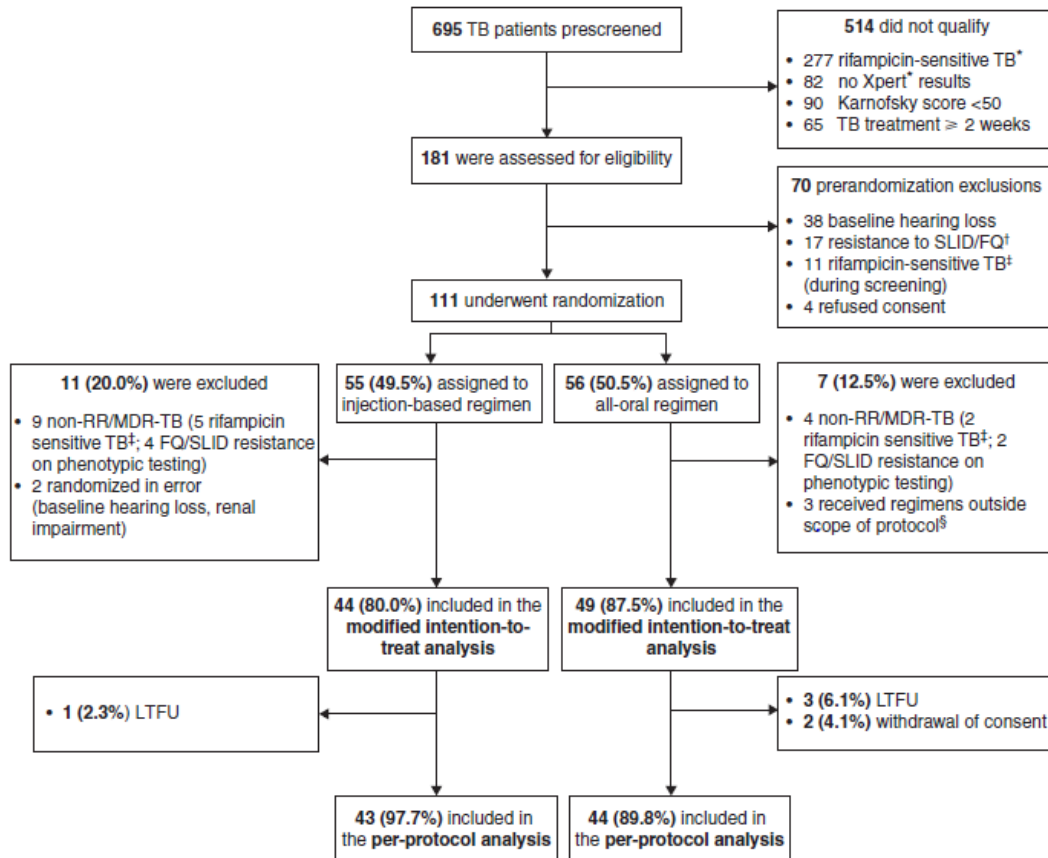


Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie NexT

Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für DELIBERATE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DELIBERATE untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Bedaquilin und Delamanid bei Patienten mit RR-TB und MDR-TB. Die primäre Hypothese der Studie lautet, dass die Gabe beider Medikamente keinen signifikanten Effekt auf die QTc-Zeitverlängerung hat.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 Stratifizierung der Randomisierung nach: HIV-Status Verblindung: Nicht verblindet (open-label) Design: Dreiarmlige open-label RCT Studienorganisation: Multizentrisch, international Phase: Phase 2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 Jahre oder älter 2. Dokumentierte RR oder MDR-TB, bestätigt durch einen Sputumnachweis (phänotypisch oder genotypisch) 60 Tage vor Studienbeginn 3. Laborbestätigte Sensibilität gegen Fluoroquinolone und Aminoglycoside 4. HIV-positive Patienten müssen eine CD4-Zellanzahl von 100 oder größer haben 5. Ein negativer Schwangerschaftstest 48 Stunden vor Studienbeginn 6. Patienten müssen ein Verhütungsmittel benutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 7. Röntgenbild von der Brust innerhalb 60 Tage vor Studienbeginn, um Kavernen zu identifizieren 8. Dokumentation über einen Karnofsky Status von 50 oder mehr innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn 9. Einwilligung zur Hospitalisierung 10. Patient muss Sockeltherapie für mindestens 7 Tage innerhalb von 10 Tagen vor Studienbeginn einnehmen <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historie von, nach Einschätzung des Studienarztes, klinisch relevanter Erkrankung 2. Nach Einschätzung des Studienarztes, klinisch relevante extrapulmonale TB 3. Vorherige Behandlung für RR-TB oder MDR-TB, außer für die aktuelle Episode 4. Vorherige Behandlung mit BDQ oder DLM 5. Patienten, die stillen 6. QTcF Interval von >450ms innerhalb von 72 Stunden vor Studienbeginn 7. Nach Einschätzung des Studienarztes klinisch relevantes Elektrokardiogramm 8. Nach Einschätzung des Studienarztes klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankungen 9. Familienhistorie von Long QT Syndrom 10. Erfordernis von Medikamenten, die die QTc verlängern könnten (z.B. Clofazimin) 11. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber der Studienmedikationen 12. Labor-Abnormalitäten (z.B. ALT>2,5) 13. Hepatitis B oder C Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Nicht kontrollierte AIDS Erkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Länder: Südafrika, Peru
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarme: <ul style="list-style-type: none"> • Sockeltherapie + BDQ (24 Wochen) • Sockeltherapie + DLM (24 Wochen) • Sockeltherapie + BDQ und DLM (24 Wochen) Die Sockeltherapie besteht aus einem, je nach Land verfügbaren, Standardregime. Die Medikamente enthalten je nach Resistenzen bspw. Ethambutol, Ethionamid, Pyrazinamid, Moxifloxacin, Terizidon oder Kanamycin.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gemittelte QTc Verlängerung Sekundäre und weitere Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit QTcF >500ms ○ Anteil der Patienten mit QTcF Änderung von >60ms ○ QTcF Veränderung zu Woche 28 ○ Anteil der Patienten mit QTcF <480 und ≤500ms, sowie QTcF Verlängerung von >30 und ≤60ms ○ Vergleich der Pharmakokinetik ○ Sicherheitsendpunkte ○ Weitere explorative Endpunkte (z.B. Anteil der Patienten mit positivem Sputum-Kulturnachweis nach 2 bzw. 6 Monaten)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Ziel war es 84 Patienten einzuschließen, um 75 Patienten bei einer geschätzten Ausschlussrate von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		10% zu erreichen. 25 Patienten pro Arm würden bei einem KI von 95% eine Genauigkeit von 6,0ms erreichen im Vergleich von Arm 3 vs. Arm 1 oder Arm 2.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Studienprotokoll sollte eine Interimsanalyse durchgeführt werden, wenn es für mindestens 12 Patienten des BDQ+DLM Arms Daten zu Woche 24 gibt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-generierte Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ HIV-Status Es erfolgte eine permutierte Blockrandomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten und Studienärzte waren nicht verblindet. Das Zentrallabor war nach Studienarm verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte nach HIV-Status stratifiziert über eine Computer-generierte Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Nicht verblindet e) Nicht verblindet f) Das Laborpersonal war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen werden für die Safety-Population (Einnahme von mindestens 1 Medikament) und Gesamtpopulation durchgeführt (Behandlung für mindestens 24 Wochen). Für den primären Endpunkt wird ein mixed-effects ANOVA model mit einem 95,1% KI verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die sekundären Endpunkte werden mit einem 95% Clopper-Pearson KI berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-36
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 84 b) 82 c) 75
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-36
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 15.08.2016 Studienende: 04.02.2021 Patienten wurden für 128 Wochen beobachtet
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Studienprotokoll.
A: nach CONSORT 2010.		

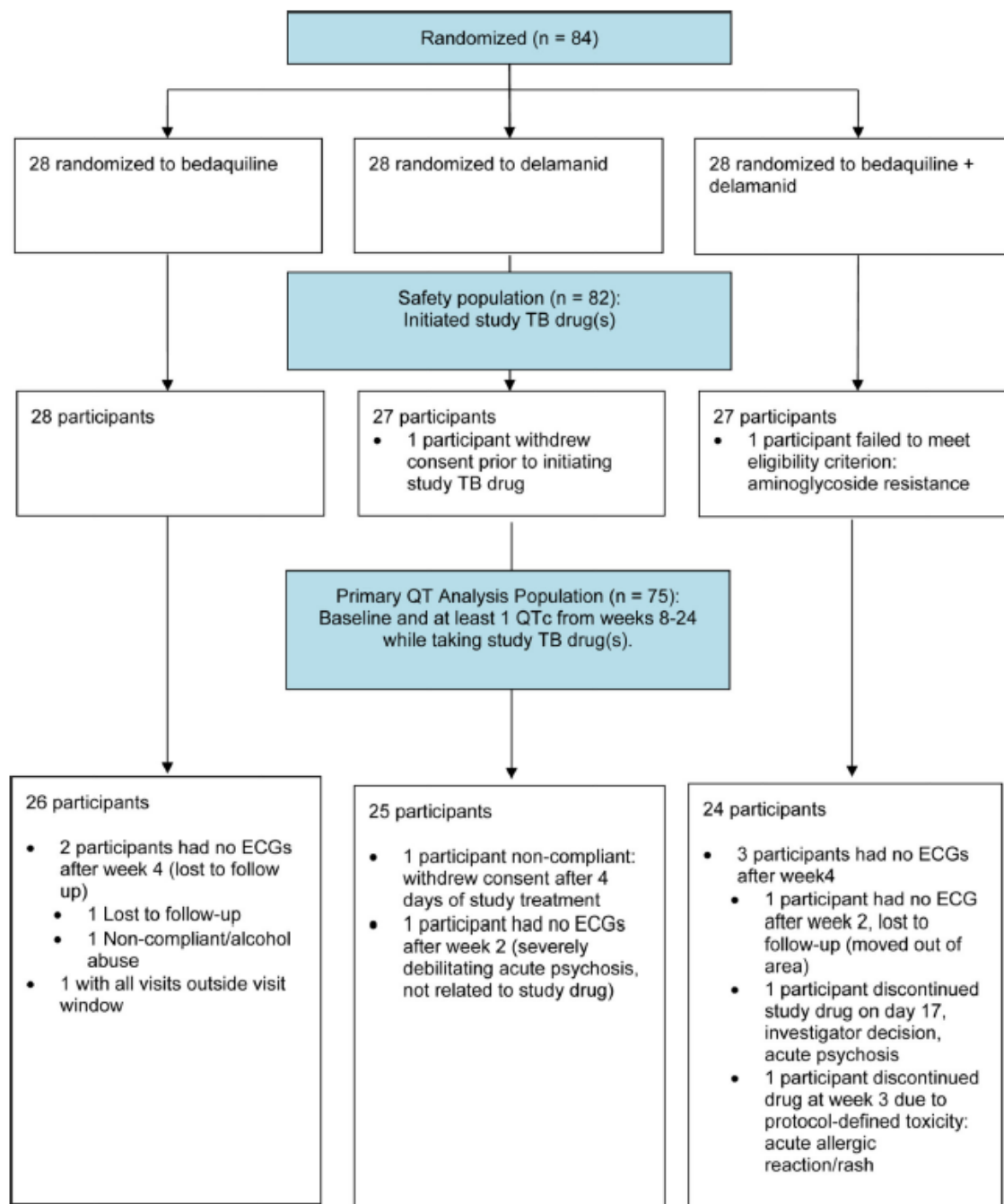


Abbildung 4-36: Patientenfluss der Studie DELIBERATE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STREAM STAGE 2

Studie: STREAM STAGE 2 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll STREAM STAGE 2	A
Statistischer Analyseplan STREAM STAGE 2	B
Studienbericht STREAM STAGE 2	C
Daten PDF	D
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, STREAM STAGE 2 (NCT02409290)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, internationale multizentrische Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, C

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines Web-basierten Randomisierungssystems. Ein unabhängiger Statistiker bereitete für die Studienzentren eine Randomisierungsliste vor. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert.

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, C

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines Web-basierten Randomisierungssystems. Ein unabhängiger Statistiker bereitete für die Studienzentren eine Randomisierungsliste vor.

Für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Patienten sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich (teilweise Arme mit intravenöser Therapie).

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich (teilweise Arme mit intravenöser Therapie).

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensurierung erkennbar.

6. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine internationale multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:2:2:2 in die Behandlungsarme randomisiert. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie STREAM STAGE 2 ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
E

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der MDR-TB Patienten entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes besteht grundsätzlich ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung bestehen nicht.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes besteht ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber und die post hoc Definition nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der MDR-TB Patienten entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie STREAM STAGE 2 auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum vorteilhaften Behandlungsergebnis werden unverblindet erhoben. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Bei dem Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76 ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Analysen auf Bakterienkulturen beruhen, die automatisiert und standardisiert erhoben werden und er damit nach objektiven Kriterien beurteilt wird.

Endpunkt: Heilung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der MDR-TB Patienten entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes besteht grundsätzlich ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung bestehen nicht.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
E

Durch die post-hoc Auswertung des Endpunktes nach Definition von 2008 und 2013 besteht ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie STREAM STAGE 2 auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur Heilung, unabhängig von der Definition, werden unverblindet erhoben. Eine Heilung wird nach objektiven Kriterien beurteilt, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Heilung als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie STREAM STAGE 2 auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI DAIDS, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der MDR-TB Patienten entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
E

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein **Jegliche unerwünschte Ereignisse**

ja nein **Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS-Grad ≥ 3)**

ja nein **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

ja nein **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch **Jegliche unerwünschte Ereignisse**

niedrig hoch **Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS-Grad ≥ 3)**

niedrig hoch **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

niedrig hoch **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Bei der Studie STREAM STAGE 2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse, woraus sie anschließend nach MedDRA kodiert werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (\geq DAIDS-Grad 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential des Endpunktes jegliche unerwünschten Ereignisse wird als hoch eingestuft. Dies gilt für die Gesamtraten, die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse und die Detaildarstellung der SOC/PT.

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C208

Studie: C208 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll C208	A
Interim-SAP C208	B
Finaler SAP C208	C
Interim-CSR C208	D
Finaler CSR C208	E
Janssen Zusatzanalysen	F
Publikationen	G
Diacon et al. 2014	H
Studienregistereinträge	I
Clinicaltrials.gov NCT00449644	J
EU CT Eudra-CT 2007-004462-40	K
WHO ICTRP NCT00449644	L

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, D, E

Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mit Hilfe des Interactive Voice Response Systems (IVRS) sicher gestellt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D, E

Die Randomisierung basiert auf einem Computer-generierten Plan, der durch zufällig permutierte Blöcke erzeugt wurde, um die Balance zwischen den Behandlungsgruppen in jedem Stratum zu gewährleisten. Die Randomisierung wurde vor dem Start der Studie durch oder unter der Aufsicht des Sponsors vollzogen.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für diese Studie wird als niedrig eingestuft, da es sich um eine verblindete, randomisierte, klinische Studie handelt, bei der die Gruppenzuteilung verdeckt stattfand und die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, E, F

Der Eintritt des Todes jedweder Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt. Bei der Erhebung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Daher ist insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ auszugehen

Endpunkt: Heilung _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, E, F

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

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung: A, B, C, E, F

Bei der Erhebung des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Bei diesem Endpunkt ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TB-PRACTECAL

Studie: TB-PRACTECAL _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll TB-PRACTECAL	A
Publikation und Anhang TB-PRACTECAL	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, TB-PRACTECAL (NCT02589782)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, internationale multizentrische Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert über ein urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer). Die Randomisierungsliste wurde von einem Statistiker verwahrt.

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert über ein urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer). Die Randomisierungsliste wurde von einem Statistiker verwahrt.

Für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Patienten sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensurierung erkennbar.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert über ein urheberrechtlich geschütztes Randomisierungssystem (Research Randomizer). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis in Phase 1 von 1:1:1:1 und in Phase 2 von 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensurierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie TB-PRACTECAL ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Unvorteilhaftes Studienergebnis

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der mITT Patienten entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Publikation und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch bleibt aufgrund der limitierten Informationslage eine Unklarheit diesbezüglich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

 niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie TB-PRACTECAL auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum unvoreilhaftem Behandlungsergebnis werden unverblindet erhoben. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unvoreilhaftes Behandlungsergebnis ist als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja unklar nein
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie TB-PRACTECAL auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß einer Toxizitätsskala, basierend auf Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID), woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja unklar nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der mITT Patienten entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Publikation und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch bleibt aufgrund der limitierten Informationslage eine Unklarheit diesbezüglich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie TB-PRACTECAL handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 3 Studie. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse, woraus sie anschließend nach MedDRA kodiert werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird als hoch eingestuft.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NExT

Studie: NExT _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation NExT (2)	A
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, NExT (NCT02454205) (38)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, nationale multizentrische Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert und per Blockrandomisierung über einen Kurznachrichtendienst.

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert und per Blockrandomisierung über einen Kurznachrichtendienst.

Für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Die Patienten sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich.

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Publikation und Angaben auf clinicaltrials.gov keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensurierung erkennbar.

6. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Studienzentrum stratifiziert per Blockrandomisierung und über einen Kurznachrichtendienst. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie NExT ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Monat 24

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der mITT-Population entsprechen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Der Abgleich von Studienprotokoll, Publikation und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch bleibt aufgrund der limitierten Informationslage eine Unklarheit diesbezüglich.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Das Verzerrungspotential der Studie NExT auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum vorteilhaften Behandlungsergebnis werden unverblindet erhoben. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt vorteilhaftes Behandlungsergebnis ist als hoch anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

7. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie NExT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie NExT auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß Toxizitätsskala des National Institute of Allergy and Infectious Disease (Division of AIDS (DAIDS)).

8. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der mITT-Population entsprechen.

9. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Der Abgleich von Publikation und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch bleibt aufgrund der limitierten Informationslage eine Unklarheit diesbezüglich.

10. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie NEXt handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase II-III-Studie. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse nach der DAIDS adverse events grading table. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird als hoch eingestuft.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIBERATE

Studie: DELIBERATE _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll DELIBERATE (57)	A
Statistischer Analyseplan DELIBERATE (58)	B
Publikation und Anhang DELIBERATE (3, 52)	C
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov DELIBERATE (NCT02583048) (42)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, internationale multizentrische Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es erfolgte eine Computer-generierte Randomisierung, stratifiziert nach HIV-Status

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Es erfolgte eine Computer-generierte Randomisierung, stratifiziert nach HIV-Status. Es erfolgte eine permutierte Blockrandomisierung.

Für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte offene Phase 2 Studie. Die Patienten sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 2 Studie. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich.

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Angaben auf clinicaltrials.gov keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensierung erkennbar.

7. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 2 Studie. Die Randomisierung erfolgte nach HIV-Status stratifiziert über eine Computer-generierte Randomisierung (permutierte Blockrandomisierung). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie DELIBERATE ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gemittelte QTc-Verlängerung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase 2 Studie. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Analysepopulation entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Publikation und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotential der Studie DELIBERATE auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Endpunkt werden unverblindet erhoben. Es wurden keine weiteren sonstige verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 2 Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie DELIBERATE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß der DAIDS Toxizitätsskala, basierend auf Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition der Analysepopulation entsprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischen Analysenplan und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie DELIBERATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase 2 Studie. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß DAIDS Toxizitätsskala. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird als hoch eingestuft.

Anhang 4-G: Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2 für den Vergleich BDQ-haltige Regime (Arm D) vs. Kontrollregime (Arm B)

In diesem Anhang sind die Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2– BDQ-haltige Regime (Arm D) vs. Kontrollregime (Arm B) für die MDR-BT-Population aus der RCT STREAM STAGE 2 für den finalen Datenschnitt (Woche 132). Alle in Anhang 4-G dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (6).

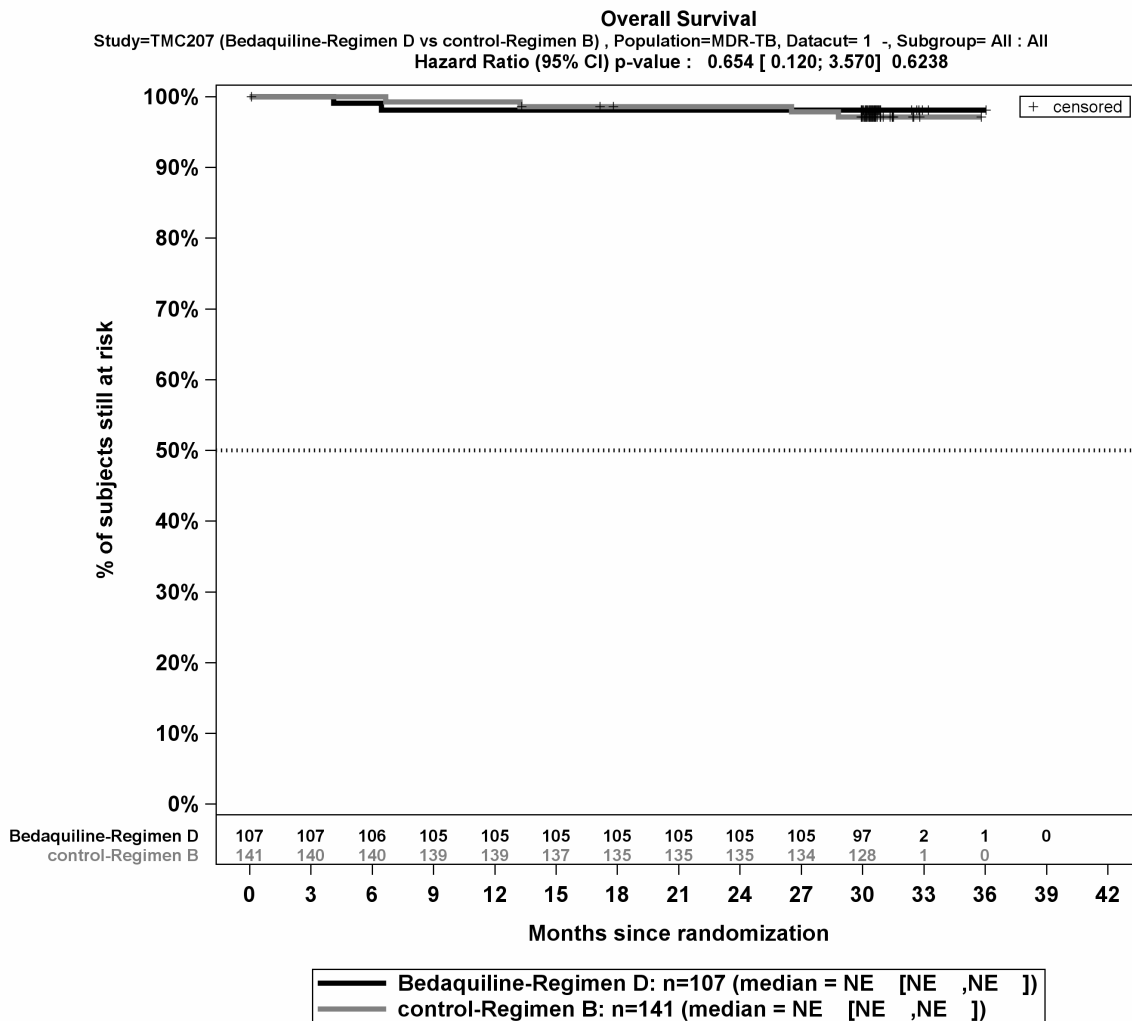
Ergebnisse der Studie STREAM STAGE 2– Kontrollregime (Arm B) vs. BDQ-haltige Regime (Arm D)

Mortalität – Gesamtüberleben

Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben (OS)					
STREAM STAGE 2	BDQ-haltige Regime (Arm D)	2/107 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,12; 3,57] p=0,6238	0,6212
	Kontrollregime (Arm B)	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Behandlungsarm D an. d: p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,9%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,12; 3,57]; p=0,6238).



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Morbidität**Heilung (WHO 2008)**

Ergebnisse für *Heilung (WHO 2008)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)	Kontrollregime (Arm B)	Arm D vs. Arm B		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Heilung (WHO 2008)					
STREAM STAGE 2	82/107 (76,6%)	91/141 (64,5%)	1,80 [1,02; 3,17] p=0,0404	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0365	12,10% [0,80%; 23,30%] p=0,0351
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Heilung (WHO 2008)* im Behandlungsarm 82 Ereignisse (76,6%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (64,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,80 [1,02; 3,17]; p=0,0404), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,01; 1,40]; p=0,0365) und die Risikodifferenz (RD=12,10% [0,80%; 23,30%]; p=0,0351) signifikante Unterschiede.

Heilung (WHO 2013)

Ergebnisse für *Heilung (WHO 2013)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)	Kontrollregime (Arm B)	Arm D vs. Arm B		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Heilung (WHO 2013)					
STREAM STAGE 2	91/107 (85,0%)	92/141 (65,2%)	3,03 [1,61; 5,71] p=0,0005	1,30 [1,13; 1,51] p=0,0003	19,80% [9,40%; 30,20%] p=0,0002
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Heilung (WHO 2013)* im Behandlungsarm 91 Ereignisse (85,0%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (65,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,03 [1,61; 5,71]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=1,30 [1,13; 1,51]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=19,80% [9,40%; 30,20%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede.

Heilung (WHO 2021)

Ergebnisse für *Heilung (WHO 2021)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)	Kontrollregime (Arm B)	Arm D vs. Arm B		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Heilung (WHO 2021)					
STREAM STAGE 2	89/107 (83,2%)	87/141 (61,7%)	3,07 [1,67; 5,65] p=0,0002	1,35 [1,15; 1,57] p=0,0002	21,50% [10,80%; 32,20%] p<0,0001
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Heilung (WHO 2021)* im Behandlungsarm 89 Ereignisse (83,2%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (61,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,07 [1,67; 5,65]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,15; 1,57]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=21,50% [10,80%; 32,20%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76

Ergebnisse für *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)	Kontrollregime (Arm B)	Arm D vs. Arm B		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76					
STREAM STAGE 2	98/107 (91,6%)	104/141 (73,8%)	3,87 [1,78; 8,44] p=0,0004	1,24 [1,11; 1,39] p=0,0002	17,80% [8,90%; 26,80%] p<0,0001
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Abkürzungen: inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76* im Behandlungsarm 98 Ereignisse (91,6%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (73,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,87 [1,78; 8,44]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,24 [1,11; 1,39]; p=0,0002) und die Risikodifferenz (RD=17,80% [8,90%; 26,80%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse***Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate***

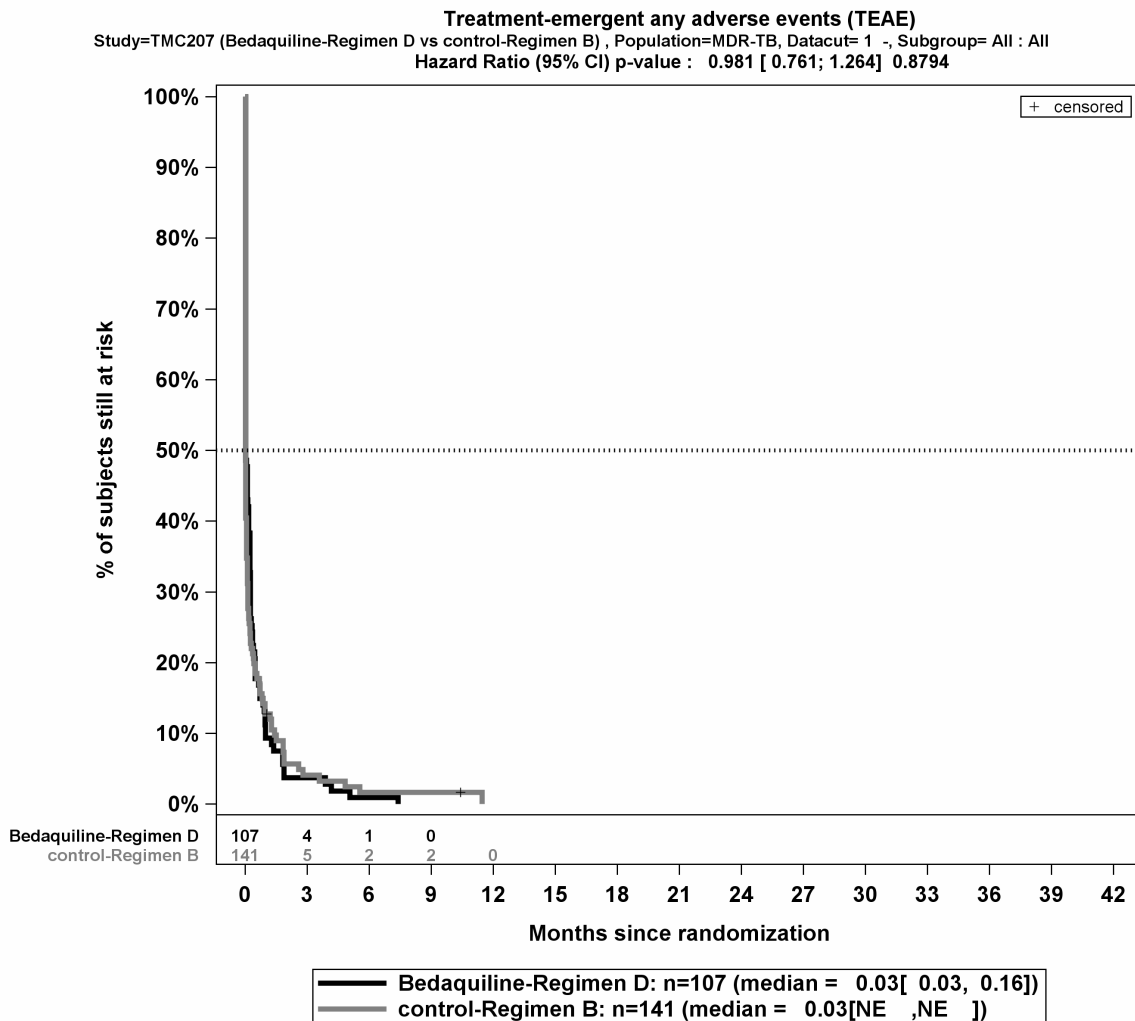
Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse								
STREAM STAGE 2	107/107 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,16]	138/141 (97,9%)	0,03 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	1,02 [1,00; 1,05] p=0,0833	2,10% [-0,30%; 4,50%] p=0,0800	0,98 [0,76; 1,26] p=0,8794
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
STREAM STAGE 2	24/107 (22,4%)	21,91 [15,21; 25,30]	30/141 (21,3%)	26,38 [19,48; 28,81]	1,07 [0,58; 1,96] p=0,8278	1,05 [0,66; 1,69] p=0,8273	1,20% [-9,20%; 11,60%] p=0,8279	1,38 [0,79; 2,42] p=0,2605
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)								
STREAM STAGE 2	58/107 (54,2%)	10,15 [4,11; 13,77]	80/141 (56,7%)	8,28 [4,67; 13,77]	0,90 [0,54; 1,50] p=0,6916	0,95 [0,76; 1,20] p=0,6922	-2,50% [-15,00%; 10,00%] p=0,6911	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6234
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Behandlung BDQ-haltige Regime (Arm D) an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p>								

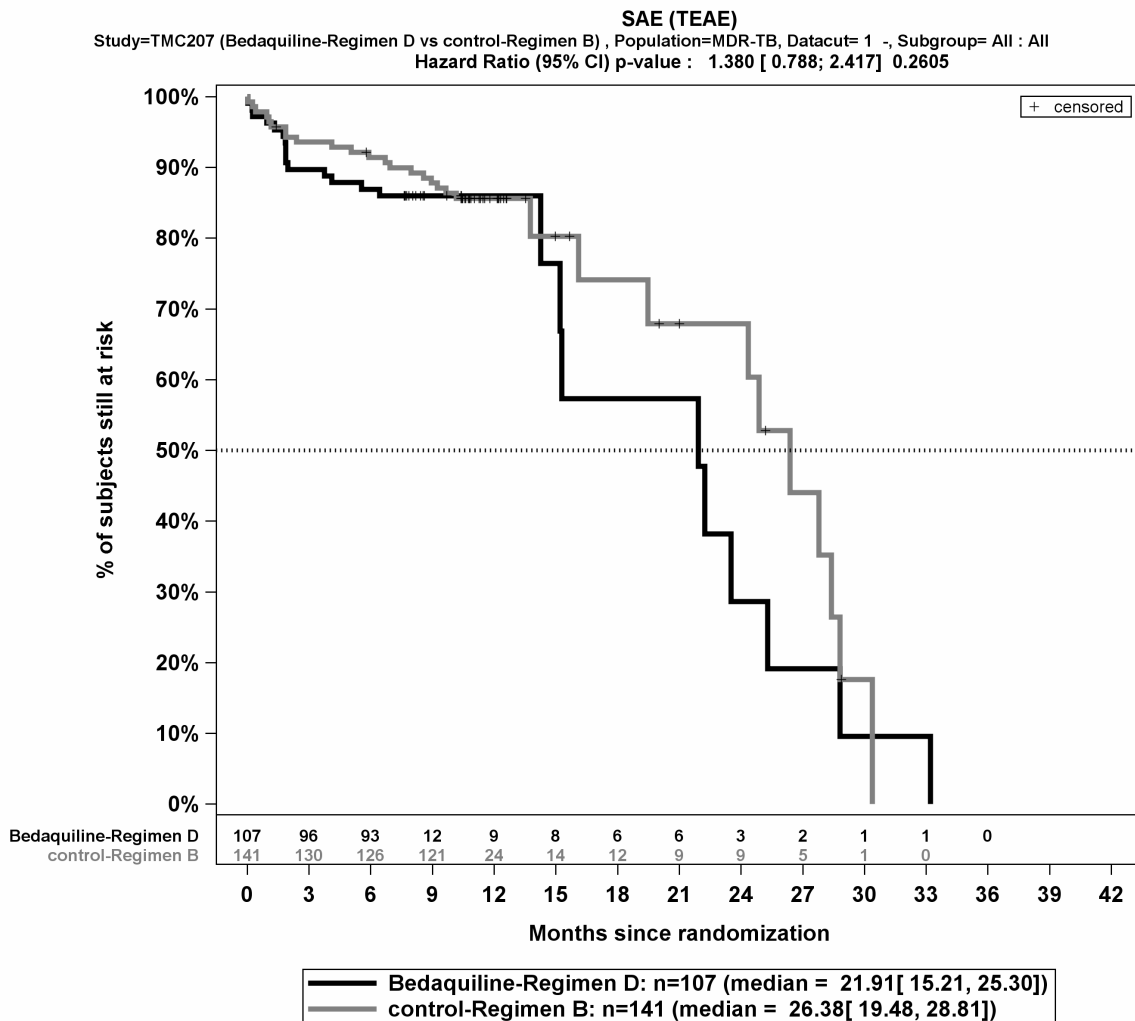
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 107 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 138 Ereignisse (97,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,03 Monate im Behandlungsarm und 0,03 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,76; 1,26]; p=0,8794).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (22,4%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (21,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 21,91 Monate im Behandlungsarm und 26,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,79; 2,42]; p=0,2605).

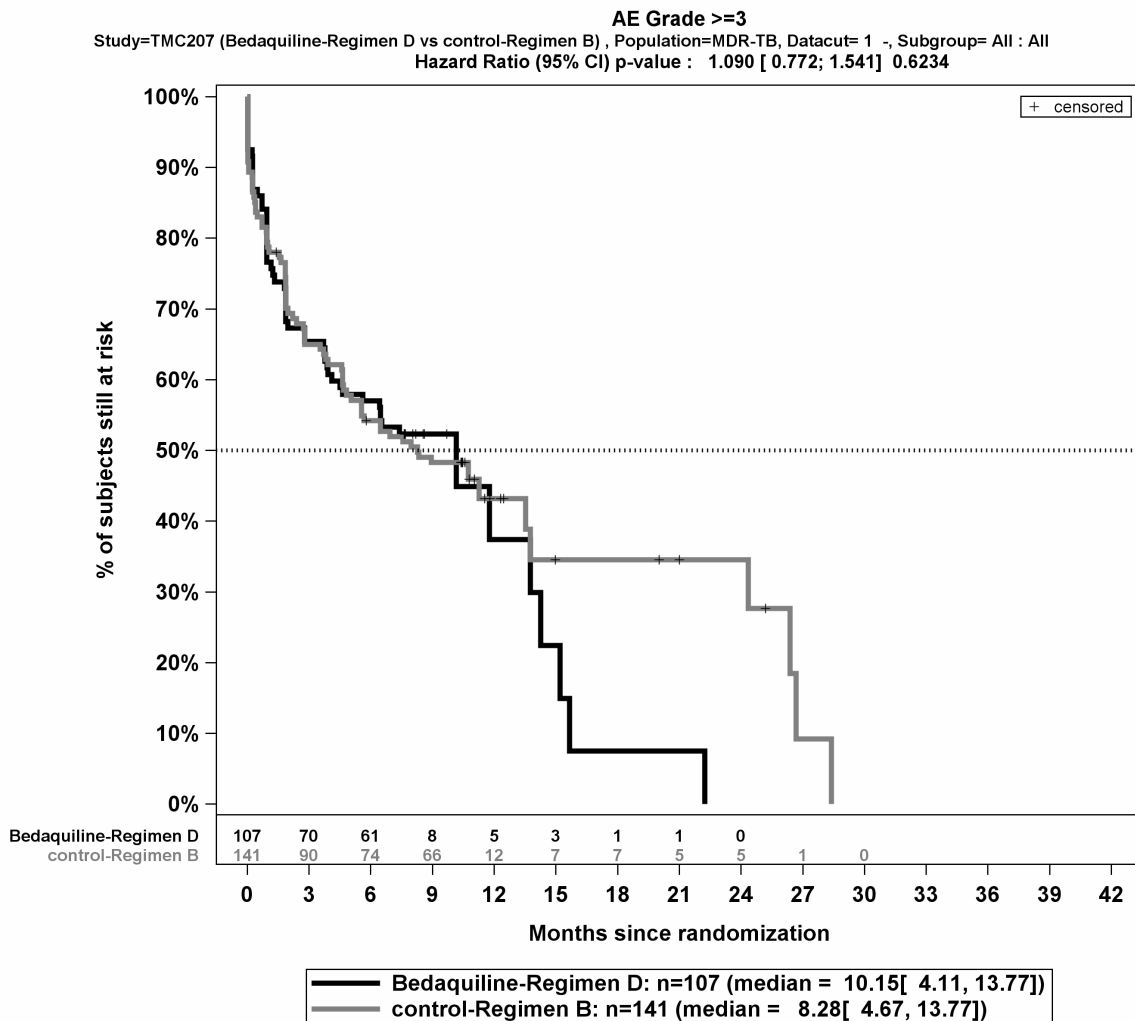
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 58 Ereignisse (54,2%) und im Kontrollarm 80 Ereignisse (56,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,15 Monate im Behandlungsarm und 8,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,77; 1,54]; p=0,6234).



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis

Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

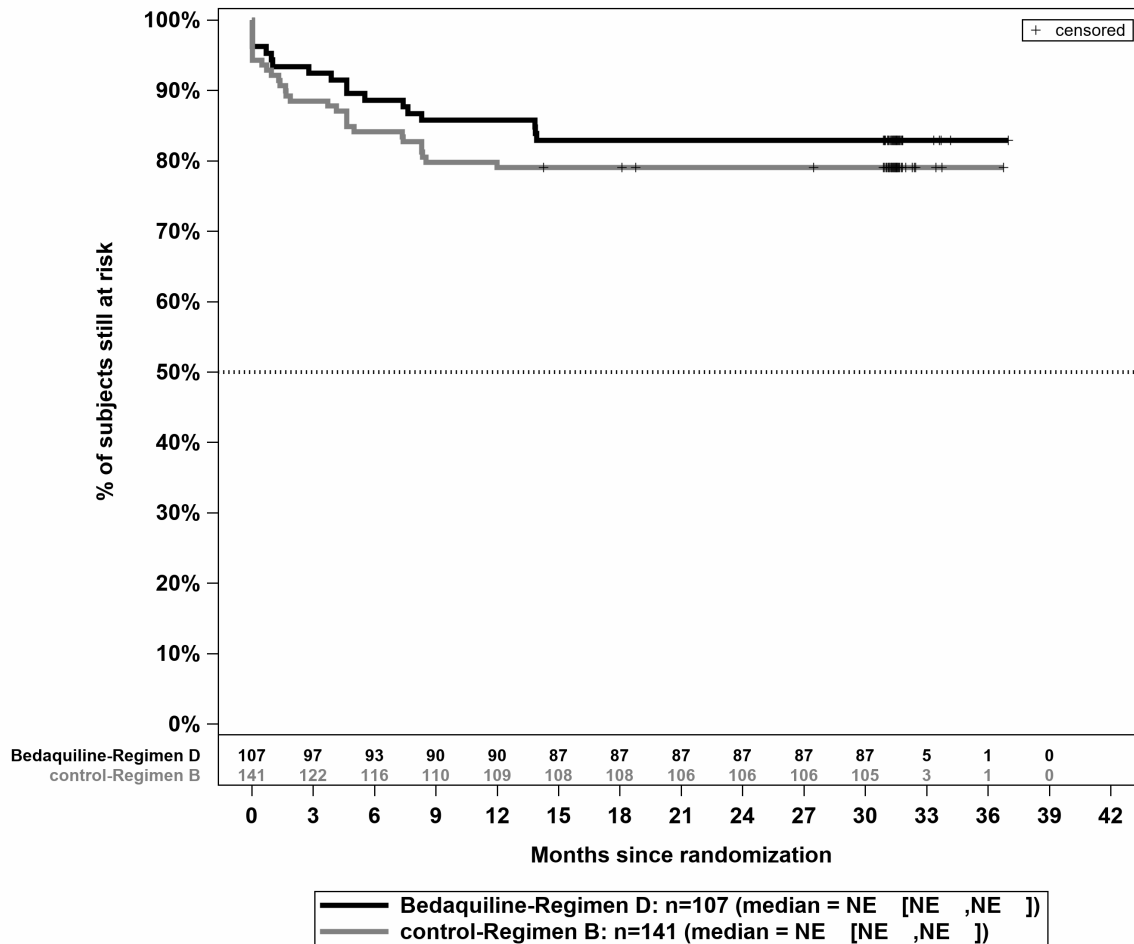
Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis								
STREAM STAGE 2	18/107 (16,8%)	NA [NA; NA]	29/141 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,41; 1,50] p=0,4570	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4588	-3,70% [-13,50%; 6,00%] p=0,4508	0,79 [0,44; 1,42] p=0,4281
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis								
STREAM STAGE 2	1/107 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis								
STREAM STAGE 2	7/107 (6,5%)	NA [NA; NA]	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,40 [0,68; 8,41] p=0,1613	2,31 [0,69; 7,68] p=0,1732	3,70% [-1,70%; 9,10%] p=0,1809	2,32 [0,68; 7,92] p=0,1800
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für BehandlungsBDQ-haltige Regime (Arm D) an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: akute Pankreatitis* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (16,8%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (20,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,44; 1,42]; p=0,4281).

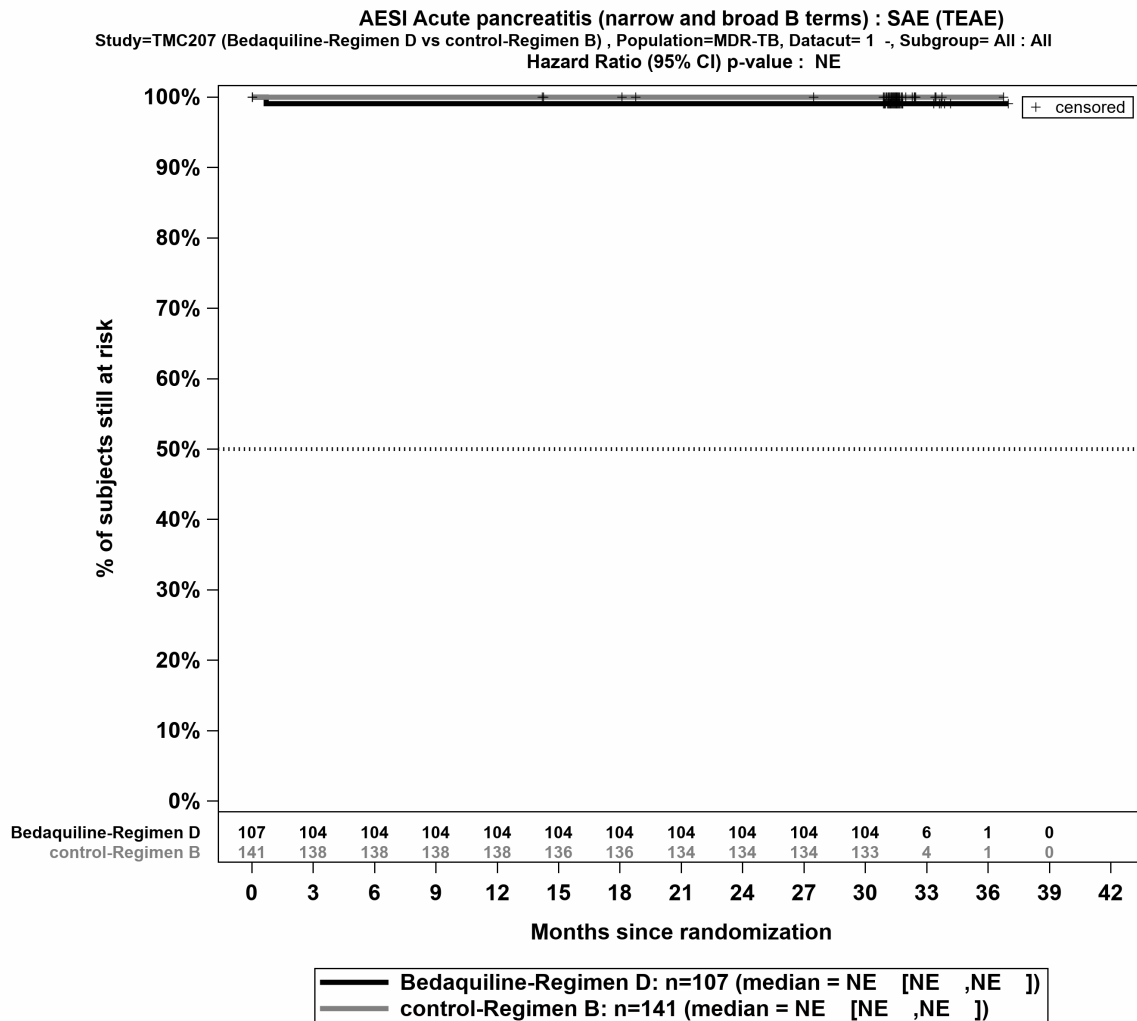
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: akute Pankreatitis* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: akute Pankreatitis* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (6,5%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,32 [0,68; 7,92]; p=0,1800).

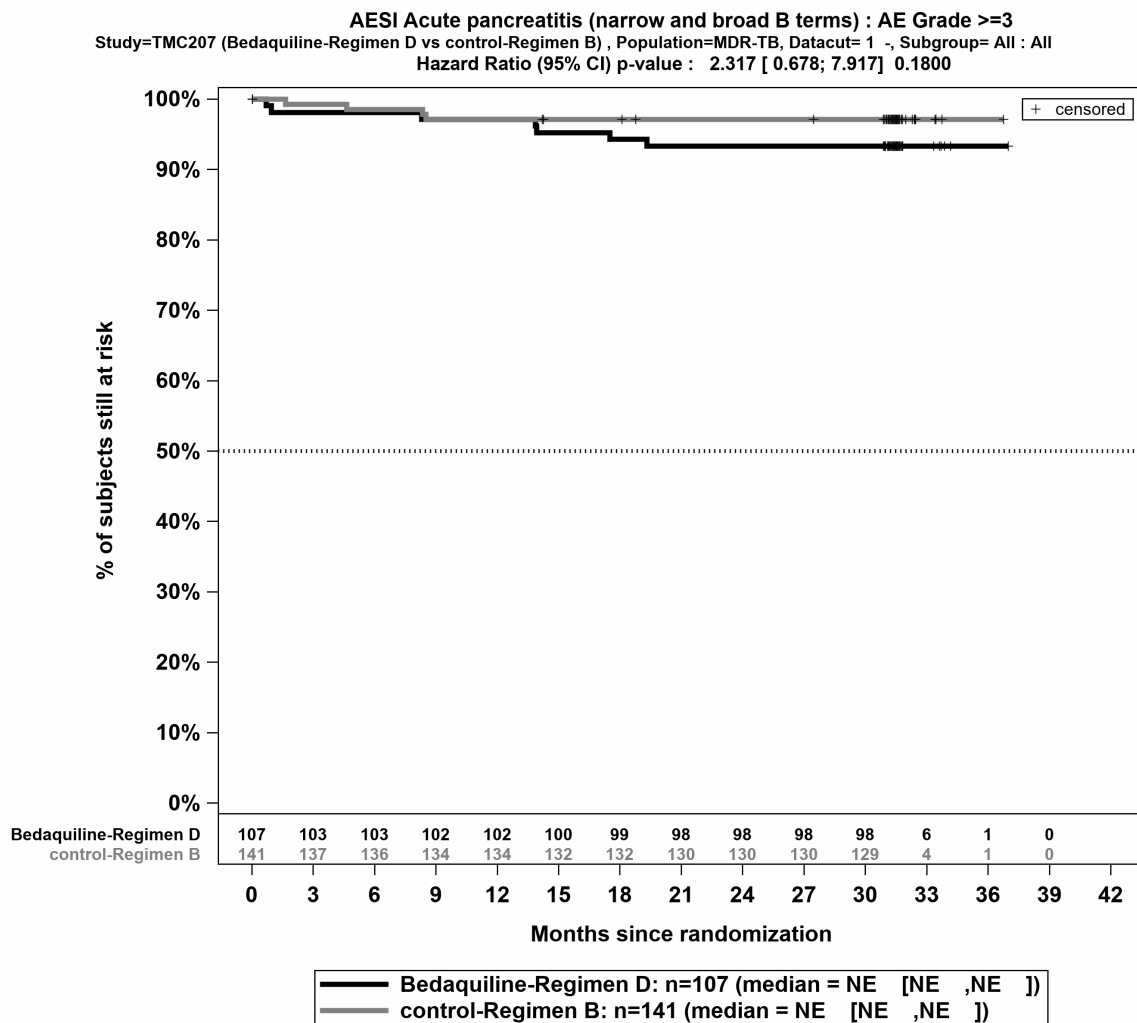
AESI Acute pancreatitis (narrow and broad B terms) : Treatment-emergent any adverse events (TEAE)
 Study=TMC207 (Bedaquiline-Regimen D vs control-Regimen B) , Population=MDR-TB, Datacut= 1 -, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.788 [0.438; 1.420] 0.4281



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad \geq 3) von besonderem Interesse: Akute Pankreatitis* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen

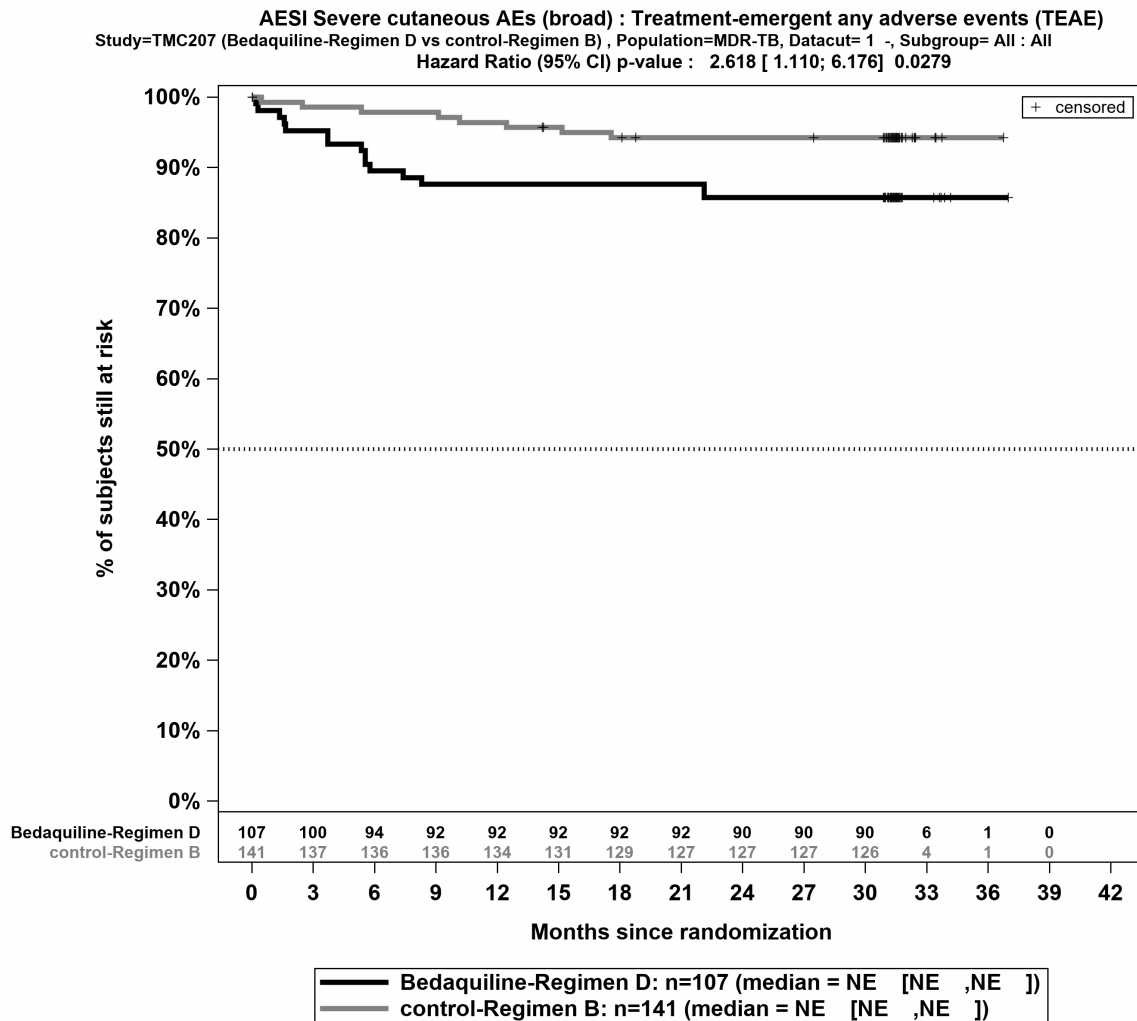
Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen								
STREAM STAGE 2	15/107 (14,0%)	NA [NA; NA]	8/141 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,71 [1,10; 6,66] p=0,0251	2,47 [1,09; 5,61] p=0,0307	8,30% [0,70%; 16,00%] p=0,0315	2,62 [1,11; 6,18] p=0,0279
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen								
STREAM STAGE 2	0/107 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen								
STREAM STAGE 2	0/107 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für BehandlungsBDQ-haltige Regime (Arm D) an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p>								

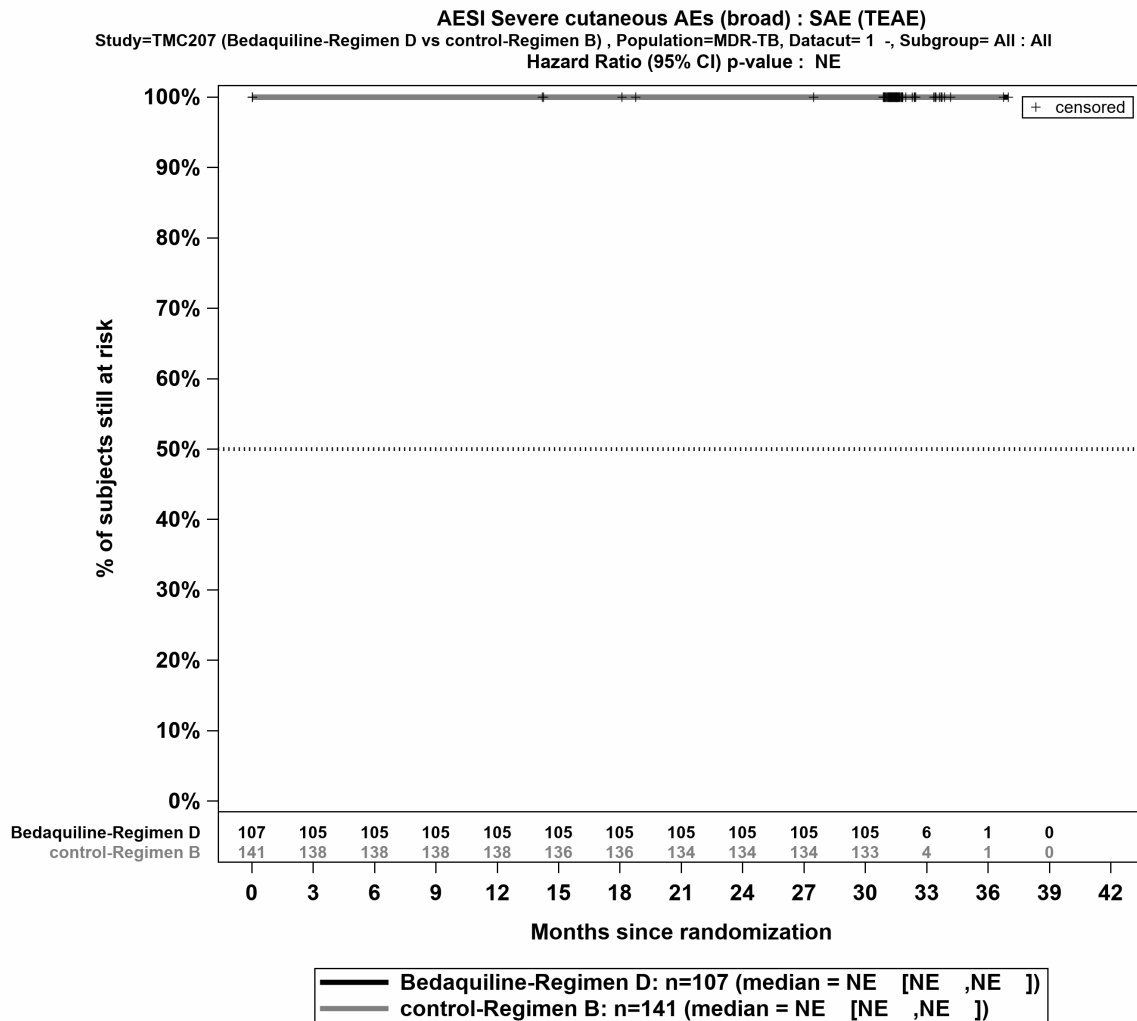
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* im Behandlungsarm 15 Ereignisse (14,0%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (5,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,71 [1,10; 6,66]; p=0,0251), das Relative Risiko (RR=2,47 [1,09; 5,61]; p=0,0307) und die Risikodifferenz (RD=8,30% [0,70%; 16,00%]; p=0,0315) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=2,62 [1,11; 6,18]; p=0,0279).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

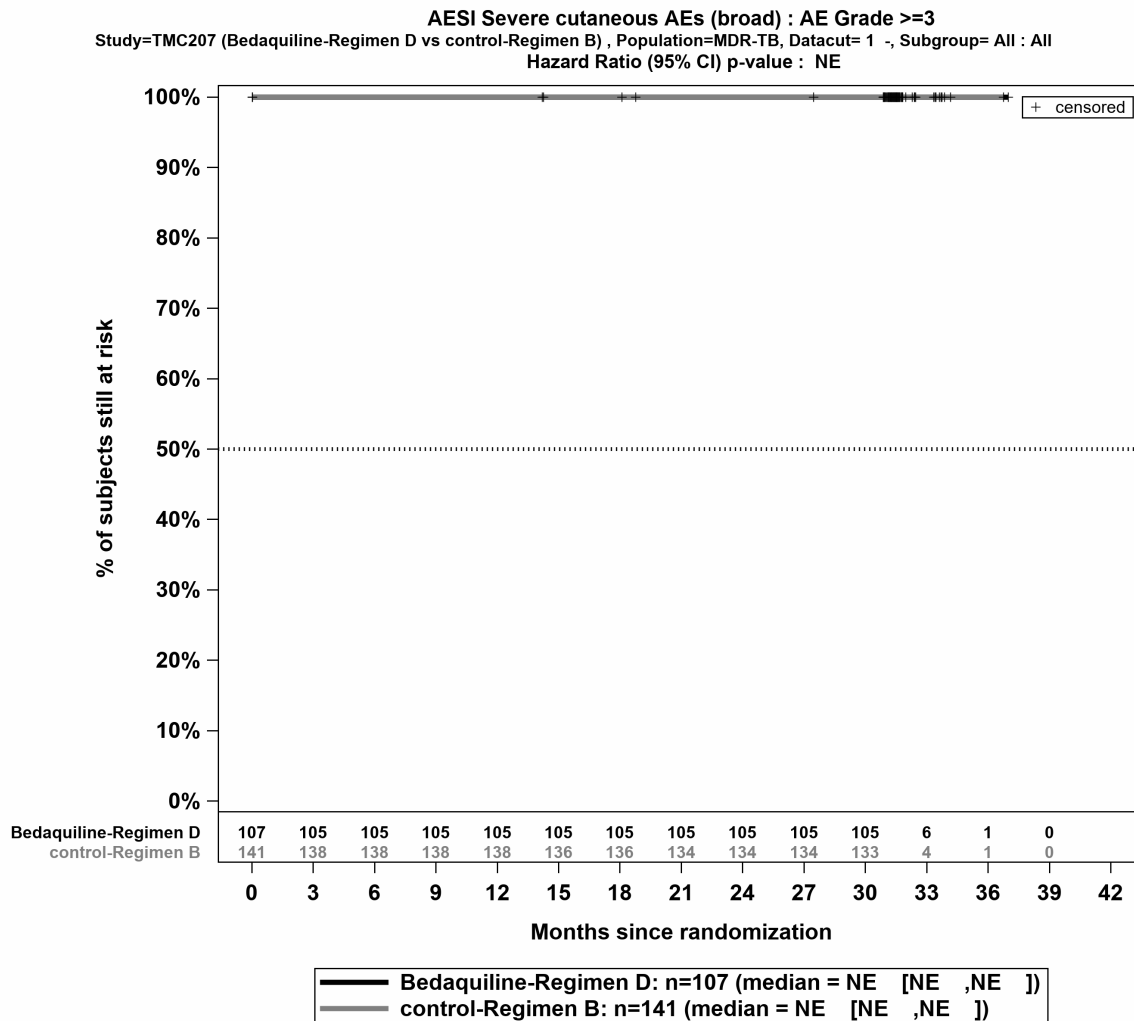
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* von besonderem Interesse: *Schwere Kutane Nebenwirkungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung

Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes/ QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung								
STREAM STAGE 2	63/107 (58,9%)	5,03 [3,68; NA]	86/141 (61,0%)	5,55 [3,81; 9,33]	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7368	0,96 [0,79; 1,19] p=0,7373	-2,10% [-14,40%; 10,20%] p=0,7365	0,98 [0,71; 1,36] p=0,9027
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung								
STREAM STAGE 2	1/107 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3150	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung								
STREAM STAGE 2	28/107 (26,2%)	NA [NA; NA]	38/141 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8904	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8903	-0,80% [-11,90%; 10,30%] p=0,8901	0,97 [0,59; 1,58] p=0,8986
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für BehandlungsBDQ-haltige Regime (Arm D) an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p>								

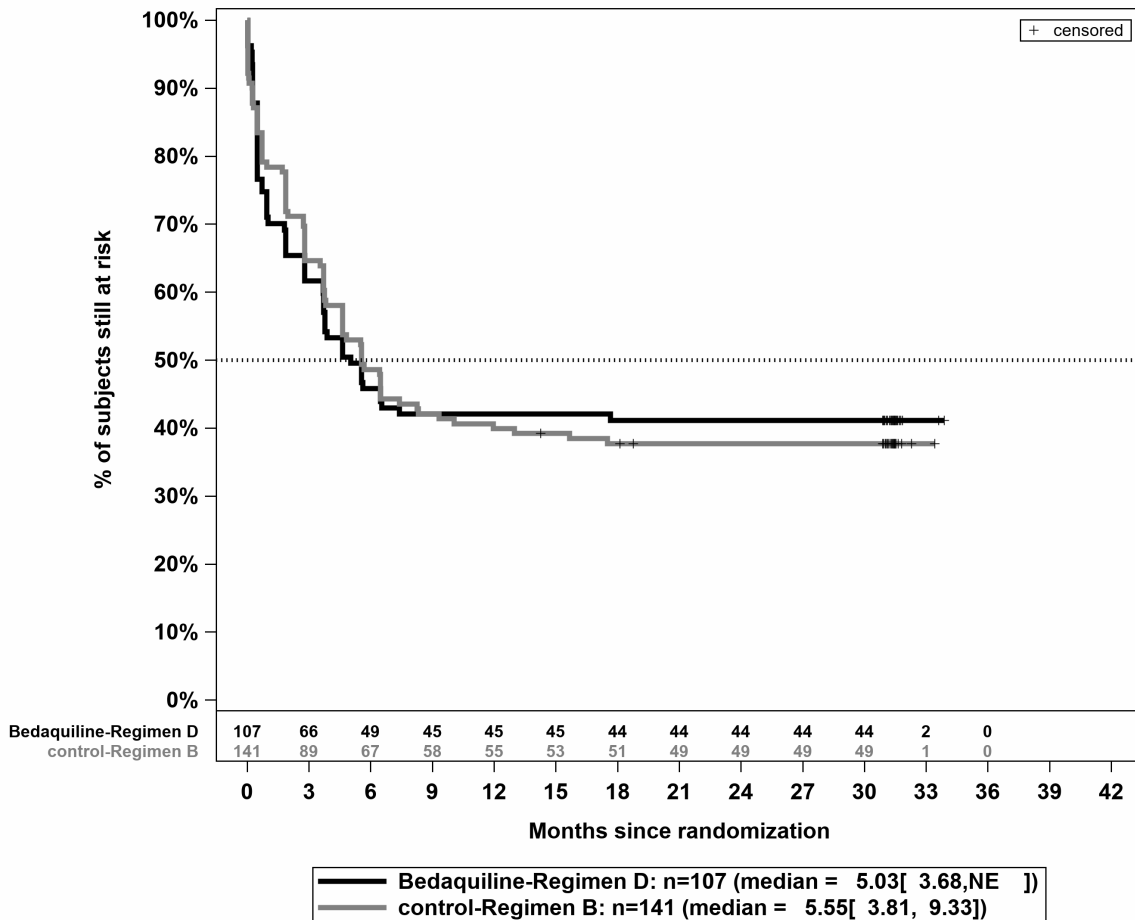
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (58,9%) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (61,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,03 Monate im Behandlungsarm und 5,55 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,71; 1,36]; p=0,9027).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

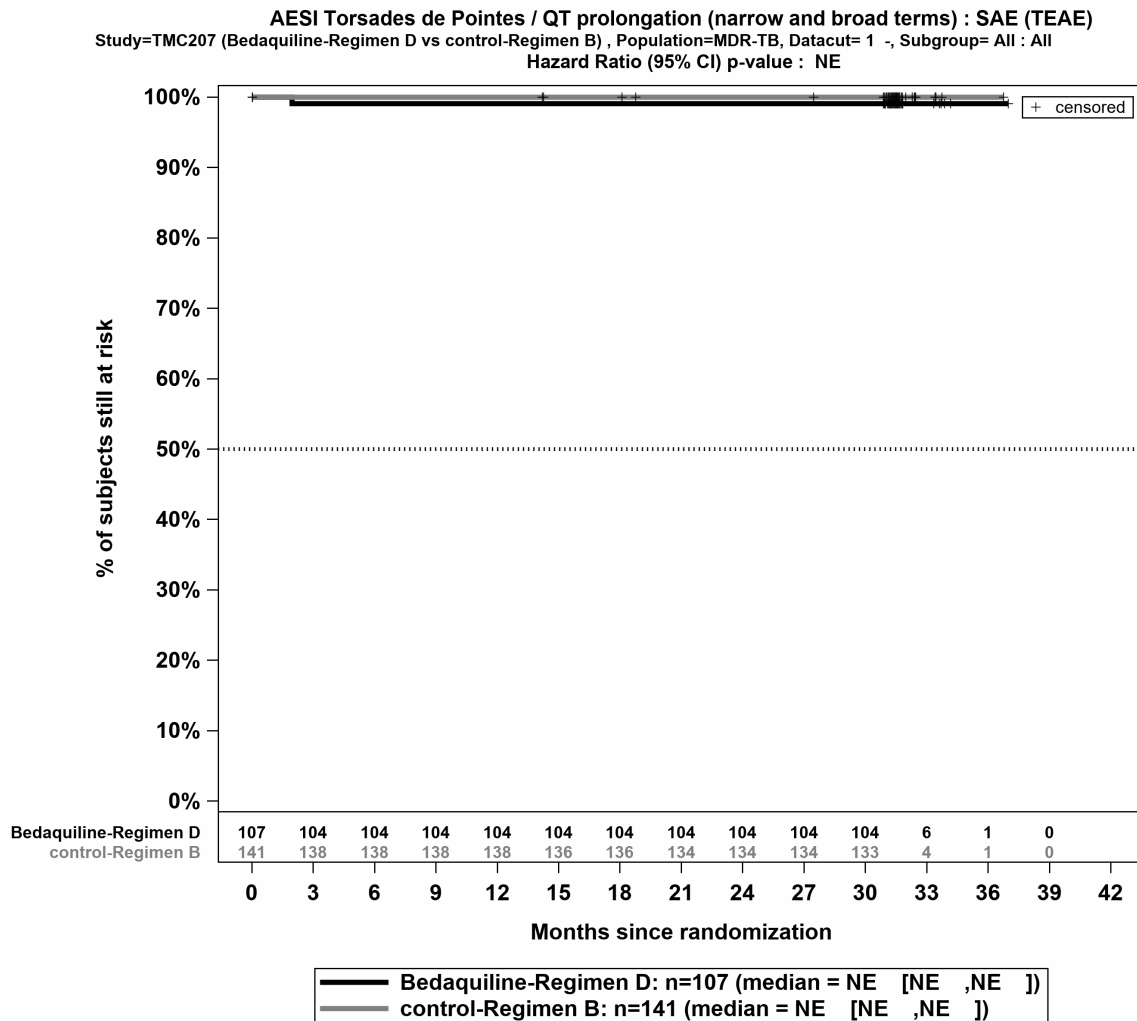
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (26,2%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (27,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,97 [0,59; 1,58]; p=0,8986).

AESI Torsades de Pointes / QT prolongation (narrow and broad terms) : Treatment-emergent any adverse events (TEAE)

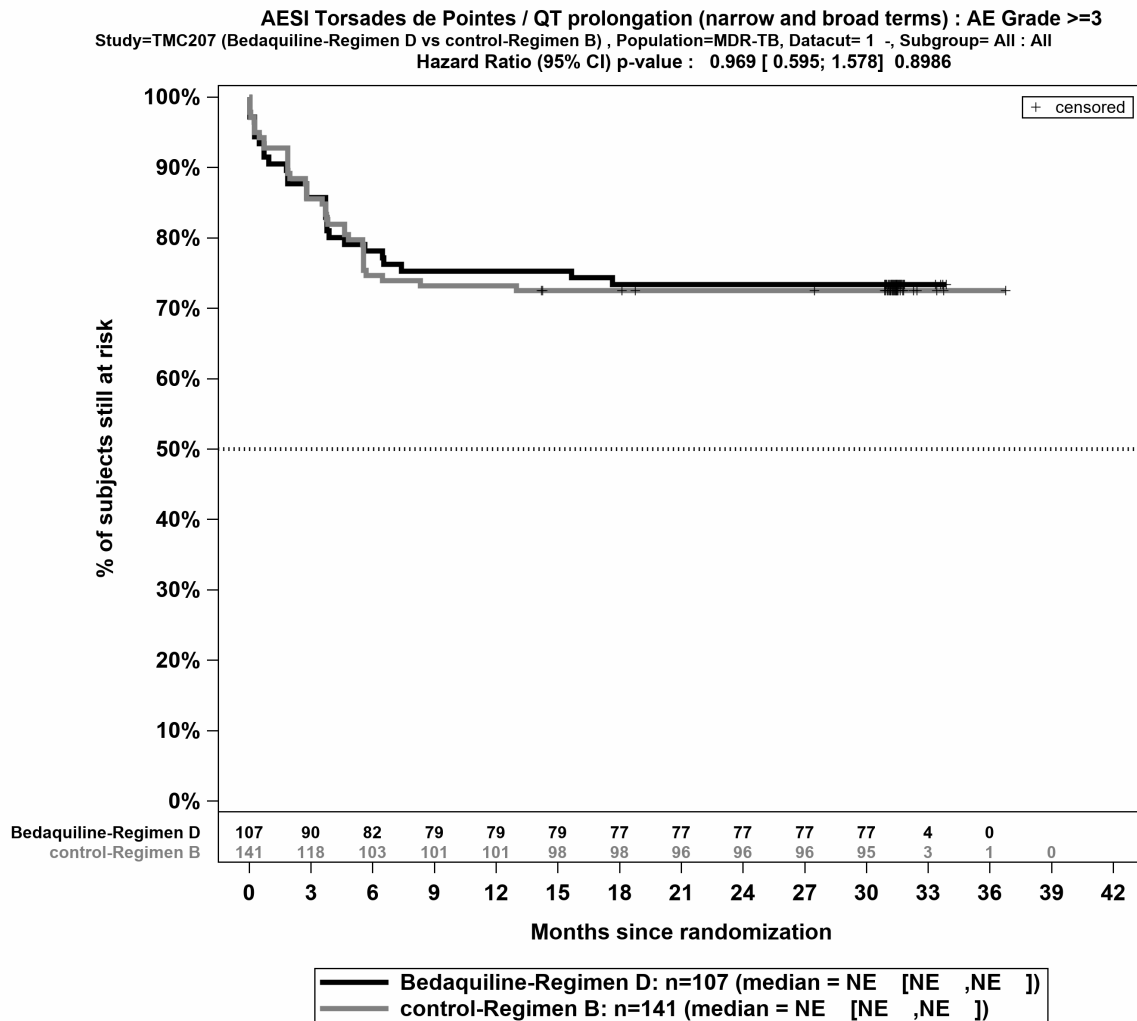
Study=TMC207 (Bedaquiline-Regimen D vs control-Regimen B) , Population=MDR-TB, Datacut= 1 -, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.980 [0.708; 1.356] 0.9027



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Torsades de Pointes / QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* von besonderem Interesse: *Torsades de Pointes / QT Verlängerung* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen

Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

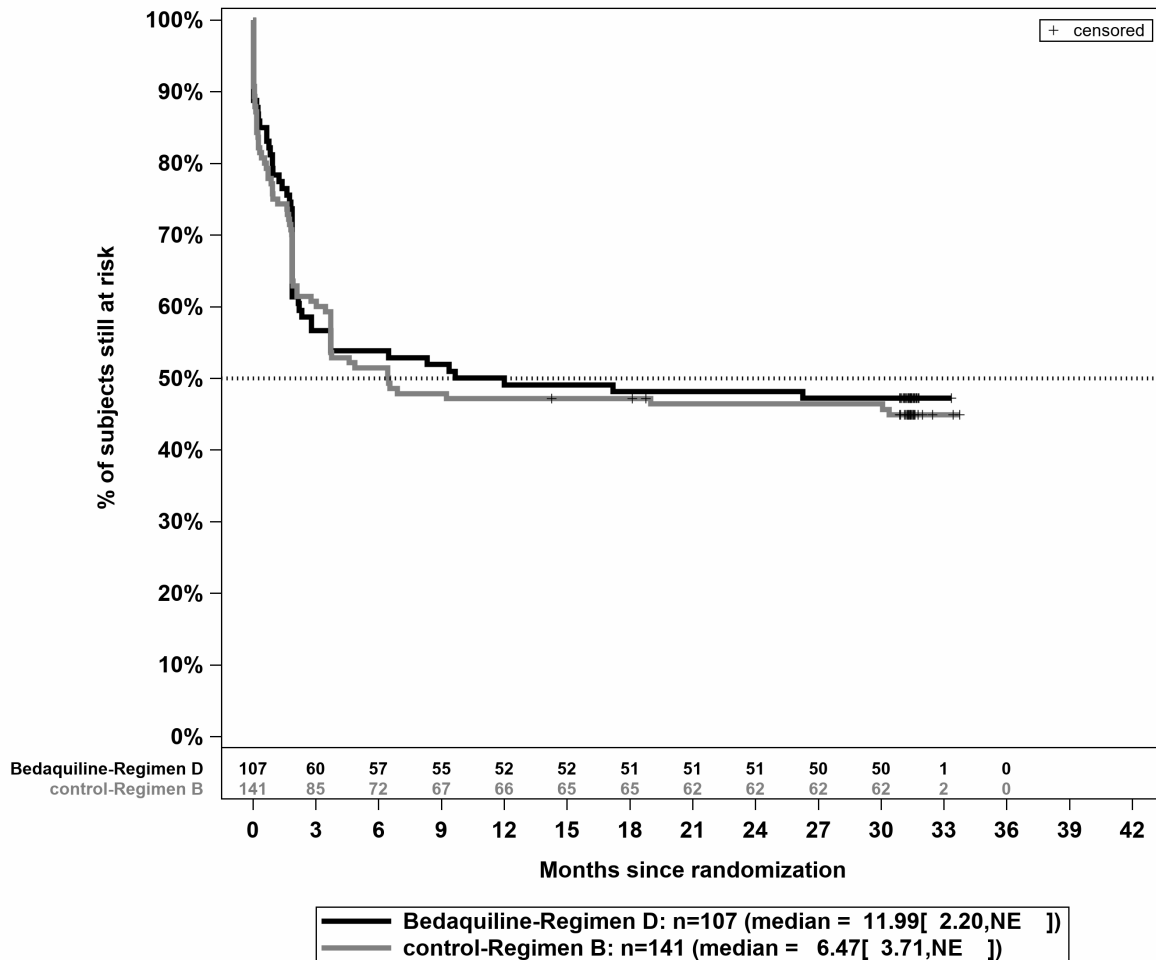
Studie	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen								
STREAM STAGE 2	56/107 (52,3%)	11,99 [2,20; NA]	77/141 (54,6%)	6,47 [3,71; NA]	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7227	0,96 [0,76; 1,21] p=0,7231	-2,30% [-14,80%; 10,30%] p=0,7222	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7189
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen								
STREAM STAGE 2	5/107 (4,7%)	NA [NA; NA]	4/141 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,44; 6,41] p=0,4447	1,65 [0,45; 5,99] p=0,4485	1,80% [-3,00%; 6,70%] p=0,4579	1,66 [0,45; 6,17] p=0,4511
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Leberstörungen								
STREAM STAGE 2	7/107 (6,5%)	NA [NA; NA]	12/141 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,29; 1,98] p=0,5645	0,77 [0,31; 1,89] p=0,5657	-2,00% [-8,50%; 4,60%] p=0,5570	0,76 [0,30; 1,94] p=0,5691
<p>a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für BehandlungsBDQ-haltige Regime (Arm D) an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p>								

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (52,3%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (54,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,99 Monate im Behandlungsarm und 6,47 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,67; 1,32]; p=0,7189).

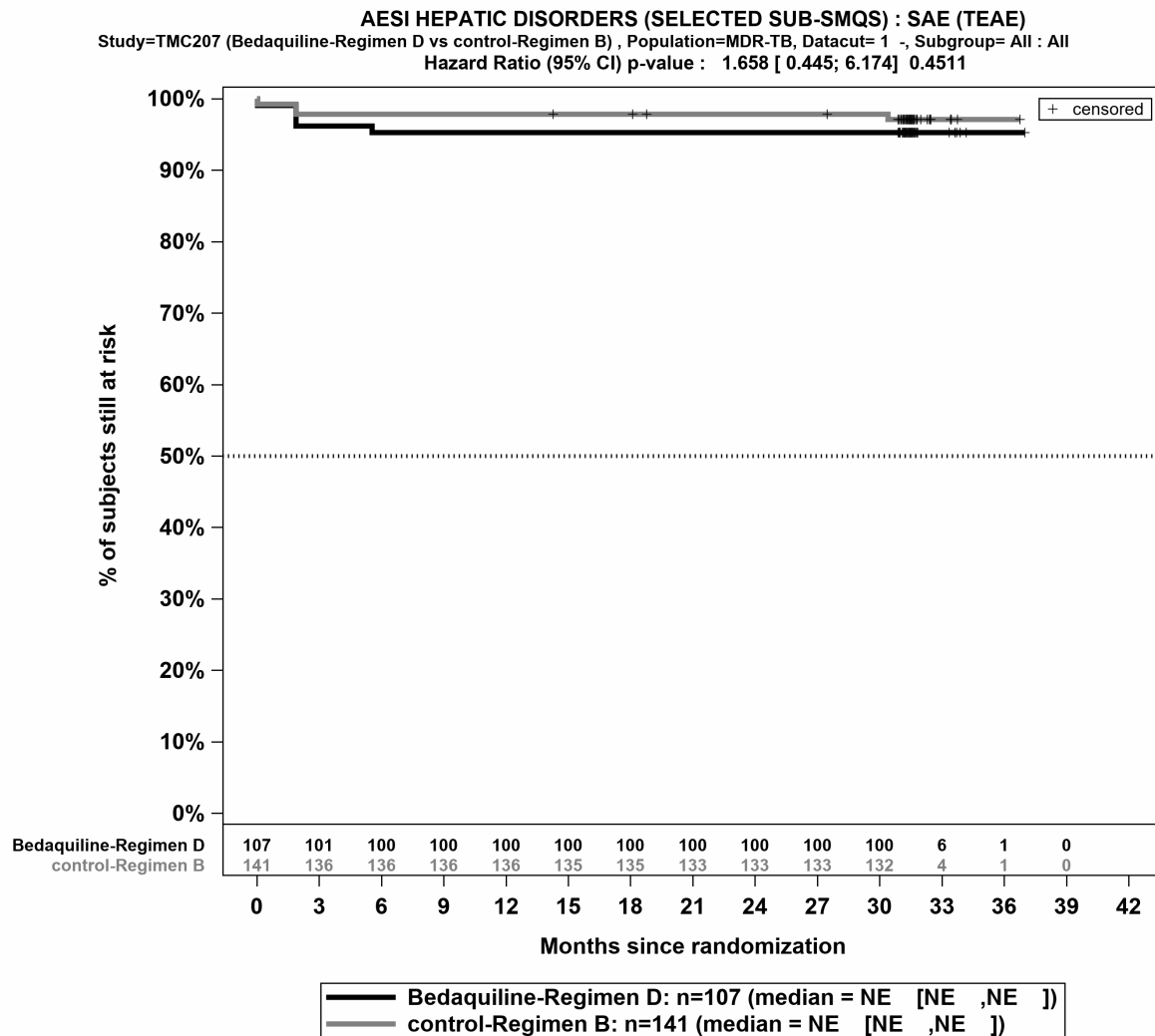
Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (2,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,66 [0,45; 6,17]; p=0,4511).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (6,5%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (8,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,30; 1,94]; p=0,5691).

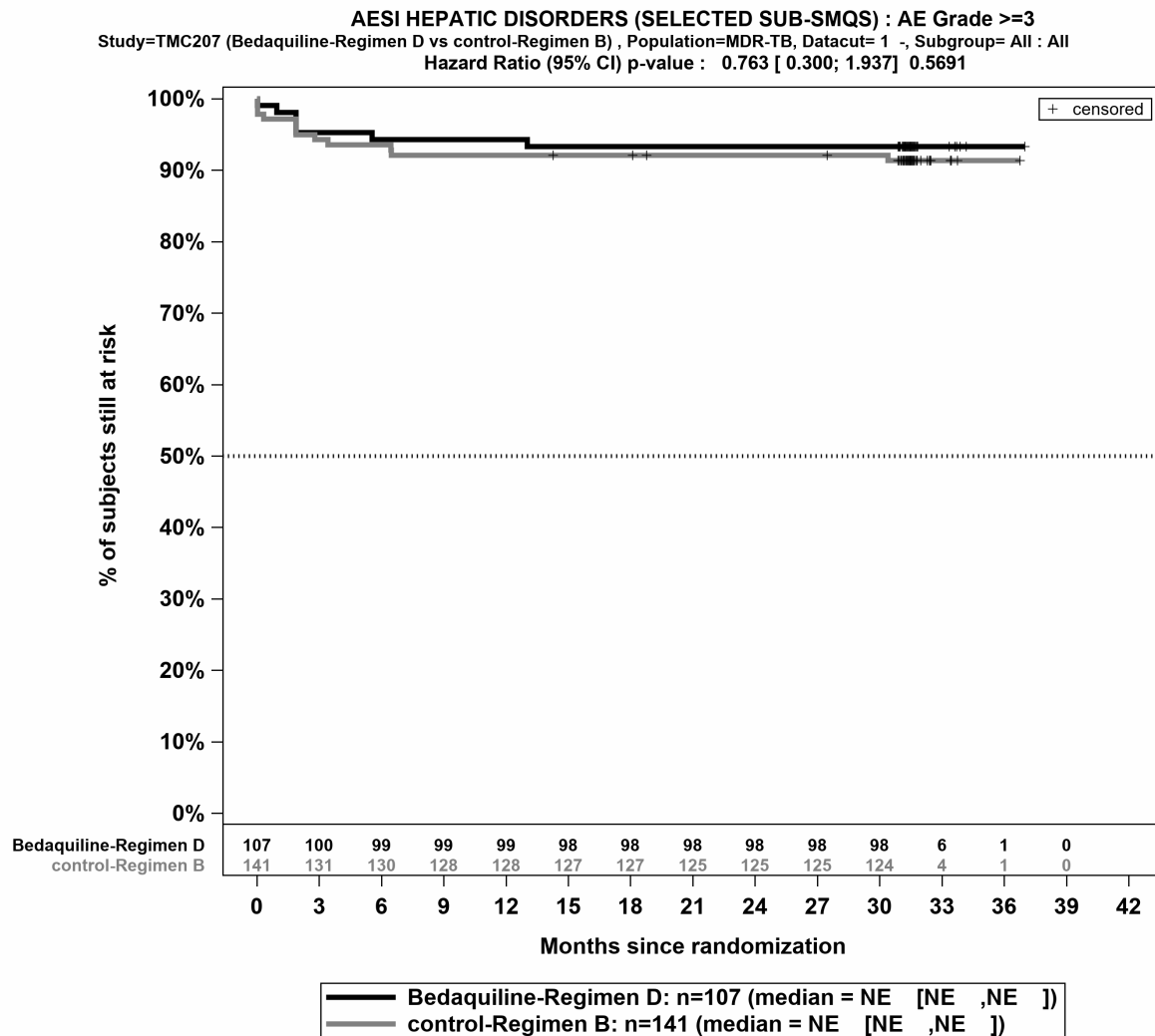
AESI HEPATIC DISORDERS (SELECTED SUB-SMQS) : Treatment-emergent any adverse events (TEAE)
 Study=TMC207 (Bedaquiline-Regimen D vs control-Regimen B) , Population=MDR-TB, Datacut= 1 -, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.939 [0.665; 1.325] 0.7189



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* von besonderem Interesse: *Leberstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT***Jegliche unerwünschten Ereignisse***

Detaildarstellung *Jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	74/107 (69,2%)	1,28 [0,46; 2,56]	123/141 (87,2%)	0,13 [0,10; 0,26]	0,33 [0,17; 0,62] p=0,0005	0,79 [0,69; 0,91] p=0,0013	-18,10% [-28,40%; -7,70%] p=0,0006	0,59 [0,44; 0,79] p=0,0004
Übelkeit	46/107 (43,0%)	23,16 [4,63; 23,16]	94/141 (66,7%)	0,72 [0,26; 2,07]	0,38 [0,22; 0,63] p=0,0002	0,65 [0,50; 0,83] p=0,0005	-23,70% [-35,90%; -11,50%] p=0,0001	0,56 [0,39; 0,80] p=0,0014
Erbrechen	33/107 (30,8%)	10,12 [10,12; NA]	88/141 (62,4%)	1,45 [0,72; 2,33]	0,27 [0,16; 0,46] p<0,0001	0,49 [0,36; 0,68] p<0,0001	-31,60% [-43,40%; -19,70%] p<0,0001	0,38 [0,26; 0,57] p<0,0001
Schmerzen Oberbauch	16/107 (15,0%)	NA [11,01; NA]	34/141 (24,1%)	27,50 [23,16; NA]	0,55 [0,29; 1,07] p=0,0755	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0820	-9,20% [-18,90%; 0,60%] p=0,0662	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3077
Dyspepsie	13/107 (12,1%)	13,77 [12,12; 22,34]	20/141 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,40; 1,77] p=0,6410	0,86 [0,45; 1,64] p=0,6413	-2,00% [-10,50%; 6,40%] p=0,6371	1,03 [0,51; 2,11] p=0,9275
Abdominalschmerz	14/107 (13,1%)	14,00 [10,94; 28,22]	14/141 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,62; 3,00] p=0,4377	1,32 [0,66; 2,65] p=0,4377	3,20% [-4,90%; 11,20%] p=0,4437	1,99 [0,91; 4,36] p=0,0847

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö	14/107 (13,1%)	19,45 [14,72; 27,17]	18/141 (12,8%)	NA [19,32; NA]	1,03 [0,49; 2,17] p=0,9411	1,02 [0,53; 1,97] p=0,9410	0,30% [-8,10%; 8,80%] p=0,9411	1,08 [0,54; 2,20] p=0,8213
Untersuchungen								
Gesamte SOC	89/107 (83,2%)	1,48 [0,95; 2,79]	115/141 (81,6%)	1,87 [0,95; 2,79]	1,12 [0,58; 2,17] p=0,7418	1,02 [0,91; 1,15] p=0,7397	1,60% [-7,90%; 11,20%] p=0,7400	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5538
Elektrokardiogramm QT verlängert	62/107 (57,9%)	5,55 [3,68; 17,64]	86/141 (61,0%)	5,55 [3,81; 9,33]	0,88 [0,53; 1,47] p=0,6285	0,95 [0,77; 1,17] p=0,6298	-3,00% [-15,40%; 9,30%] p=0,6282	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7338
Harnsäure im Blut erhöht	27/107 (25,2%)	15,90 [15,64; NA]	38/141 (27,0%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7612	0,94 [0,61; 1,43] p=0,7612	-1,70% [-12,70%; 9,30%] p=0,7600	0,96 [0,58; 1,57] p=0,8616
Alaninaminotransferase erhöht	18/107 (16,8%)	15,67 [15,67; NA]	33/141 (23,4%)	17,81 [15,67; NA]	0,66 [0,35; 1,25] p=0,2049	0,72 [0,43; 1,21] p=0,2101	-6,60% [-16,50%; 3,40%] p=0,1950	0,88 [0,49; 1,59] p=0,6733
Aspartatamino-transferase erhöht	18/107 (16,8%)	15,67 [13,77; 27,83]	23/141 (16,3%)	NA [15,67; NA]	1,04 [0,53; 2,04] p=0,9148	1,03 [0,59; 1,81] p=0,9146	0,50% [-8,80%; 9,90%] p=0,9148	1,19 [0,64; 2,23] p=0,5858
Gewicht erniedrigt	17/107 (15,9%)	21,19 [10,15; 29,47]	9/141 (6,4%)	22,11 [18,23; NA]	2,77 [1,18; 6,49] p=0,0157	2,49 [1,16; 5,37] p=0,0199	9,50% [1,50%; 17,50%] p=0,0201	3,16 [1,34; 7,42] p=0,0084
Bikarbonat im Blut erniedrigt	11/107 (10,3%)	17,48 [15,84; NA]	16/141 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,40; 2,02] p=0,7897	0,91 [0,44; 1,87] p=0,7896	-1,10% [-8,80%; 6,70%] p=0,7880	1,11 [0,50; 2,45] p=0,7930
Leberenzym erhöht	4/107 (3,7%)	17,45 [NA; NA]	11/141 (7,8%)	NA [22,11; NA]	0,46 [0,14; 1,48] p=0,1846	0,48 [0,16; 1,46] p=0,1965	-4,10% [-9,80%; 1,60%] p=0,1625	0,62 [0,19; 2,01] p=0,4214

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Amylase erhöht	10/107 (9,3%)	13,93 [13,83; 22,08]	14/141 (9,9%)	NA [16,26; NA]	0,94 [0,40; 2,20] p=0,8780	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8778	-0,60% [-8,00%; 6,80%] p=0,8772	1,44 [0,61; 3,39] p=0,4011
Lipase erhöht	8/107 (7,5%)	13,83 [8,31; NA]	13/141 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6260	0,81 [0,35; 1,89] p=0,6265	-1,70% [-8,60%; 5,20%] p=0,6206	1,22 [0,47; 3,14] p=0,6800
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	12/107 (11,2%)	11,99 [9,17; NA]	11/141 (7,8%)	NA [15,74; NA]	1,49 [0,63; 3,53] p=0,3597	1,44 [0,66; 3,13] p=0,3609	3,40% [-4,00%; 10,90%] p=0,3685	2,31 [0,97; 5,53] p=0,0591
Kreatinin im Blut erhöht	8/107 (7,5%)	17,51 [15,41; NA]	12/141 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,34; 2,21] p=0,7675	0,88 [0,37; 2,07] p=0,7675	-1,00% [-7,80%; 5,80%] p=0,7652	1,17 [0,46; 2,96] p=0,7399
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	74/107 (69,2%)	2,07 [1,54; 4,14]	71/141 (50,4%)	11,34 [6,08; 15,41]	2,21 [1,31; 3,74] p=0,0030	1,37 [1,12; 1,69] p=0,0027	18,80% [6,80%; 30,80%] p=0,0022	1,82 [1,31; 2,53] p=0,0004
Arthralgie	60/107 (56,1%)	4,40 [2,33; 15,97]	50/141 (35,5%)	NA [13,77; NA]	2,32 [1,39; 3,89] p=0,0012	1,58 [1,20; 2,09] p=0,0013	20,60% [8,30%; 32,90%] p=0,0010	2,04 [1,40; 3,00] p=0,0002
Schmerz in einer Extremität	14/107 (13,1%)	15,51 [9,82; 17,18]	12/141 (8,5%)	26,68 [24,57; NA]	1,62 [0,72; 3,66] p=0,2452	1,54 [0,74; 3,19] p=0,2475	4,60% [-3,30%; 12,50%] p=0,2551	3,29 [1,35; 8,01] p=0,0086
Myalgie	12/107 (11,2%)	23,92 [17,81; 23,92]	8/141 (5,7%)	NA [19,02; NA]	2,10 [0,83; 5,34] p=0,1132	1,98 [0,84; 4,66] p=0,1198	5,50% [-1,60%; 12,60%] p=0,1258	2,64 [1,05; 6,62] p=0,0382
Rückenschmerzen	13/107 (12,1%)	27,24 [NA; NA]	14/141 (9,9%)	26,68 [18,10; NA]	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5790	1,22 [0,60; 2,49] p=0,5784	2,20% [-5,70%; 10,10%] p=0,5825	2,16 [0,95; 4,89] p=0,0651

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13/107 (12,1%)	18,04 [10,81; 27,83]	1/141 (0,7%)	NA [NA; NA]	19,36 [2,49; 150,50] p=0,0001	17,13 [2,28; 128,93] p=0,0058	11,40% [5,10%; 17,80%] p=0,0004	24,41 [3,09; 192,66] p=0,0024
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	55/107 (51,4%)	9,23 [4,07; 13,77]	59/141 (41,8%)	NA [7,39; NA]	1,47 [0,89; 2,44] p=0,1355	1,23 [0,94; 1,61] p=0,1324	9,60% [-2,90%; 22,00%] p=0,1336	1,33 [0,92; 1,92] p=0,1316
Appetit vermindert	26/107 (24,3%)	13,83 [10,09; 22,08]	26/141 (18,4%)	NA [19,29; NA]	1,42 [0,77; 2,62] p=0,2625	1,32 [0,81; 2,13] p=0,2619	5,90% [-4,50%; 16,20%] p=0,2669	1,63 [0,93; 2,86] p=0,0878
Hyperurikämie	26/107 (24,3%)	NA [14,78; NA]	21/141 (14,9%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,97; 3,48] p=0,0618	1,63 [0,97; 2,74] p=0,0636	9,40% [-0,60%; 19,40%] p=0,0660	1,73 [0,97; 3,08] p=0,0621
Hypokaliämie	3/107 (2,8%)	19,38 [9,23; NA]	10/141 (7,1%)	NA [16,69; NA]	0,38 [0,10; 1,41] p=0,1342	0,40 [0,11; 1,40] p=0,1506	-4,30% [-9,60%; 1,00%] p=0,1105	0,48 [0,13; 1,80] p=0,2777
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	62/107 (57,9%)	6,21 [3,52; 10,15]	61/141 (43,3%)	11,99 [10,94; NA]	1,81 [1,09; 3,00] p=0,0223	1,34 [1,04; 1,72] p=0,0212	14,70% [2,30%; 27,10%] p=0,0206	1,79 [1,24; 2,57] p=0,0017
Pruritus	26/107 (24,3%)	16,99 [16,99; 24,61]	34/141 (24,1%)	NA [17,41; NA]	1,01 [0,56; 1,82] p=0,9731	1,01 [0,65; 1,57] p=0,9730	0,20% [-10,60%; 11,00%] p=0,9730	1,20 [0,71; 2,04] p=0,4937
Ausschlag	14/107 (13,1%)	12,06 [9,23; NA]	12/141 (8,5%)	NA [17,05; NA]	1,62 [0,72; 3,66] p=0,2452	1,54 [0,74; 3,19] p=0,2475	4,60% [-3,30%; 12,50%] p=0,2551	3,02 [1,24; 7,36] p=0,0151

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Trockene Haut	15/107 (14,0%)	NA [9,23; NA]	11/141 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,85; 4,39] p=0,1142	1,80 [0,86; 3,75] p=0,1187	6,20% [-1,70%; 14,10%] p=0,1243	2,57 [1,10; 5,98] p=0,0290
Hautverfärbung	20/107 (18,7%)	11,07 [11,07; NA]	7/141 (5,0%)	NA [NA; NA]	4,40 [1,79; 10,85] p=0,0006	3,77 [1,65; 8,58] p=0,0016	13,70% [5,50%; 21,90%] p=0,0010	6,55 [2,46; 17,41] p=0,0002
Haut-hyperpigmentierung	12/107 (11,2%)	13,83 [10,15; NA]	8/141 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,10 [0,83; 5,34] p=0,1132	1,98 [0,84; 4,66] p=0,1198	5,50% [-1,60%; 12,60%] p=0,1258	3,74 [1,38; 10,14] p=0,0096
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	55/107 (51,4%)	9,10 [7,82; 10,09]	64/141 (45,4%)	15,54 [11,86; 18,89]	1,27 [0,77; 2,11] p=0,3489	1,13 [0,88; 1,47] p=0,3453	6,00% [-6,50%; 18,60%] p=0,3473	1,64 [1,12; 2,38] p=0,0103
Nasopharyngitis	14/107 (13,1%)	13,44 [9,10; 29,14]	13/141 (9,2%)	28,09 [15,57; NA]	1,48 [0,67; 3,30] p=0,3342	1,42 [0,70; 2,89] p=0,3352	3,90% [-4,10%; 11,80%] p=0,3424	3,88 [1,70; 8,88] p=0,0013
Harnwegsinfektion	5/107 (4,7%)	11,30 [11,30; 18,50]	10/141 (7,1%)	NA [27,01; NA]	0,64 [0,21; 1,94] p=0,4295	0,66 [0,23; 1,87] p=0,4333	-2,40% [-8,20%; 3,40%] p=0,4157	1,13 [0,35; 3,67] p=0,8378
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	55/107 (51,4%)	7,62 [3,71; 16,95]	67/141 (47,5%)	14,59 [11,47; 24,38]	1,17 [0,71; 1,93] p=0,5453	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5428	3,90% [-8,70%; 16,40%] p=0,5443	1,59 [1,09; 2,32] p=0,0163
Fieber	28/107 (26,2%)	13,67 [10,84; 21,45]	23/141 (16,3%)	20,89 [16,95; NA]	1,82 [0,98; 3,38] p=0,0577	1,60 [0,98; 2,62] p=0,0592	9,90% [-0,50%; 20,20%] p=0,0613	2,34 [1,32; 4,17] p=0,0038

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Brustkorbschmerz	27/107 (25,2%)	11,50 [10,22; 21,42]	21/141 (14,9%)	22,05 [14,59; NA]	1,93 [1,02; 3,65] p=0,0416	1,69 [1,01; 2,83] p=0,0435	10,30% [0,20%; 20,50%] p=0,0451	2,54 [1,40; 4,62] p=0,0021
Asthenie	10/107 (9,3%)	15,70 [10,22; 22,67]	14/141 (9,9%)	24,80 [23,33; NA]	0,94 [0,40; 2,20] p=0,8780	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8778	-0,60% [-8,00%; 6,80%] p=0,8772	2,25 [0,87; 5,82] p=0,0951
Ermüdung	7/107 (6,5%)	24,21 [NA; NA]	13/141 (9,2%)	26,68 [18,99; NA]	0,69 [0,27; 1,79] p=0,4440	0,71 [0,29; 1,72] p=0,4467	-2,70% [-9,40%; 4,00%] p=0,4327	1,04 [0,40; 2,73] p=0,9361
Unwohlsein	6/107 (5,6%)	NA [NA; NA]	15/141 (10,6%)	NA [19,29; NA]	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1596	0,53 [0,21; 1,31] p=0,1691	-5,00% [-11,70%; 1,70%] p=0,1412	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2579
Schmerz	7/107 (6,5%)	21,32 [11,14; 21,91]	10/141 (7,1%)	NA [19,29; NA]	0,92 [0,34; 2,49] p=0,8654	0,92 [0,36; 2,34] p=0,8653	-0,60% [-6,90%; 5,80%] p=0,8645	1,94 [0,68; 5,54] p=0,2171
Schmerzen an der Injektionsstelle	13/107 (12,1%)	NA [NA; NA]	13/141 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,60; 3,07] p=0,4566	1,32 [0,64; 2,73] p=0,4566	2,90% [-4,90%; 10,70%] p=0,4627	1,36 [0,63; 2,94] p=0,4314
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	61/107 (57,0%)	7,72 [4,57; 9,40]	56/141 (39,7%)	13,54 [12,03; 22,44]	2,01 [1,21; 3,35] p=0,0070	1,44 [1,10; 1,86] p=0,0068	17,30% [4,90%; 29,70%] p=0,0062	2,18 [1,49; 3,19] p<0,0001
Husten	38/107 (35,5%)	9,30 [9,00; 12,06]	28/141 (19,9%)	22,05 [16,30; NA]	2,22 [1,25; 3,94] p=0,0058	1,79 [1,18; 2,72] p=0,0065	15,70% [4,40%; 26,90%] p=0,0062	2,81 [1,68; 4,69] p<0,0001
Dyspnoe	20/107 (18,7%)	25,63 [10,09; 25,63]	27/141 (19,1%)	28,48 [13,34; NA]	0,97 [0,51; 1,84] p=0,9276	0,98 [0,58; 1,64] p=0,9275	-0,50% [-10,30%; 9,40%] p=0,9274	1,37 [0,74; 2,52] p=0,3129

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Husten mit Auswurf	21/107 (19,6%)	10,58 [9,04; NA]	18/141 (12,8%)	26,84 [19,84; NA]	1,67 [0,84; 3,32] p=0,1424	1,54 [0,86; 2,74] p=0,1442	6,90% [-2,50%; 16,20%] p=0,1494	3,54 [1,67; 7,53] p=0,0010
Hämoptoe	13/107 (12,1%)	16,33 [15,57; 24,71]	9/141 (6,4%)	NA [17,25; NA]	2,03 [0,83; 4,94] p=0,1144	1,90 [0,84; 4,29] p=0,1202	5,80% [-1,60%; 13,20%] p=0,1261	2,78 [1,16; 6,70] p=0,0226
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	49/107 (45,8%)	12,26 [6,01; 14,00]	78/141 (55,3%)	9,20 [3,02; 16,95]	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1380	0,83 [0,64; 1,07] p=0,1448	-9,50% [-22,00%; 3,00%] p=0,1356	0,87 [0,60; 1,25] p=0,4400
Schwindelgefühl	25/107 (23,4%)	17,18 [8,31; 17,18]	35/141 (24,8%)	NA [16,56; NA]	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7910	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7909	-1,50% [-12,20%; 9,30%] p=0,7900	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8553
Kopfschmerz	24/107 (22,4%)	14,00 [9,23; 20,96]	40/141 (28,4%)	20,11 [16,95; 28,12]	0,73 [0,41; 1,31] p=0,2908	0,79 [0,51; 1,23] p=0,2946	-5,90% [-16,80%; 4,90%] p=0,2836	1,01 [0,59; 1,72] p=0,9671
Schlechte Schlafqualität	8/107 (7,5%)	NA [NA; NA]	16/141 (11,3%)	NA [18,10; NA]	0,63 [0,26; 1,53] p=0,3081	0,66 [0,29; 1,48] p=0,3131	-3,90% [-11,10%; 3,40%] p=0,2939	0,76 [0,32; 1,80] p=0,5271
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	28/107 (26,2%)	17,77 [9,23; 24,97]	35/141 (24,8%)	NA [18,99; NA]	1,07 [0,60; 1,91] p=0,8099	1,05 [0,69; 1,62] p=0,8093	1,30% [-9,60%; 12,30%] p=0,8099	1,27 [0,76; 2,13] p=0,3575
Palpitationen	8/107 (7,5%)	NA [9,23; NA]	13/141 (9,2%)	NA [18,99; NA]	0,80 [0,32; 1,99] p=0,6260	0,81 [0,35; 1,89] p=0,6265	-1,70% [-8,60%; 5,20%] p=0,6206	0,99 [0,40; 2,46] p=0,9830

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	47/107 (43,9%)	9,66 [8,31; 19,19]	61/141 (43,3%)	30,06 [9,23; 30,39]	1,03 [0,62; 1,71] p=0,9171	1,01 [0,76; 1,35] p=0,9169	0,70% [-11,80%; 13,10%] p=0,9170	1,13 [0,76; 1,66] p=0,5521
Taubheit	24/107 (22,4%)	17,64 [9,23; 17,64]	29/141 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7236	1,09 [0,68; 1,76] p=0,7228	1,90% [-8,50%; 12,20%] p=0,7241	1,41 [0,80; 2,48] p=0,2313
Einseitige Taubheit	10/107 (9,3%)	11,99 [11,99; NA]	14/141 (9,9%)	30,39 [NA; NA]	0,94 [0,40; 2,20] p=0,8780	0,94 [0,43; 2,04] p=0,8778	-0,60% [-8,00%; 6,80%] p=0,8772	1,11 [0,48; 2,56] p=0,8086
Tinnitus	15/107 (14,0%)	19,19 [9,66; 26,25]	25/141 (17,7%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,38; 1,52] p=0,4321	0,79 [0,44; 1,43] p=0,4342	-3,70% [-12,80%; 5,40%] p=0,4246	0,82 [0,43; 1,58] p=0,5608
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	32/107 (29,9%)	13,83 [10,15; 17,54]	32/141 (22,7%)	NA [15,67; NA]	1,45 [0,82; 2,57] p=0,1995	1,32 [0,86; 2,01] p=0,1986	7,20% [-3,90%; 18,30%] p=0,2026	1,57 [0,95; 2,58] p=0,0764
Proteinurie	18/107 (16,8%)	15,67 [10,15; 17,54]	20/141 (14,2%)	NA [22,11; NA]	1,22 [0,61; 2,45] p=0,5686	1,19 [0,66; 2,13] p=0,5677	2,60% [-6,50%; 11,80%] p=0,5713	1,67 [0,85; 3,27] p=0,1376
Hämaturie	14/107 (13,1%)	13,83 [10,25; 22,11]	13/141 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,67; 3,30] p=0,3342	1,42 [0,70; 2,89] p=0,3352	3,90% [-4,10%; 11,80%] p=0,3424	1,84 [0,84; 4,05] p=0,1287
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	17/107 (15,9%)	15,51 [13,47; 27,50]	30/141 (21,3%)	NA [16,26; NA]	0,70 [0,36; 1,35] p=0,2845	0,75 [0,43; 1,28] p=0,2885	-5,40% [-15,10%; 4,30%] p=0,2750	0,82 [0,45; 1,50] p=0,5241

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schlaflosigkeit	9/107 (8,4%)	NA [NA; NA]	15/141 (10,6%)	NA [15,47; NA]	0,77 [0,32; 1,84] p=0,5576	0,79 [0,36; 1,74] p=0,5587	-2,20% [-9,50%; 5,10%] p=0,5509	0,88 [0,38; 2,03] p=0,7565
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	14/107 (13,1%)	10,22 [9,23; NA]	14/141 (9,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,62; 3,00] p=0,4377	1,32 [0,66; 2,65] p=0,4377	3,20% [-4,90%; 11,20%] p=0,4437	3,20 [1,29; 7,94] p=0,0122
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	30/107 (28,0%)	10,94 [9,30; 23,62]	14/141 (9,9%)	NA [NA; NA]	3,53 [1,76; 7,08] p=0,0002	2,82 [1,58; 5,06] p=0,0005	18,10% [8,30%; 27,90%] p=0,0003	3,87 [1,98; 7,54] p<0,0001
Anämie	19/107 (17,8%)	23,62 [NA; NA]	10/141 (7,1%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,26; 6,37] p=0,0098	2,50 [1,22; 5,16] p=0,0129	10,70% [2,30%; 19,10%] p=0,0127	2,92 [1,34; 6,36] p=0,0072
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	15/107 (14,0%)	14,39 [12,06; 26,41]	24/141 (17,0%)	30,36 [NA; NA]	0,80 [0,39; 1,60] p=0,5209	0,82 [0,46; 1,49] p=0,5220	-3,00% [-12,00%; 6,00%] p=0,5151	0,97 [0,50; 1,88] p=0,9254
Hepatitis toxisch	6/107 (5,6%)	NA [NA; NA]	16/141 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,17; 1,23] p=0,1161	0,49 [0,20; 1,22] p=0,1264	-5,70% [-12,60%; 1,10%] p=0,0986	0,53 [0,21; 1,38] p=0,1958
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	9/107 (8,4%)	22,11 [13,40; 28,81]	13/141 (9,2%)	26,68 [19,58; NA]	0,90 [0,37; 2,20] p=0,8248	0,91 [0,41; 2,06] p=0,8246	-0,80% [-7,90%; 6,30%] p=0,8234	1,46 [0,61; 3,51] p=0,3962

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

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	12/107 (11,2%)	16,46 [10,61; 17,51]	11/141 (7,8%)	NA [24,41; NA]	1,49 [0,63; 3,53] p=0,3597	1,44 [0,66; 3,13] p=0,3609	3,40% [-4,00%; 10,90%] p=0,3685	2,40 [0,97; 5,90] p=0,0573
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	11/107 (10,3%)	22,08 [9,23; 22,37]	12/141 (8,5%)	NA [18,86; NA]	1,23 [0,52; 2,91] p=0,6349	1,21 [0,56; 2,63] p=0,6344	1,80% [-5,60%; 9,10%] p=0,6379	1,60 [0,68; 3,75] p=0,2802

a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für BehandlungsBDQ-haltige Regime (Arm D) an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus.

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse: SOC und PT Ebene* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (OR=2,77 [1,18; 6,49]; p=0,0157, RR=2,49 [1,16; 5,37]; p=0,0199). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Gewicht erniedrigt* (HR=3,16 [1,34; 7,42]; p=0,0084).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,33 [0,17; 0,62]; p=0,0005, RR=0,79 [0,69; 0,91]; p=0,0013), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=0,59 [0,44; 0,79]; p=0,0004). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Übelkeit* (OR=0,38 [0,22; 0,63]; p=0,0002, RR=0,65 [0,50; 0,83]; p=0,0005), *Erbrechen* (OR=0,27 [0,16; 0,46]; p<0,0001, RR=0,49 [0,36; 0,68]; p<0,0001). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Übelkeit* (HR=0,56 [0,39; 0,80]; p=0,0014), *Erbrechen* (HR=0,38 [0,26; 0,57]; p<0,0001).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,21 [1,31; 3,74]; p=0,0030, RR=1,37 [1,12; 1,69]; p=0,0027), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,82 [1,31; 2,53]; p=0,0004). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Arthralgie* (OR=2,32 [1,39; 3,89]; p=0,0012, RR=1,58 [1,20; 2,09]; p=0,0013), *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* (OR=19,36 [2,49; 150,50]; p=0,0001, RR=17,13 [2,28; 128,93]; p=0,0058). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Arthralgie* (HR=2,04 [1,40; 3,00]; p=0,0002), *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* (HR=24,41 [3,09; 192,66]; p=0,0024), *Schmerz in einer Extremität* (HR=3,29 [1,35; 8,01]; p=0,0086), *Myalgie* (HR=2,64 [1,05; 6,62]; p=0,0382).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,81 [1,09; 3,00]; p=0,0223, RR=1,34 [1,04; 1,72]; p=0,0212), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=1,79 [1,24; 2,57]; p=0,0017). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Hautverfärbung* (OR=4,40 [1,79; 10,85]; p=0,0006, RR=3,77 [1,65; 8,58]; p=0,0016). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Hautverfärbung* (HR=6,55 [2,46; 17,41]; p=0,0002), *Trockene Haut* (HR=2,57 [1,10; 5,98]; p=0,0290), *Ausschlag* (HR=3,02 [1,24; 7,36]; p=0,0151), *Hauthyperpigmentierung* (HR=3,74 [1,38; 10,14]; p=0,0096).

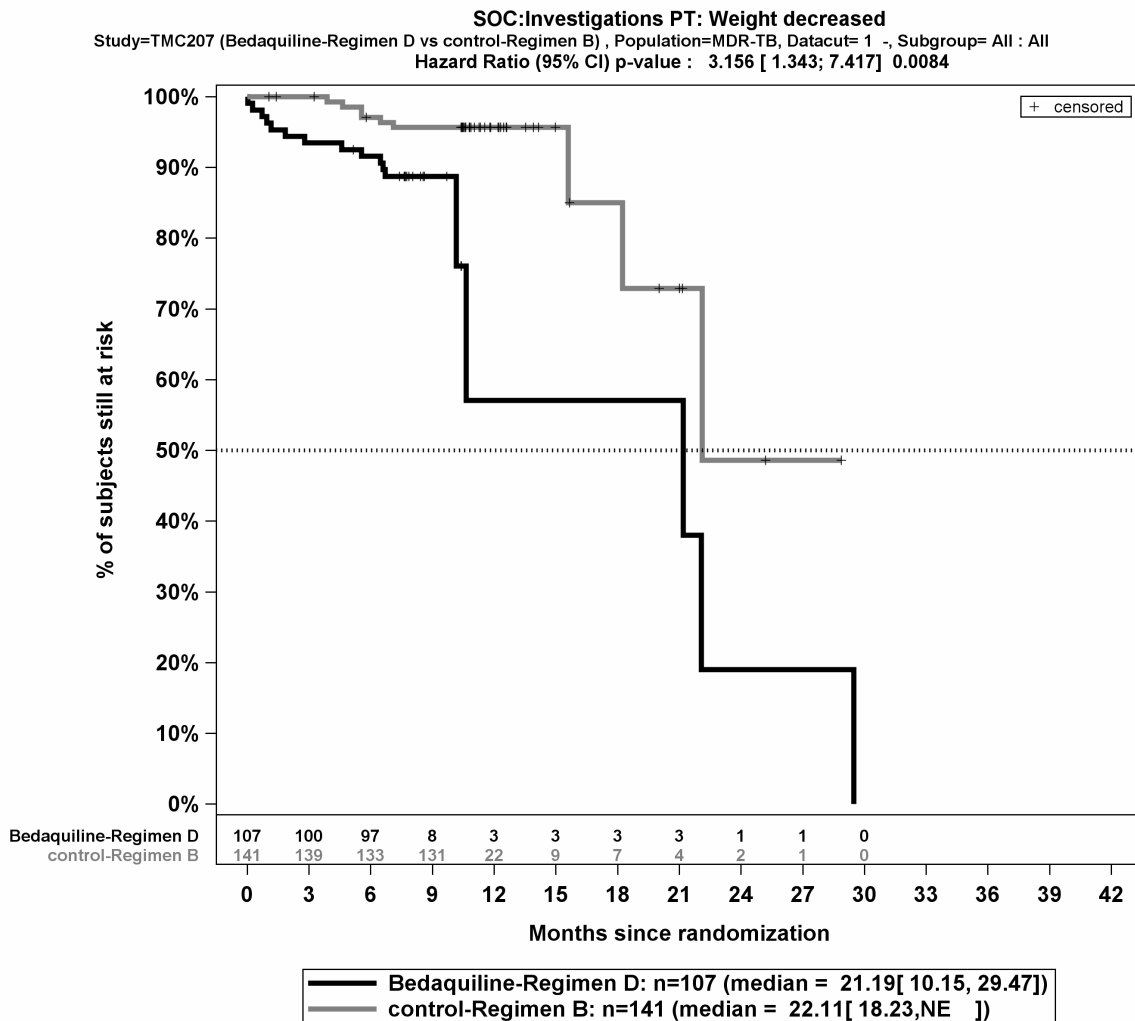
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,01 [1,21; 3,35]; p=0,0070, RR=1,44 [1,10; 1,86]; p=0,0068), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,18 [1,49; 3,19]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Husten* (OR=2,22 [1,25; 3,94]; p=0,0058, RR=1,79 [1,18; 2,72]; p=0,0065). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Husten* (HR=2,81 [1,68; 4,69]; p<0,0001), *Husten mit Auswurf* (HR=3,54 [1,67; 7,53]; p=0,0010), *Hämoptoe* (HR=2,78 [1,16; 6,70]; p=0,0226).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR=1,59 [1,09; 2,32]; p=0,0163). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Brustkorbschmerz* (OR=1,93 [1,02; 3,65]; p=0,0416, RR=1,69 [1,01; 2,83]; p=0,0435). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Brustkorbschmerz* (HR=2,54 [1,40; 4,62]; p=0,0021), *Fieber* (HR=2,34 [1,32; 4,17]; p=0,0038).

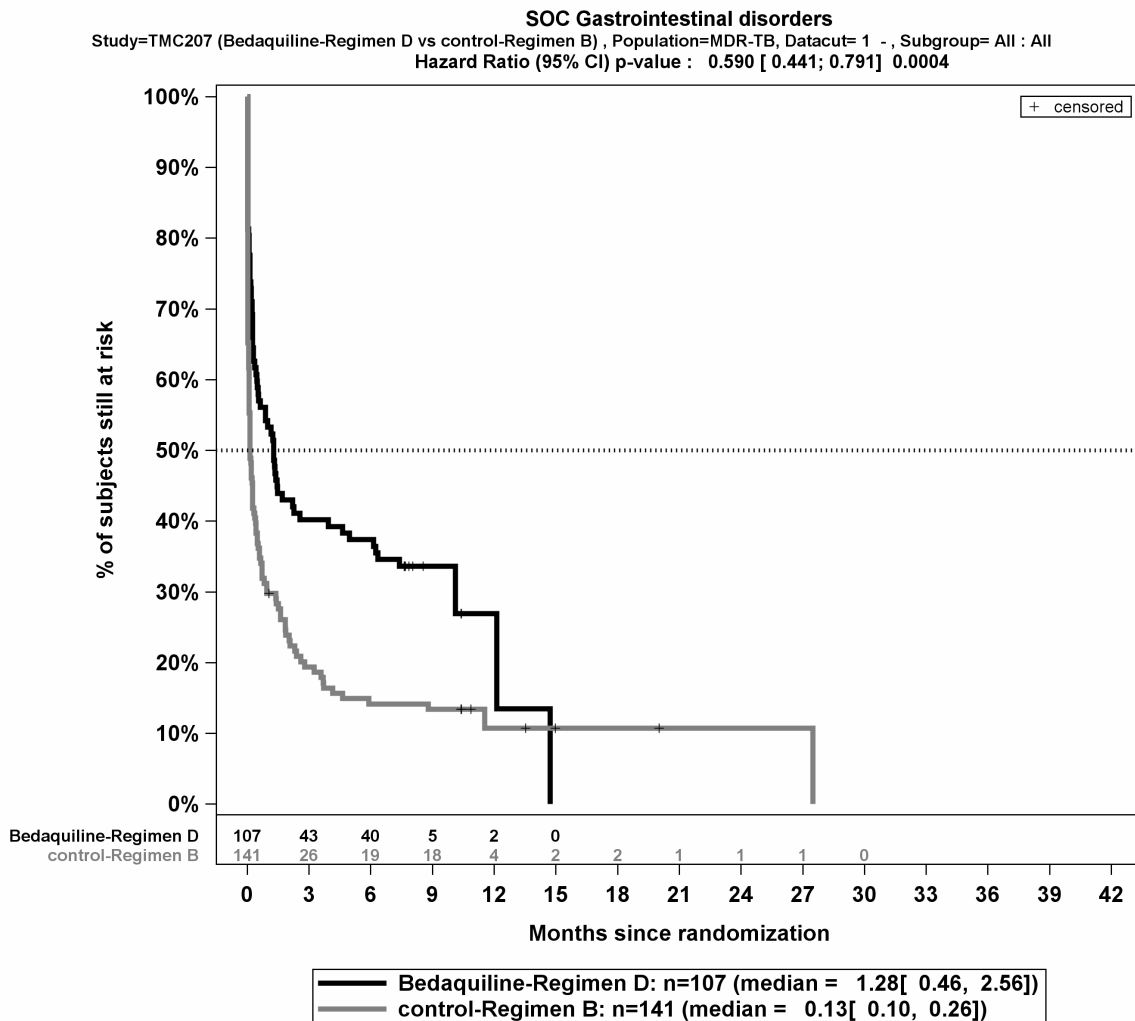
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,53 [1,76; 7,08]; p=0,0002, RR=2,82 [1,58; 5,06]; p=0,0005), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=3,87 [1,98; 7,54]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Anämie* (OR=2,83 [1,26; 6,37]; p=0,0098, RR=2,50 [1,22; 5,16]; p=0,0129). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=2,92 [1,34; 6,36]; p=0,0072).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR=1,64 [1,12; 2,38]; p=0,0103). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Nasopharyngitis* (HR=3,88 [1,70; 8,88]; p=0,0013).

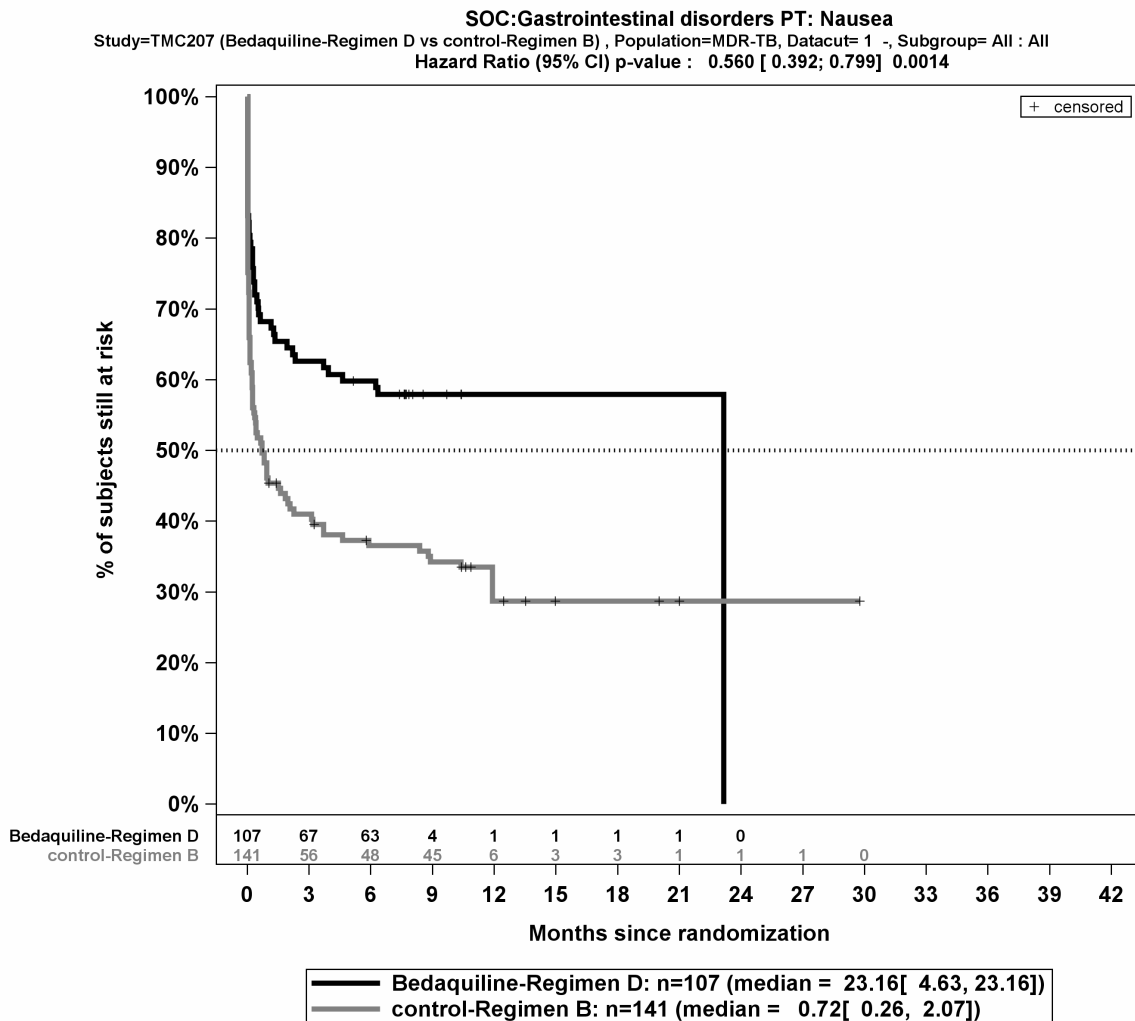
Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 3,20 [1,29; 7,94]; p=0,0122.



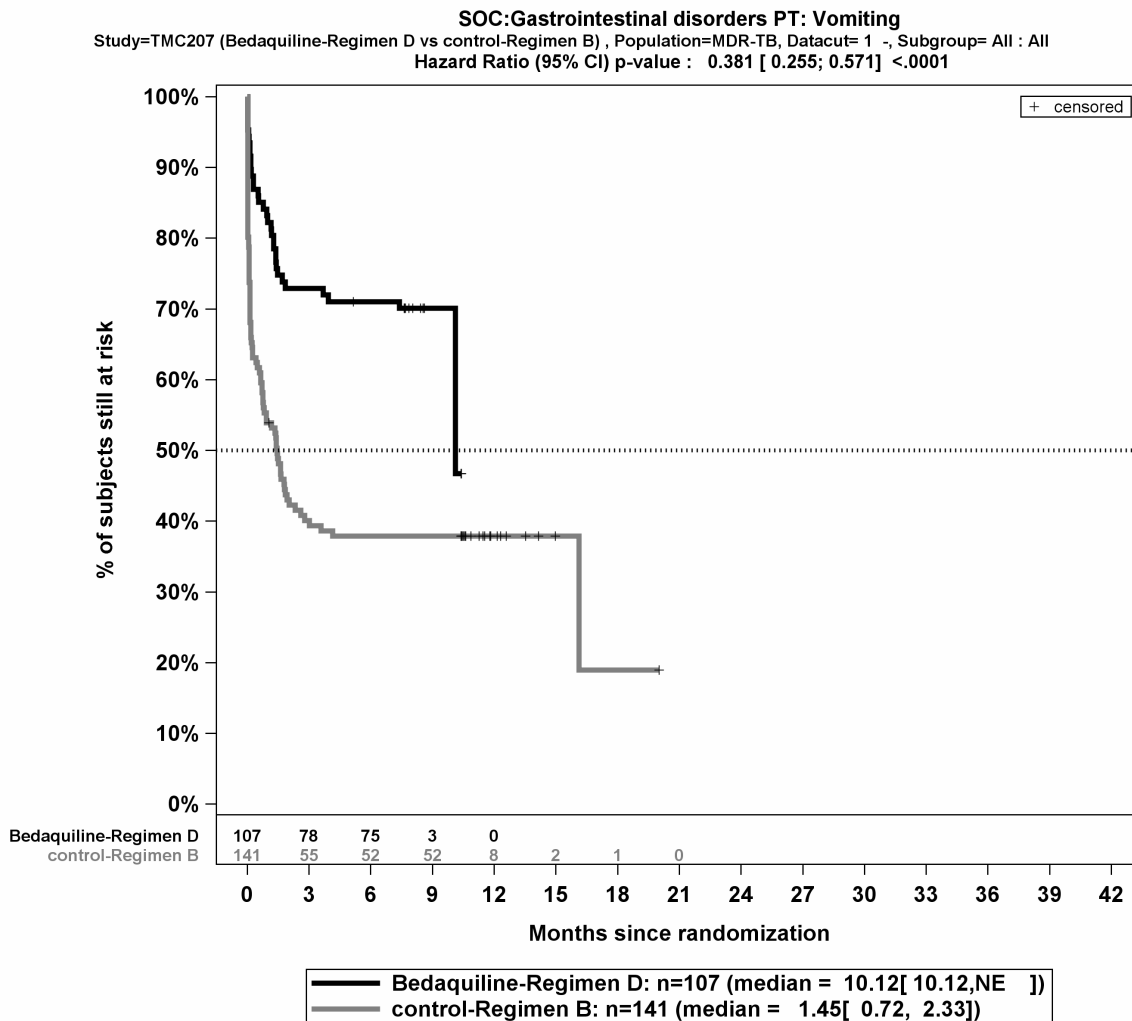
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gewicht erniedrigt* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



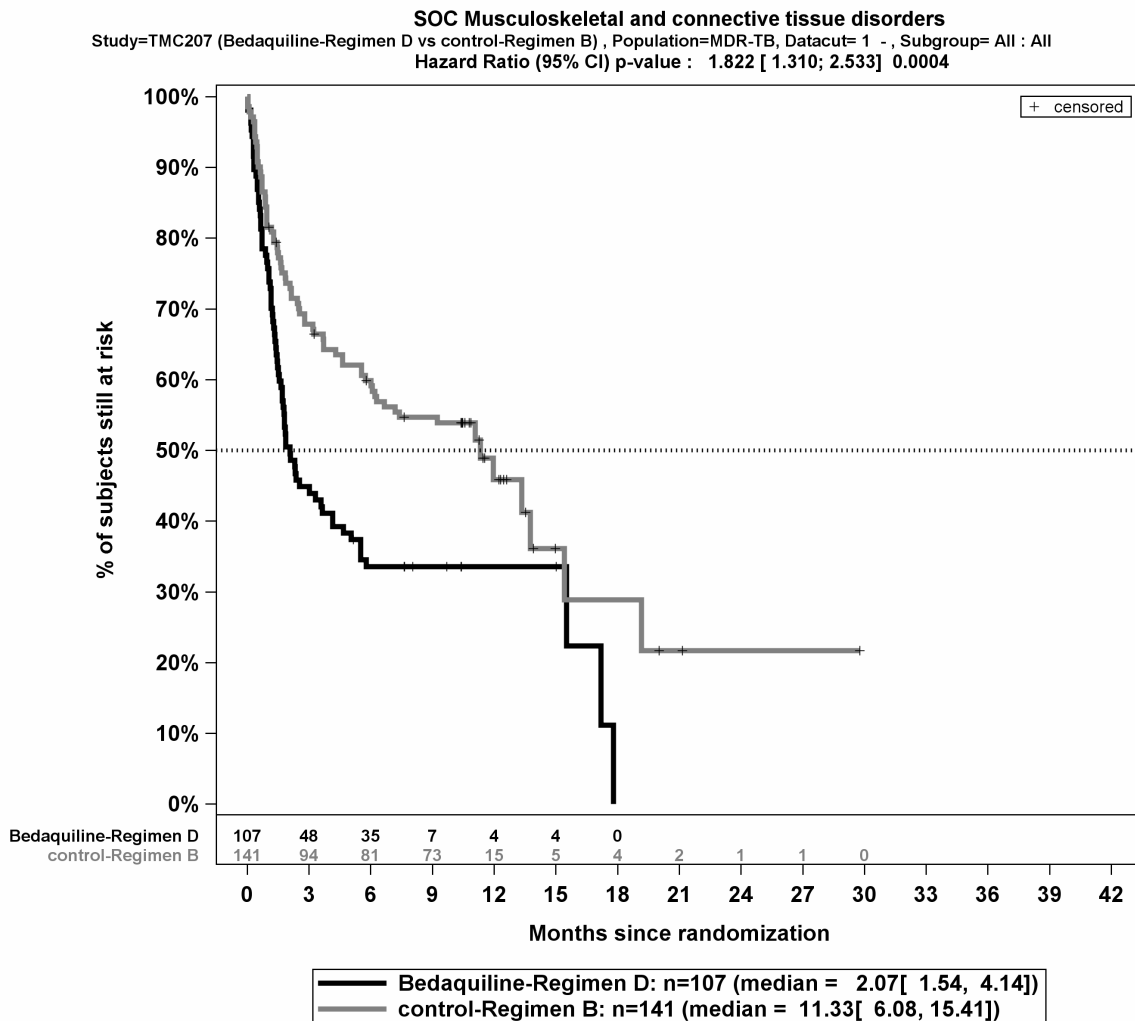
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



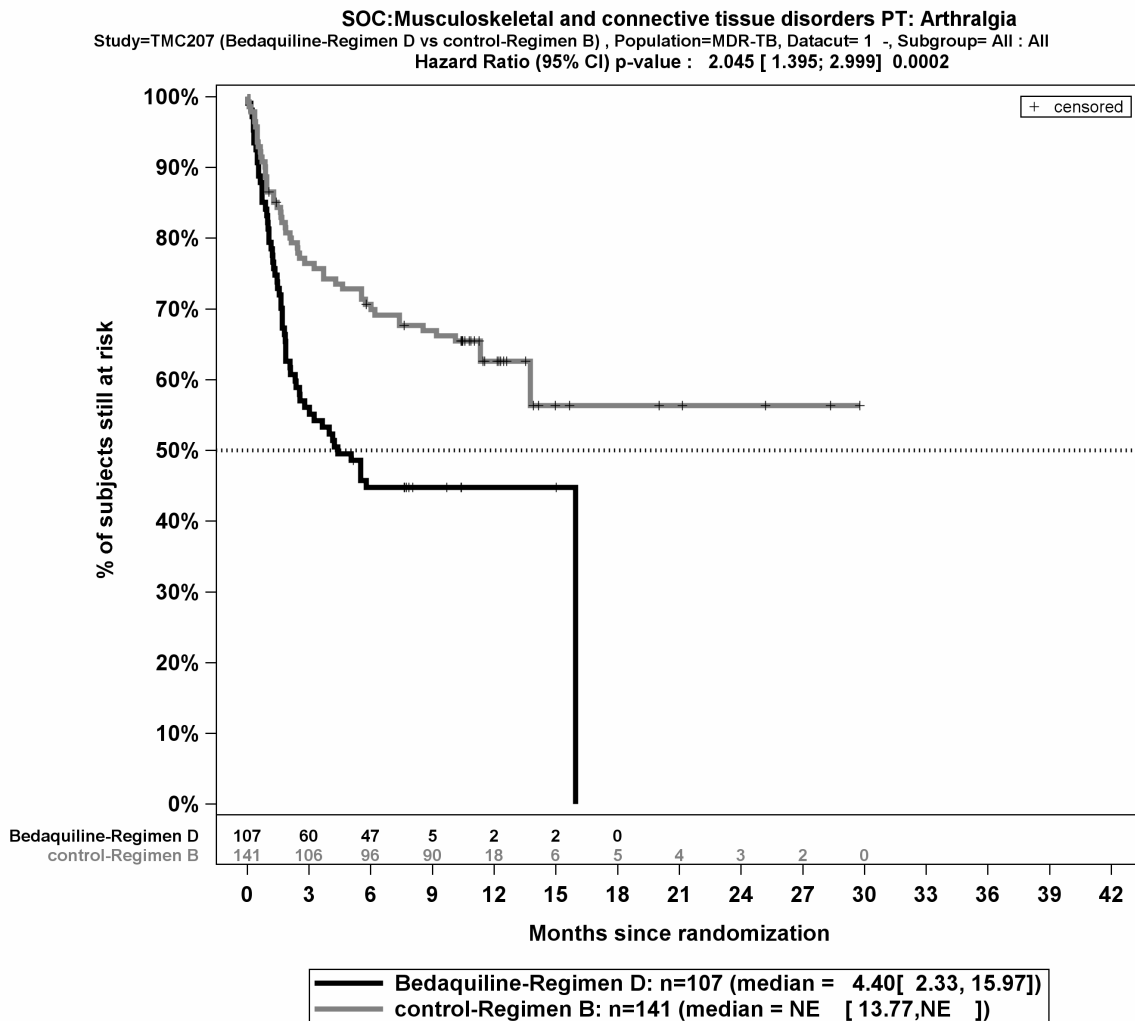
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Übelkeit* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



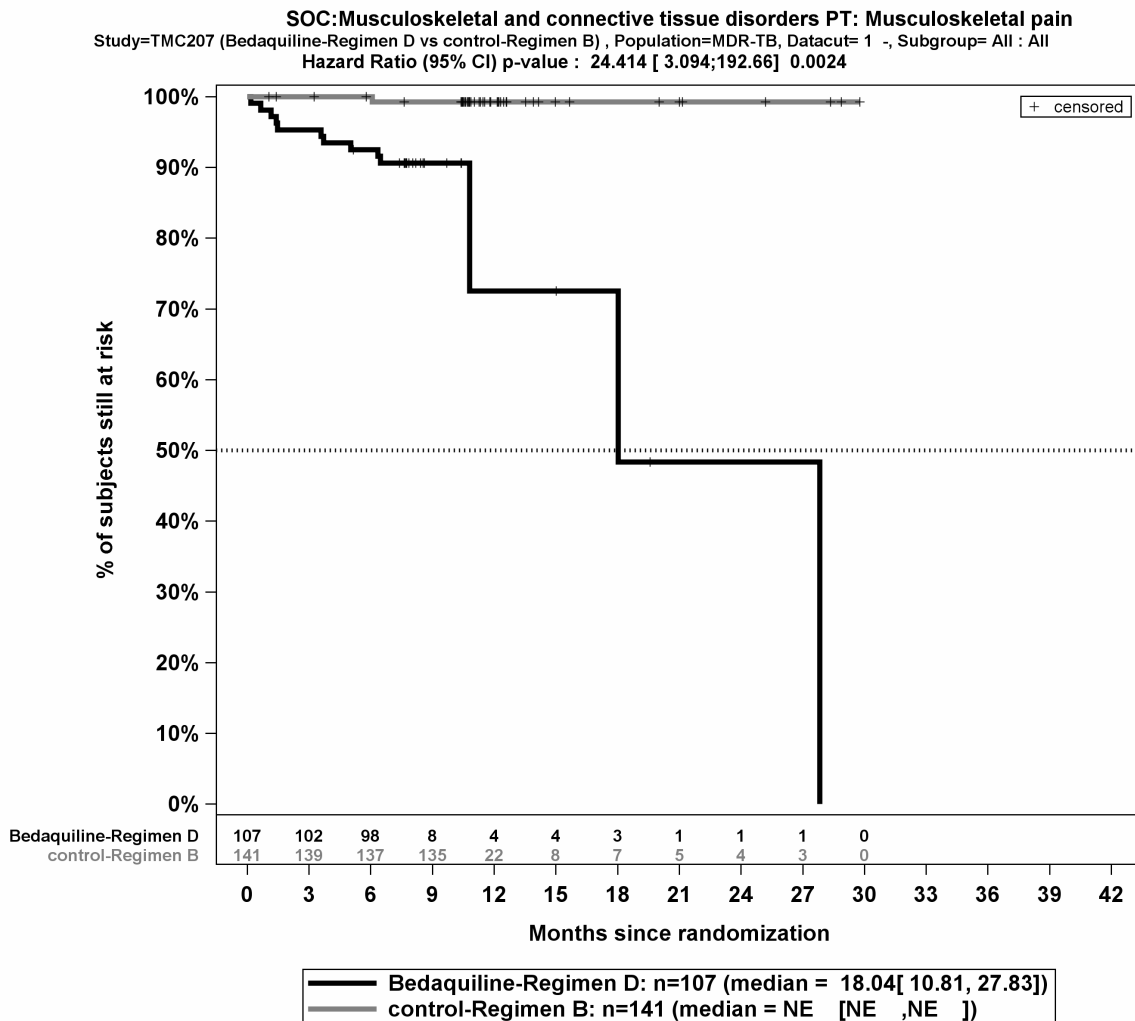
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Erbrechen* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



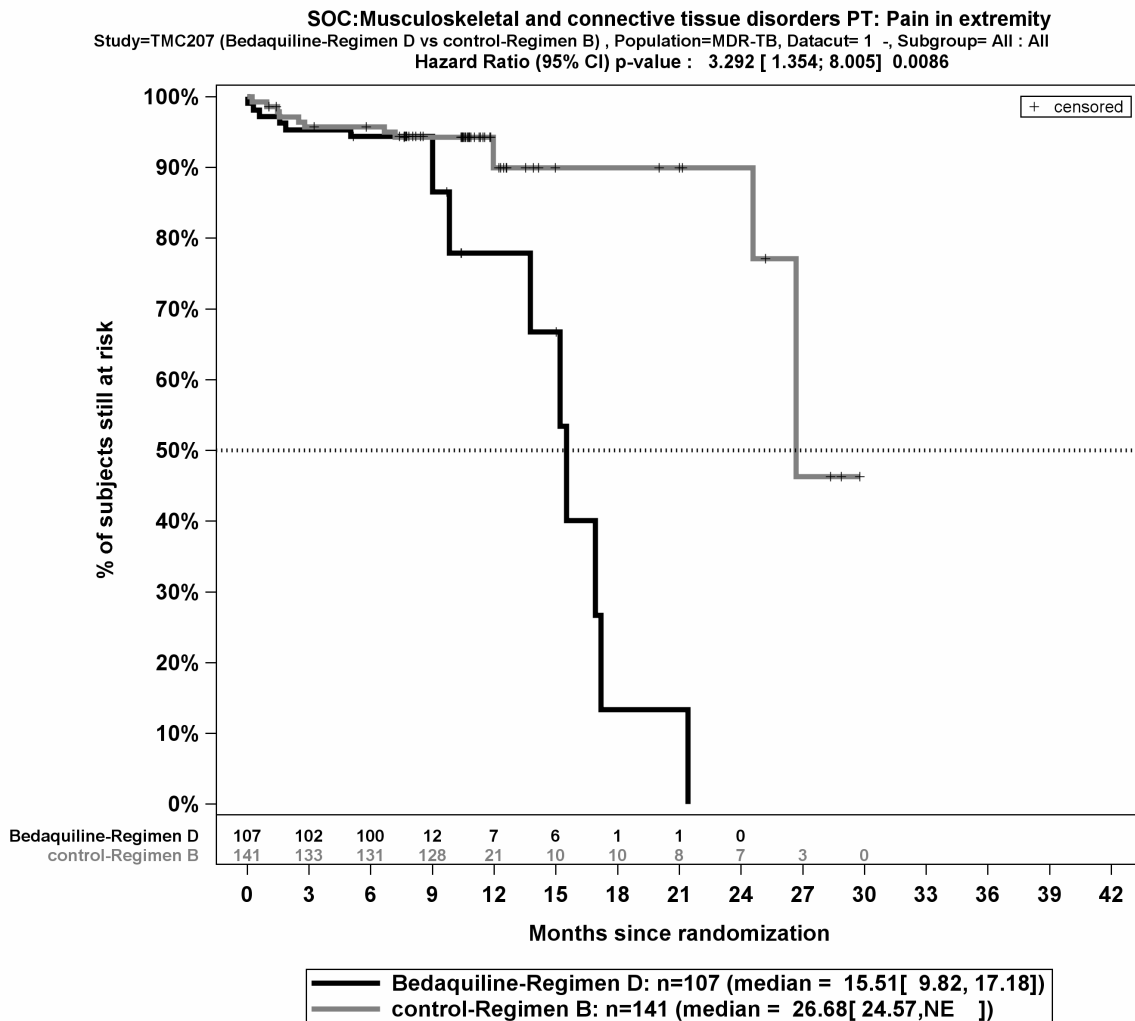
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



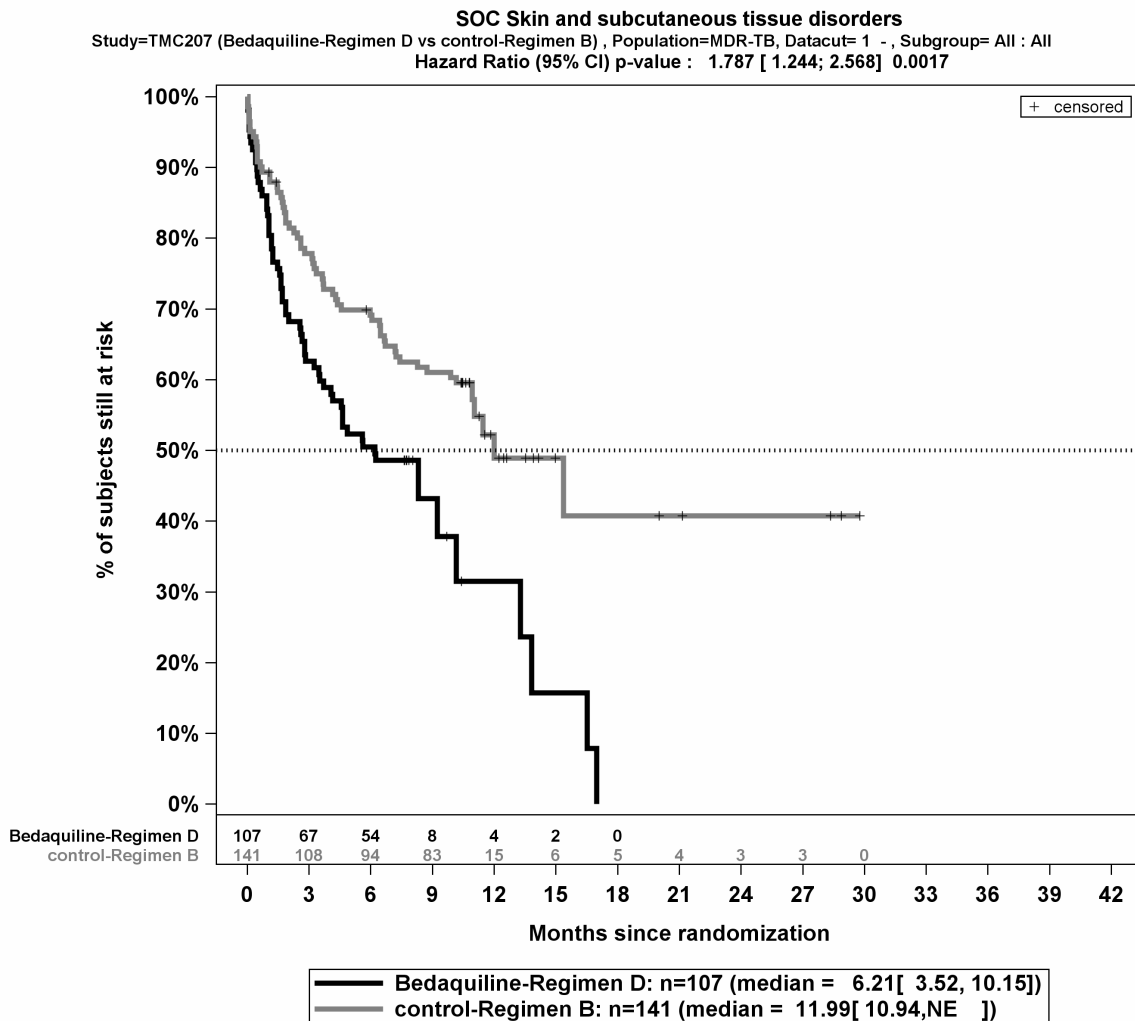
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Arthralgie* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



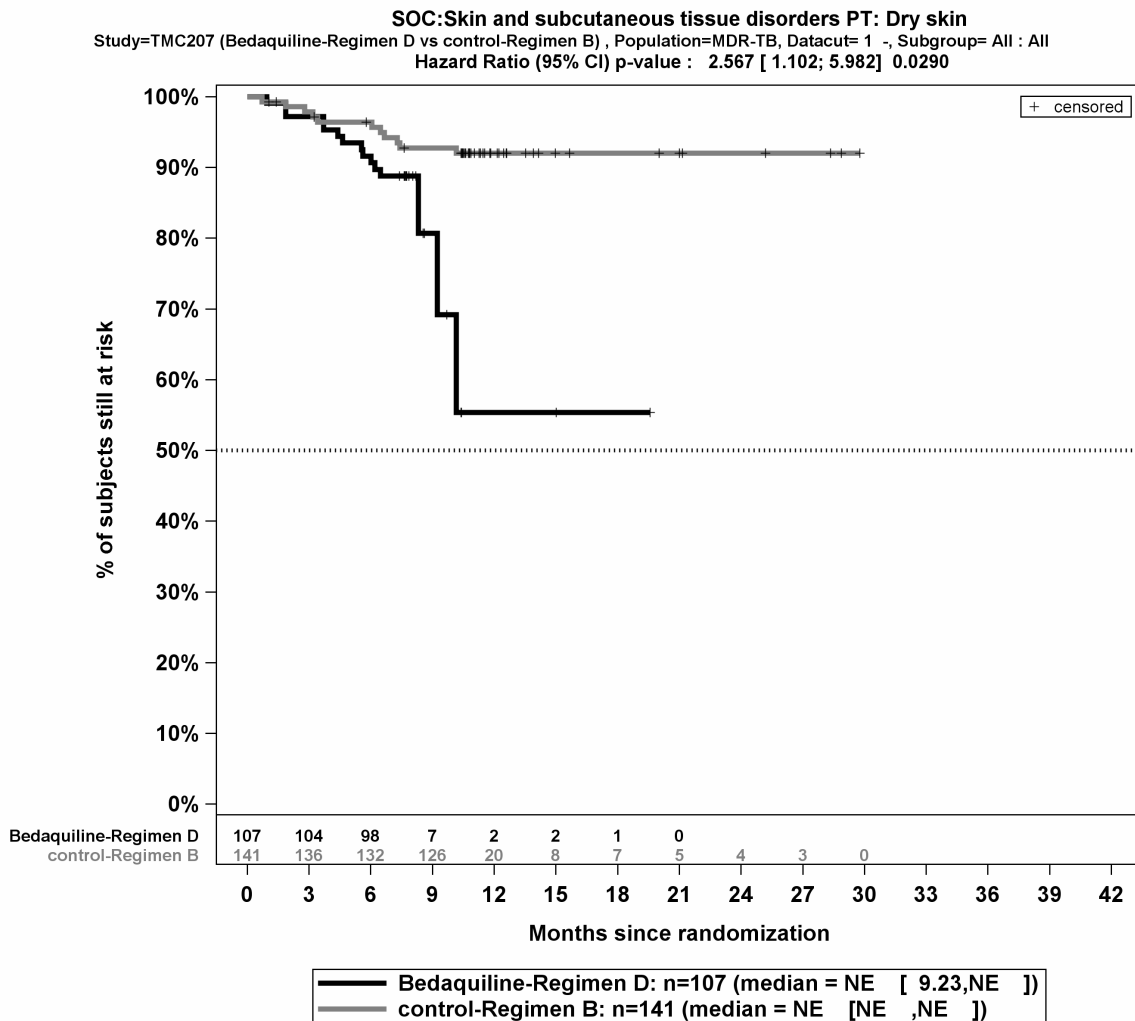
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche unerwünschten Ereignisse für die PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems in der SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



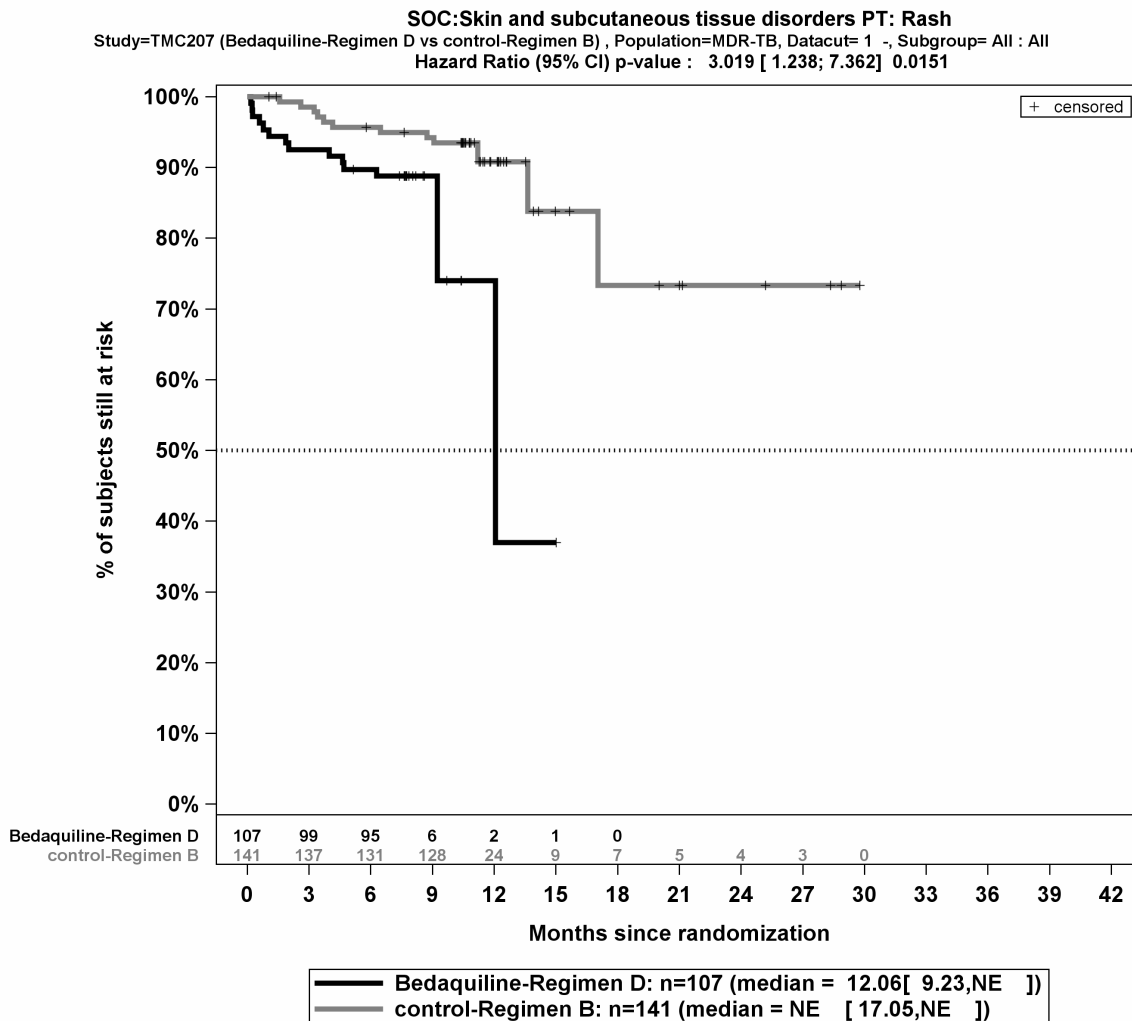
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche unerwünschten Ereignisse für die PT: Schmerz in einer Extremität in der SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



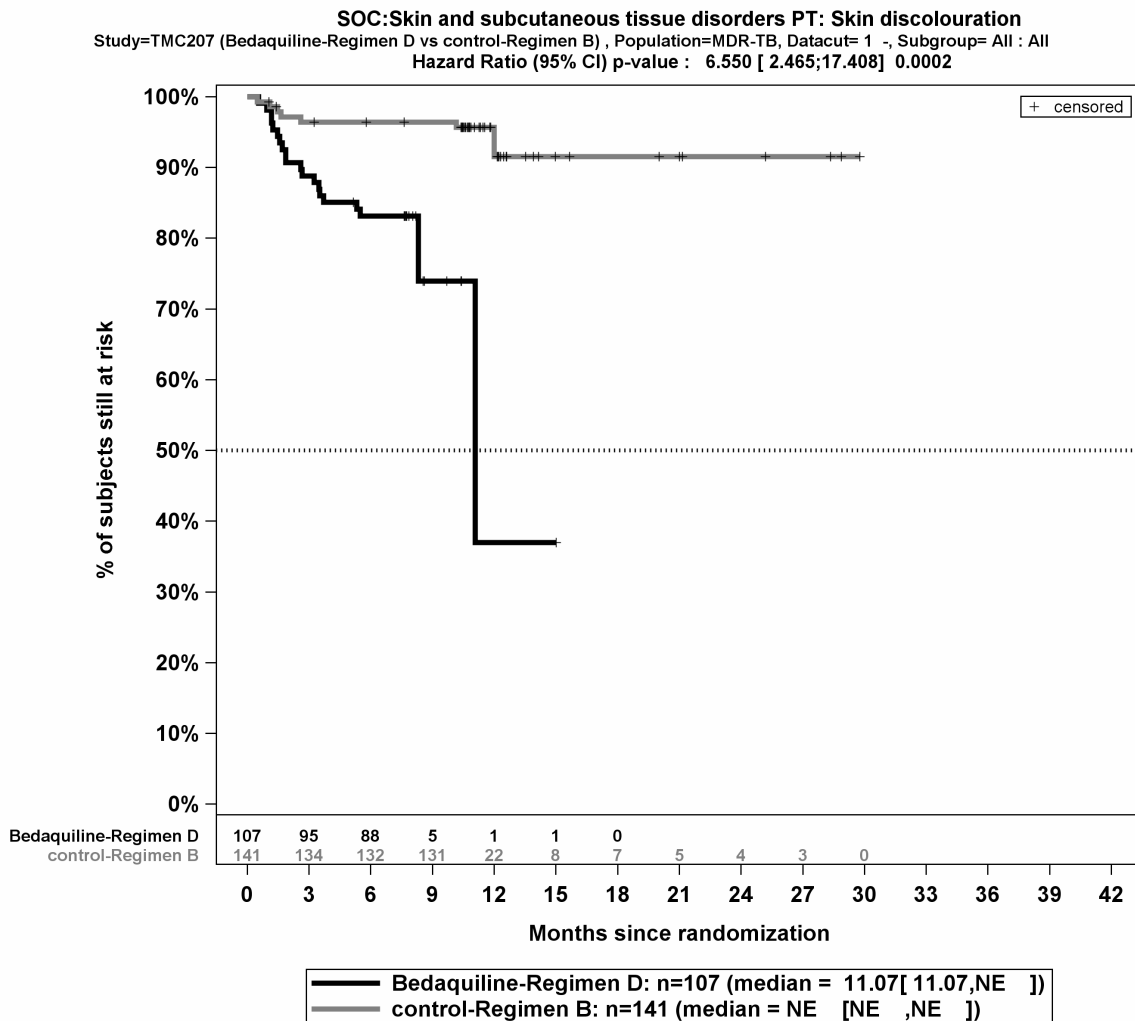
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



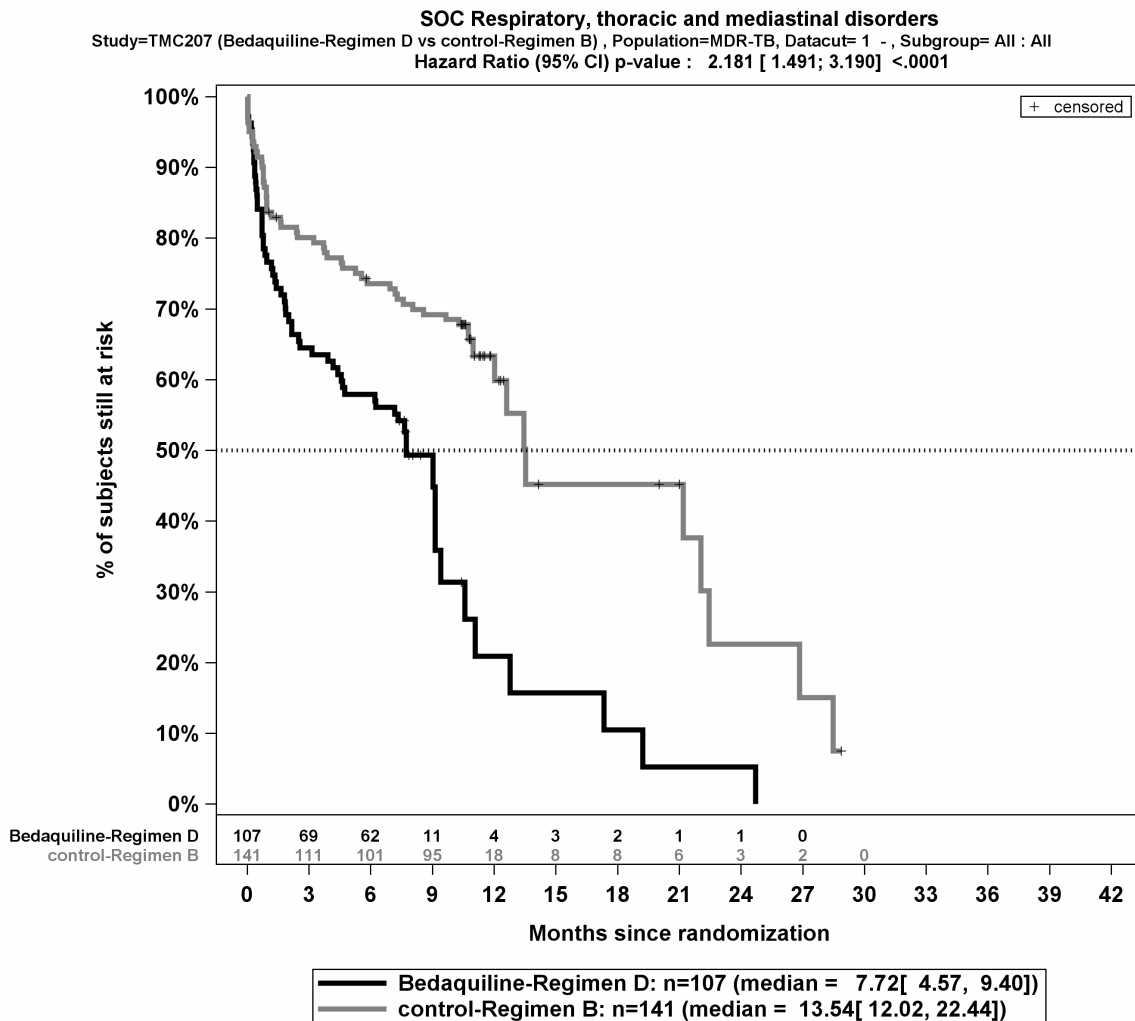
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Trockene Haut* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



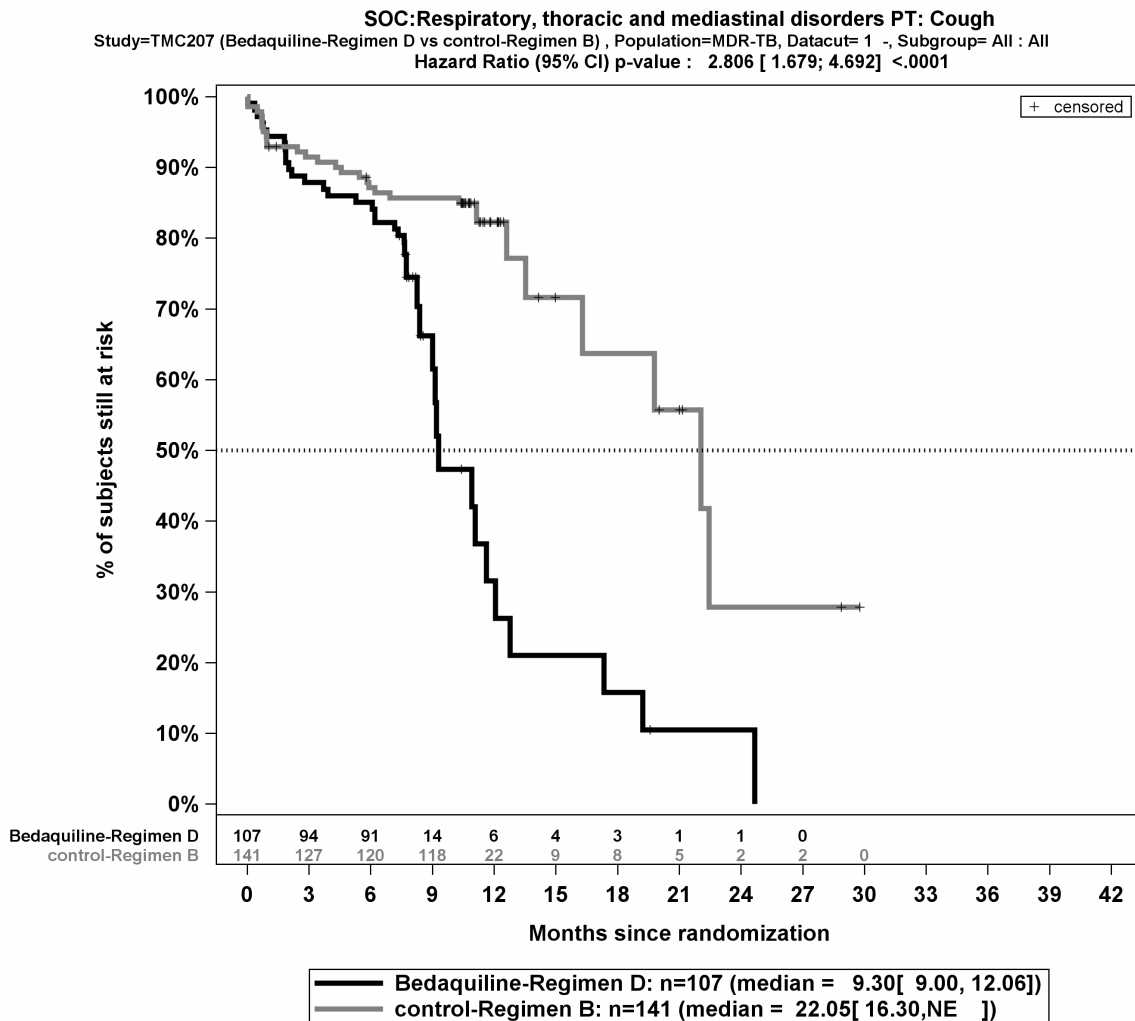
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ausschlag* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



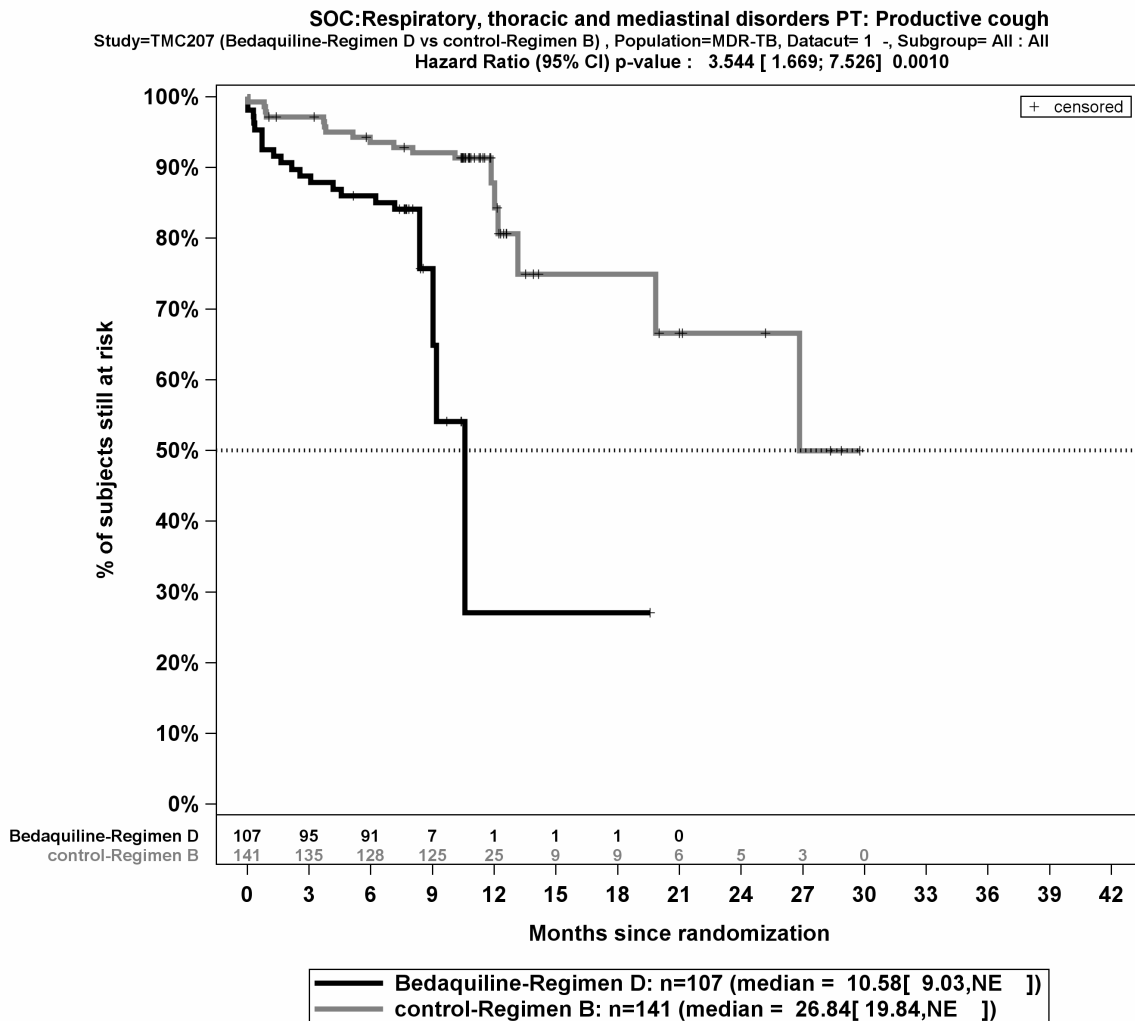
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hautverfärbung* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



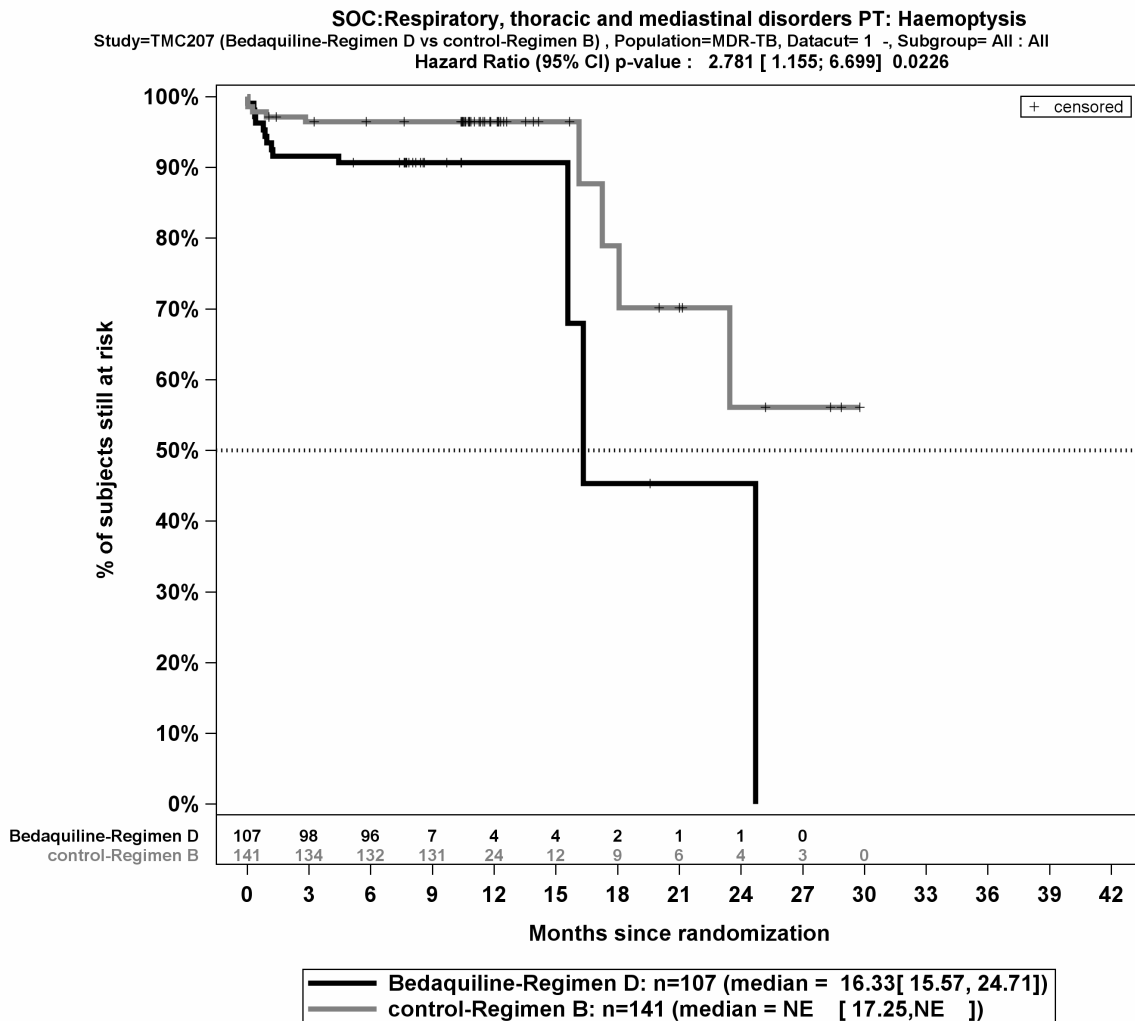
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



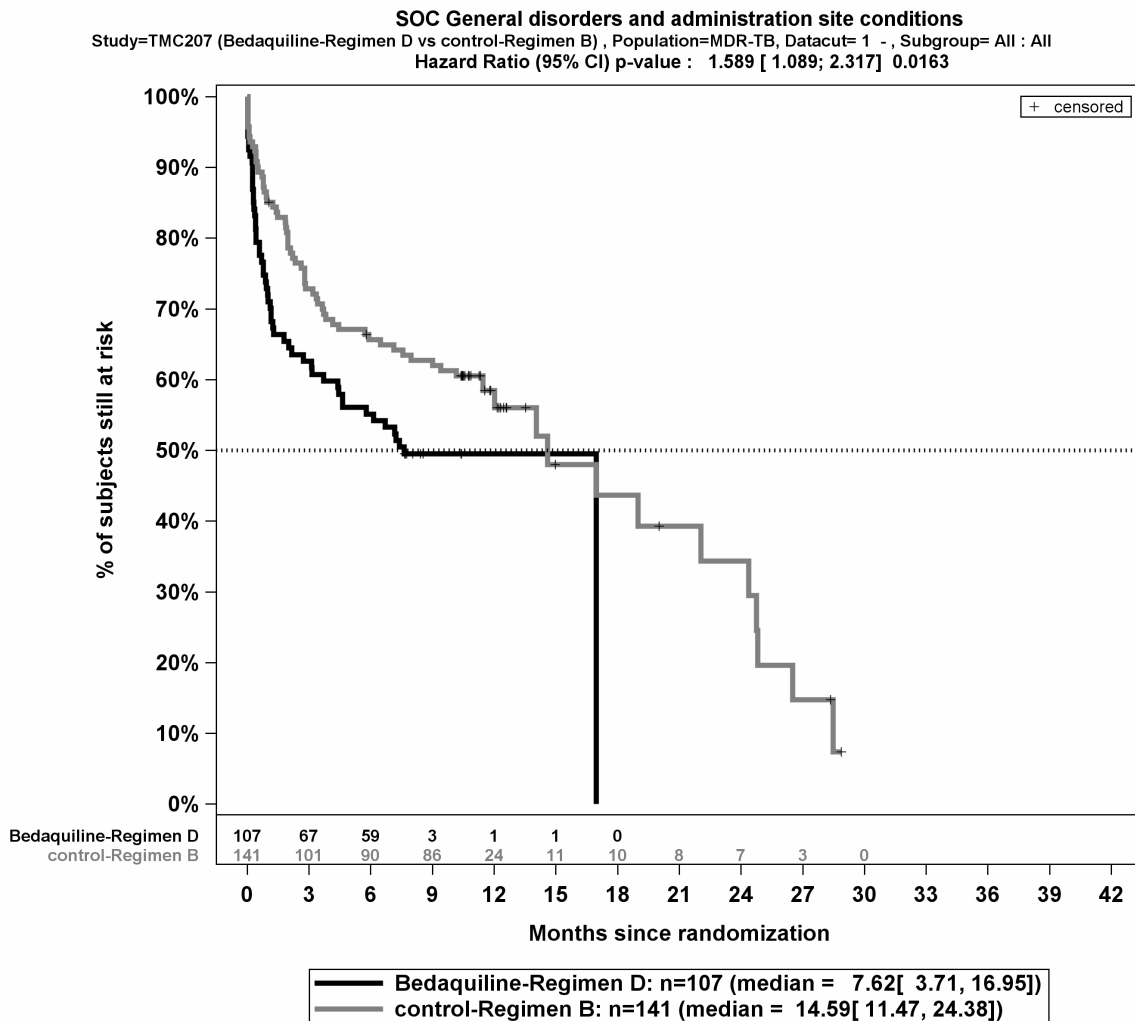
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Husten* in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



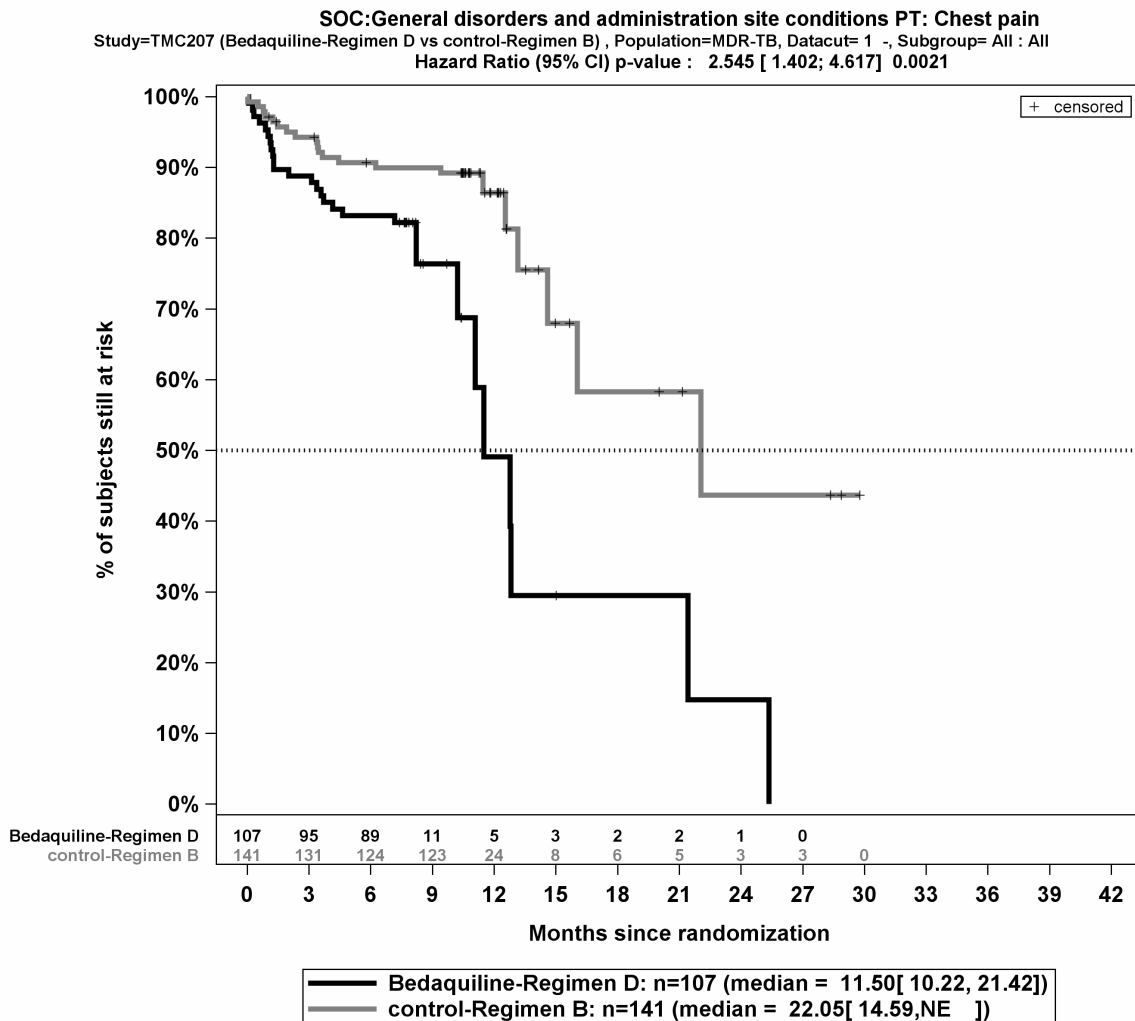
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Husten mit Auswurf* in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



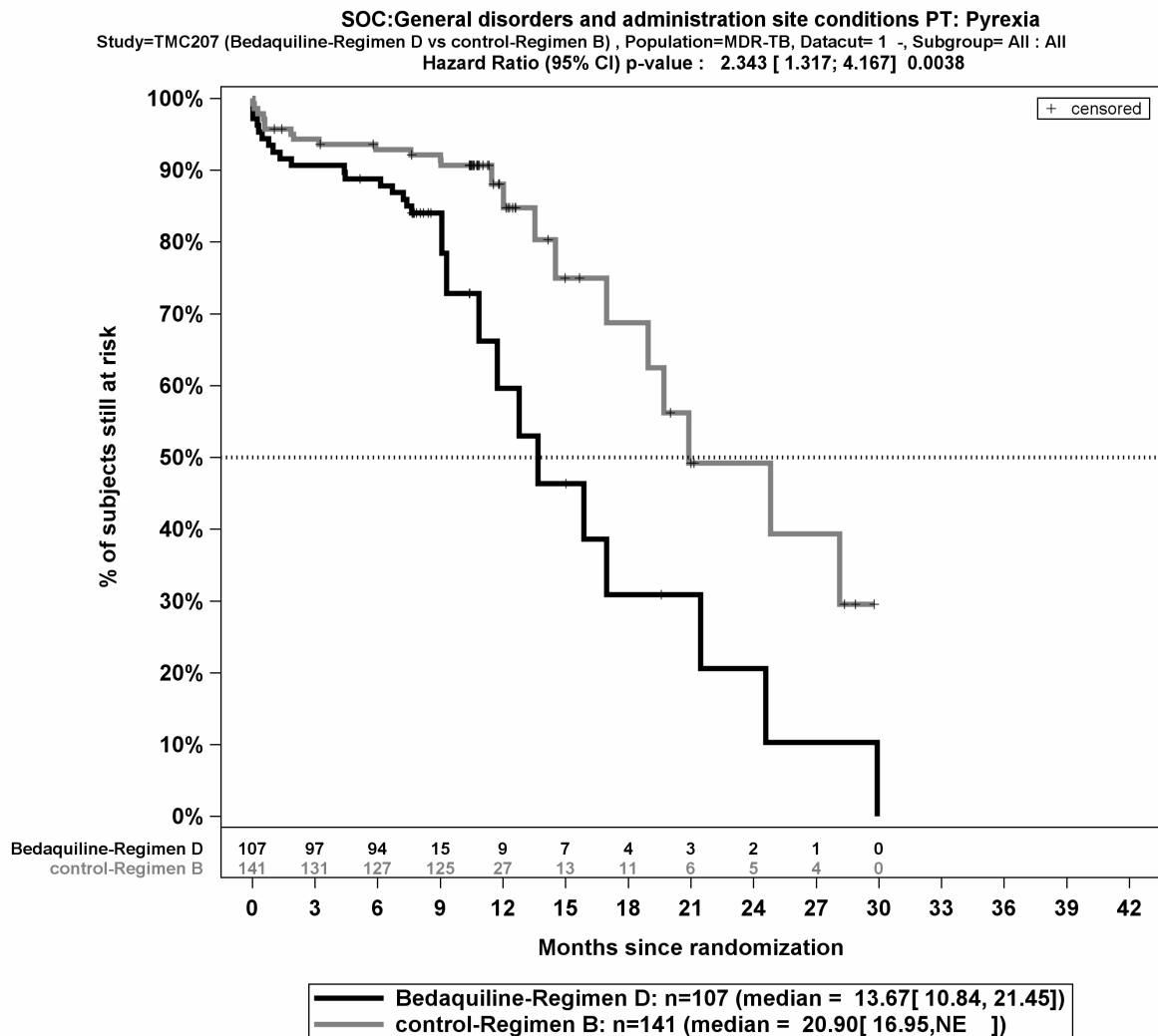
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hämoptoe* in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



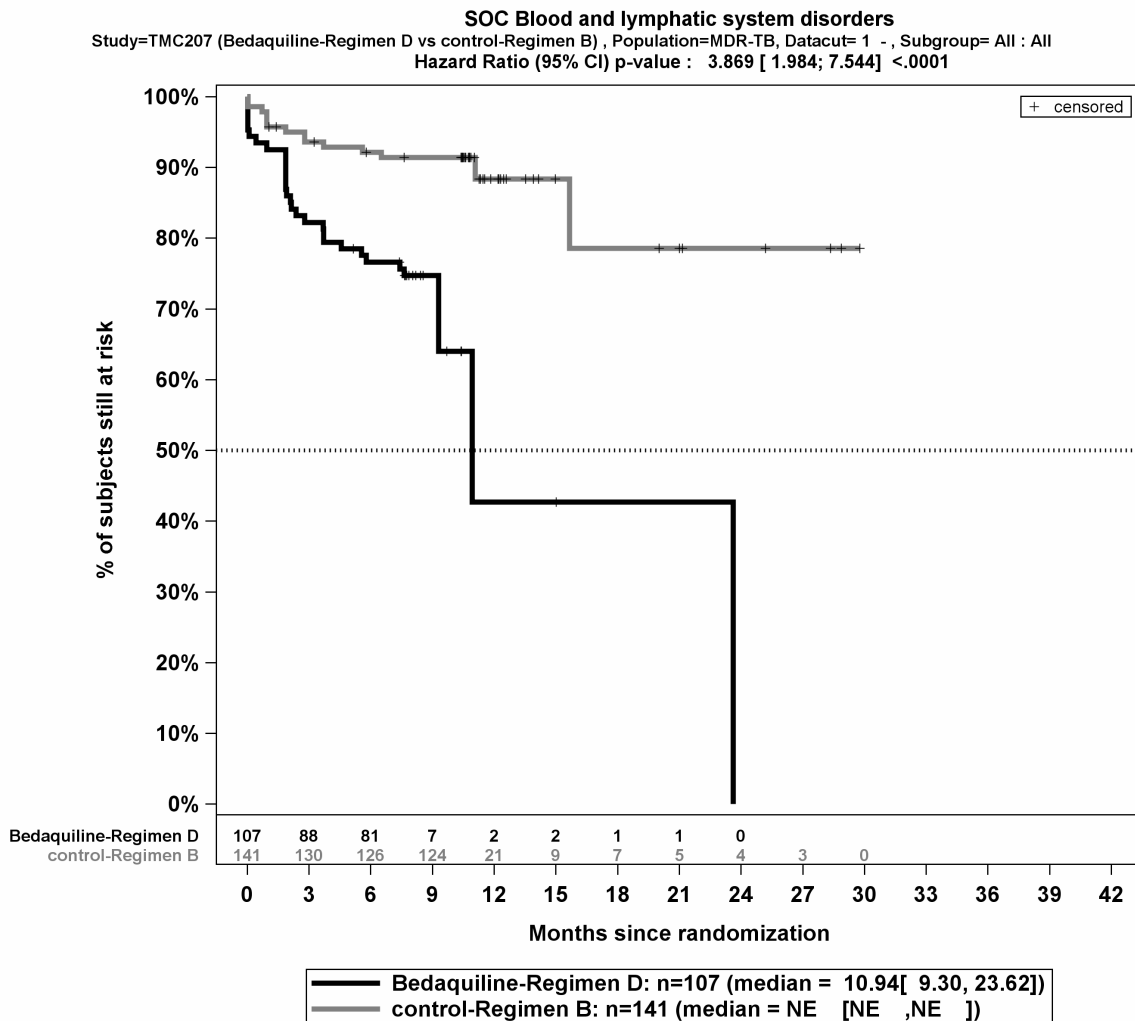
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



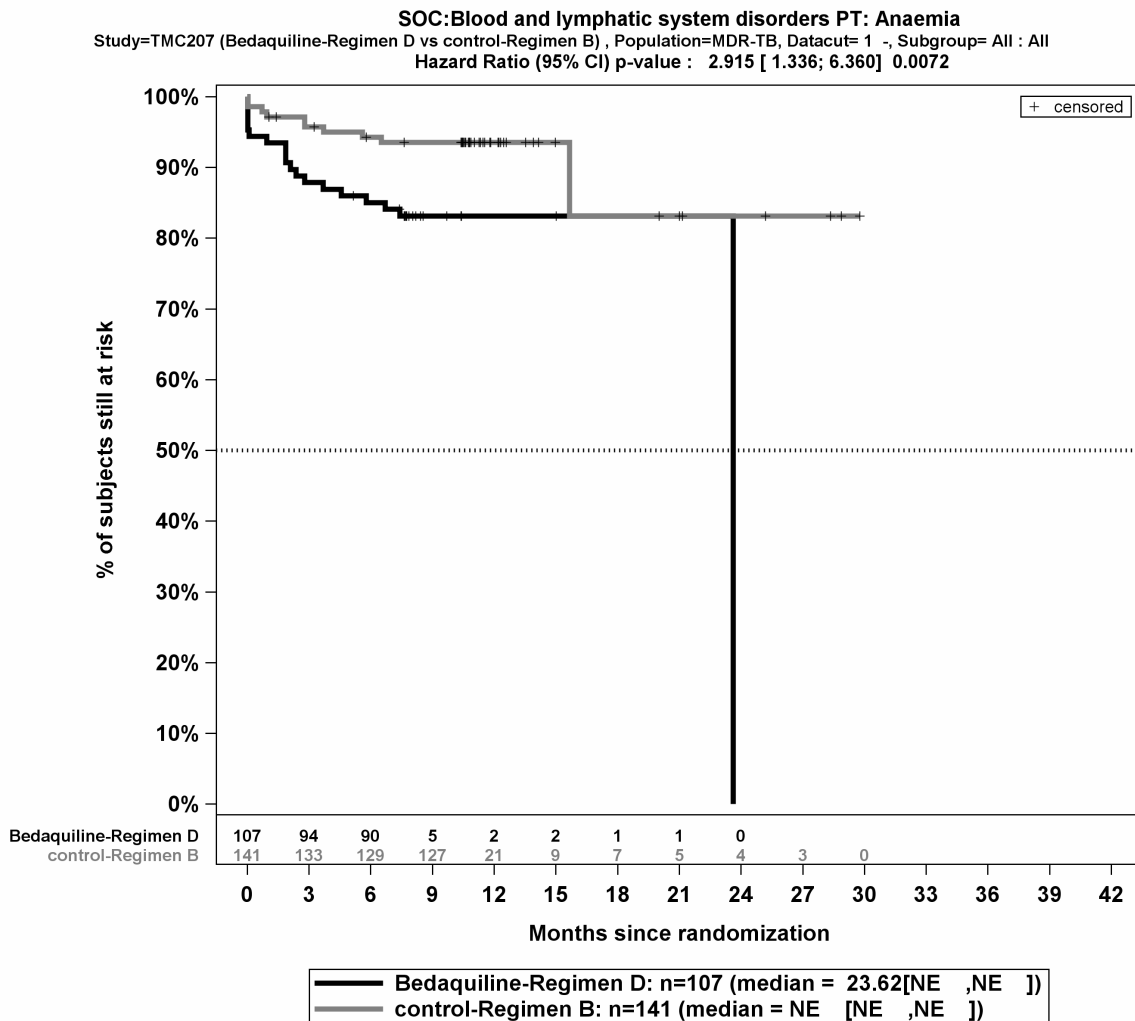
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Brustkorbschmerz* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



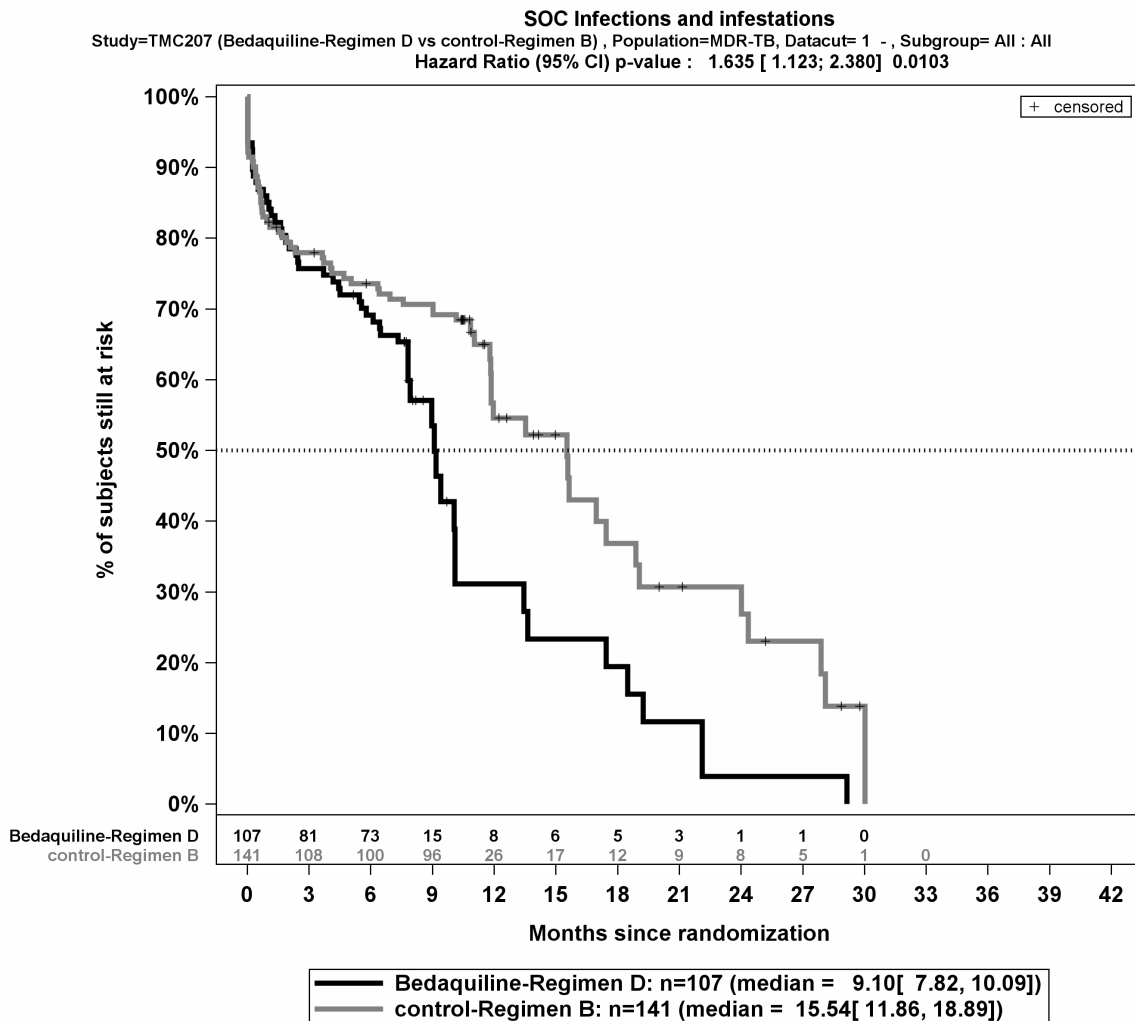
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Fieber* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



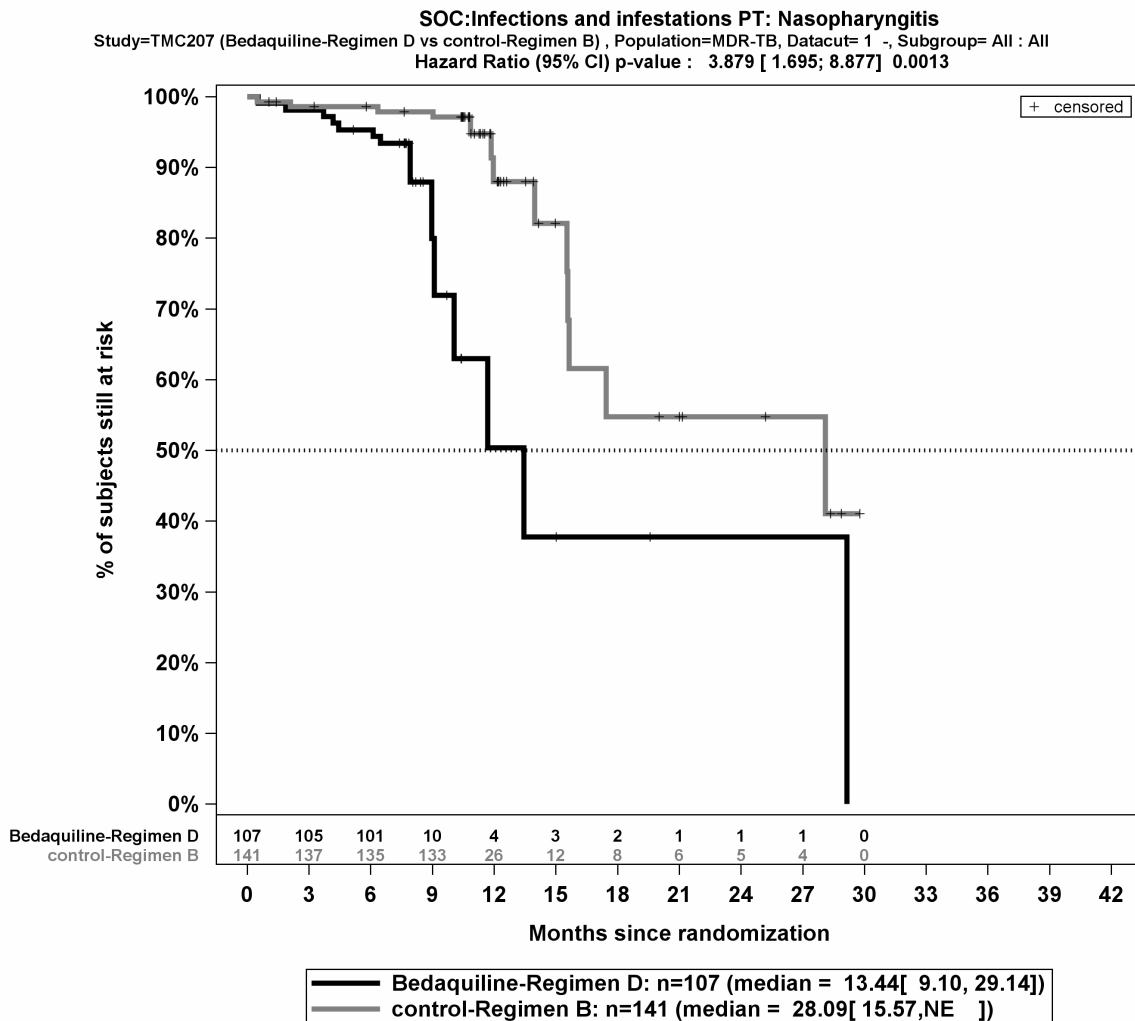
Kaplan-Meier-Kurven für Jegliche unerwünschten Ereignisse für die SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



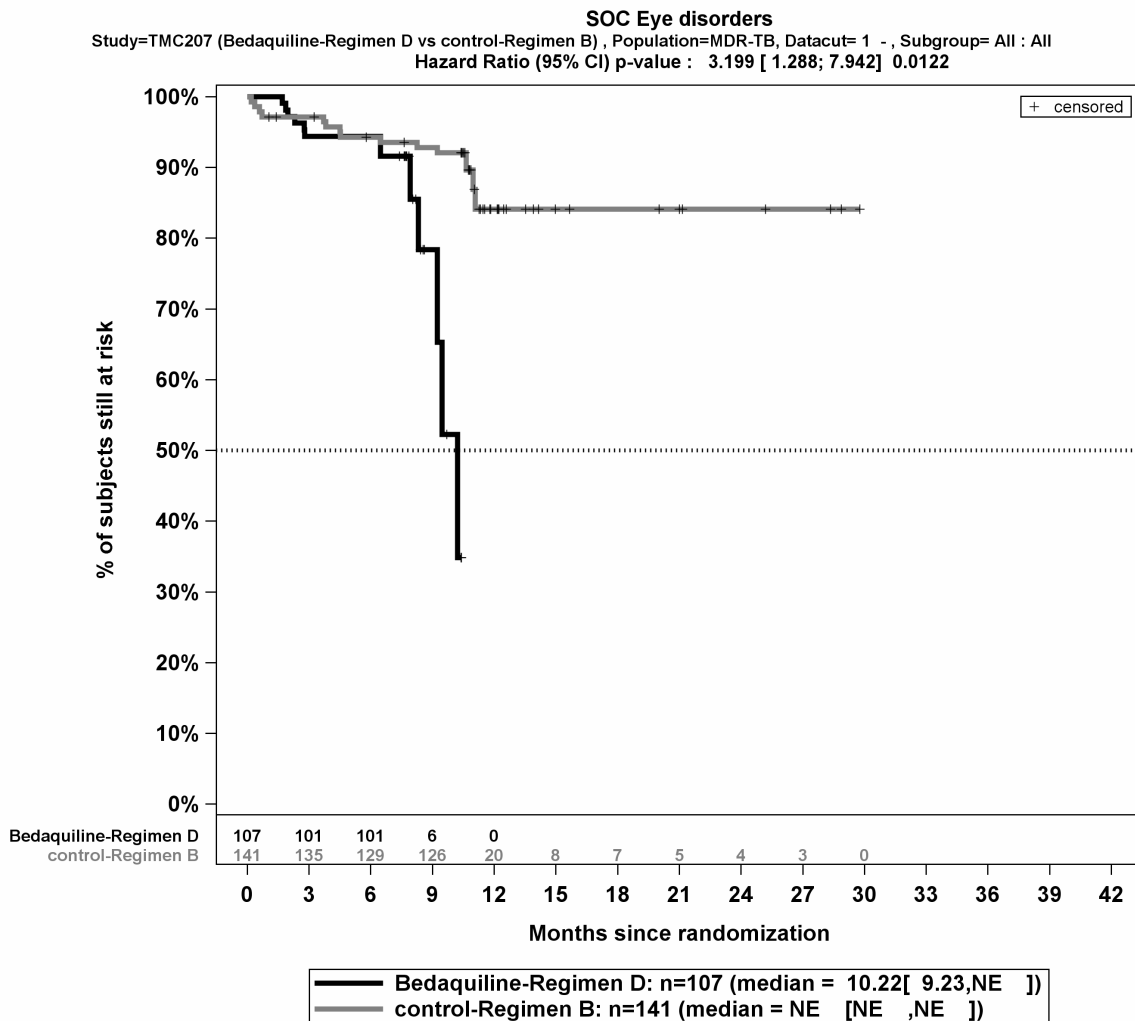
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Anämie* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Nasopharyngitis* in der SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Augenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)

Detaildarstellung *Schwerer unerwünschter Ereignisse Grad ≥ 3* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

	BDQ-haltige Regime (Arm D)		Kontrollregime (Arm B)		Arm D vs. Arm B			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Untersuchungen								
Gesamte SOC	41/107 (38,3%)	10,15 [9,17; 17,51]	57/141 (40,4%)	16,10 [11,27; NA]	0,92 [0,55; 1,53] p=0,7372	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7374	-2,10% [-14,40%; 10,20%] p=0,7363	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8579
Elektrokardiogramm QT verlängert	28/107 (26,2%)	15,67 [15,67; 17,64]	38/141 (27,0%)	NA [12,98; NA]	0,96 [0,54; 1,70] p=0,8904	0,97 [0,64; 1,48] p=0,8903	-0,80% [-11,90%; 10,30%] p=0,8901	1,03 [0,63; 1,68] p=0,9117
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	14/107 (13,1%)	13,83 [11,76; NA]	9/141 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,21 [0,92; 5,32] p=0,0721	2,05 [0,92; 4,56] p=0,0782	6,70% [-0,90%; 14,30%] p=0,0822	2,31 [0,99; 5,39] p=0,0540
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	6/107 (5,6%)	13,01 [13,01; NA]	12/141 (8,5%)	30,39 [NA; NA]	0,64 [0,23; 1,76] p=0,3838	0,66 [0,26; 1,70] p=0,3880	-2,90% [-9,20%; 3,40%] p=0,3696	0,75 [0,28; 2,04] p=0,5727

a: Analyse Population: MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und D.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für BehandlungsBDQ-haltige Regime (Arm D) an.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose (multi drug resistant tuberculosis); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus.

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

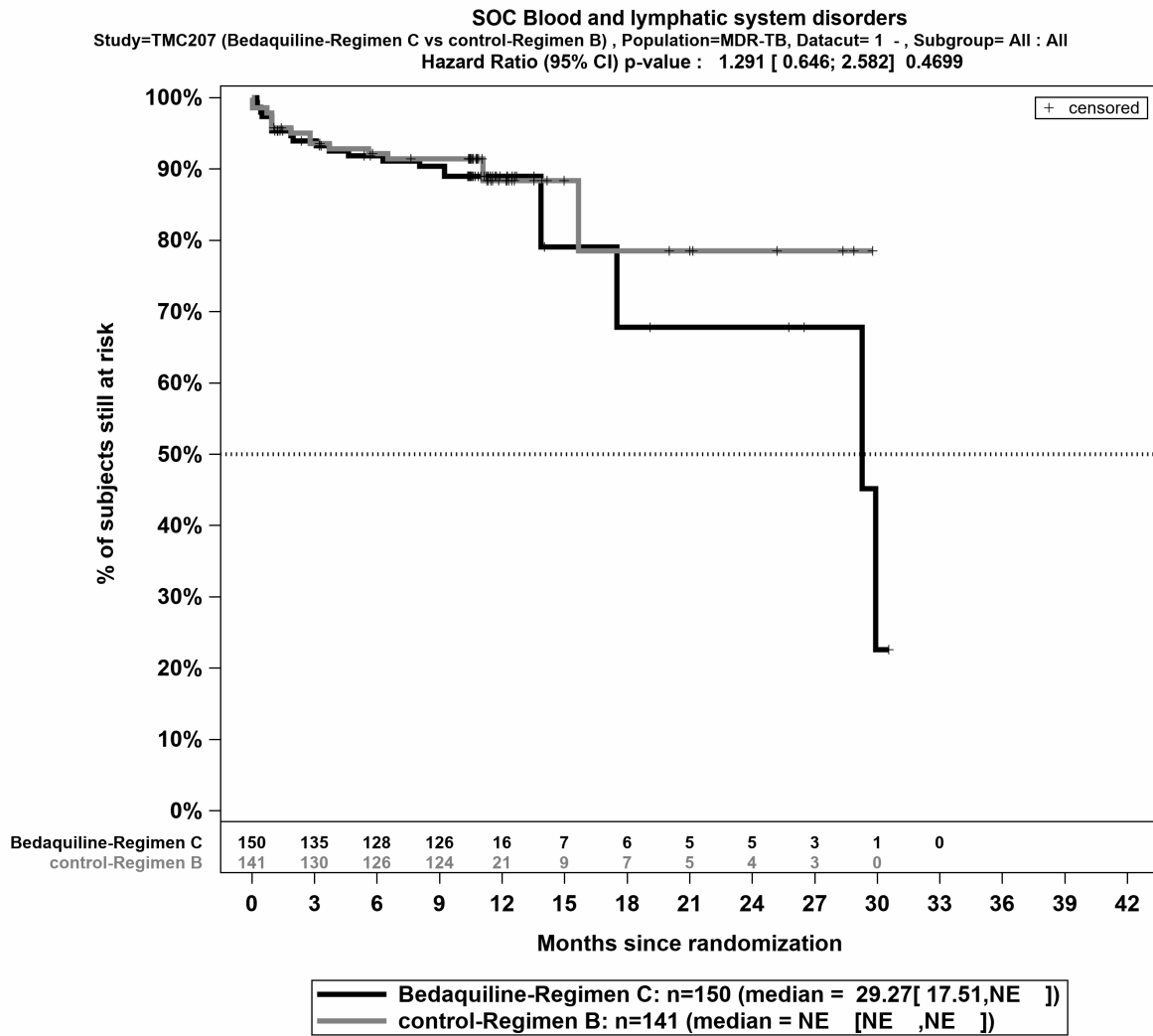
Für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)*: SOC und PT Ebene wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Zum finalen Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)*: SOC und PT Ebene keine signifikanten SOC oder PT.

Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT für MDR-TB-Population aus der RCT STREAM STAGE 2

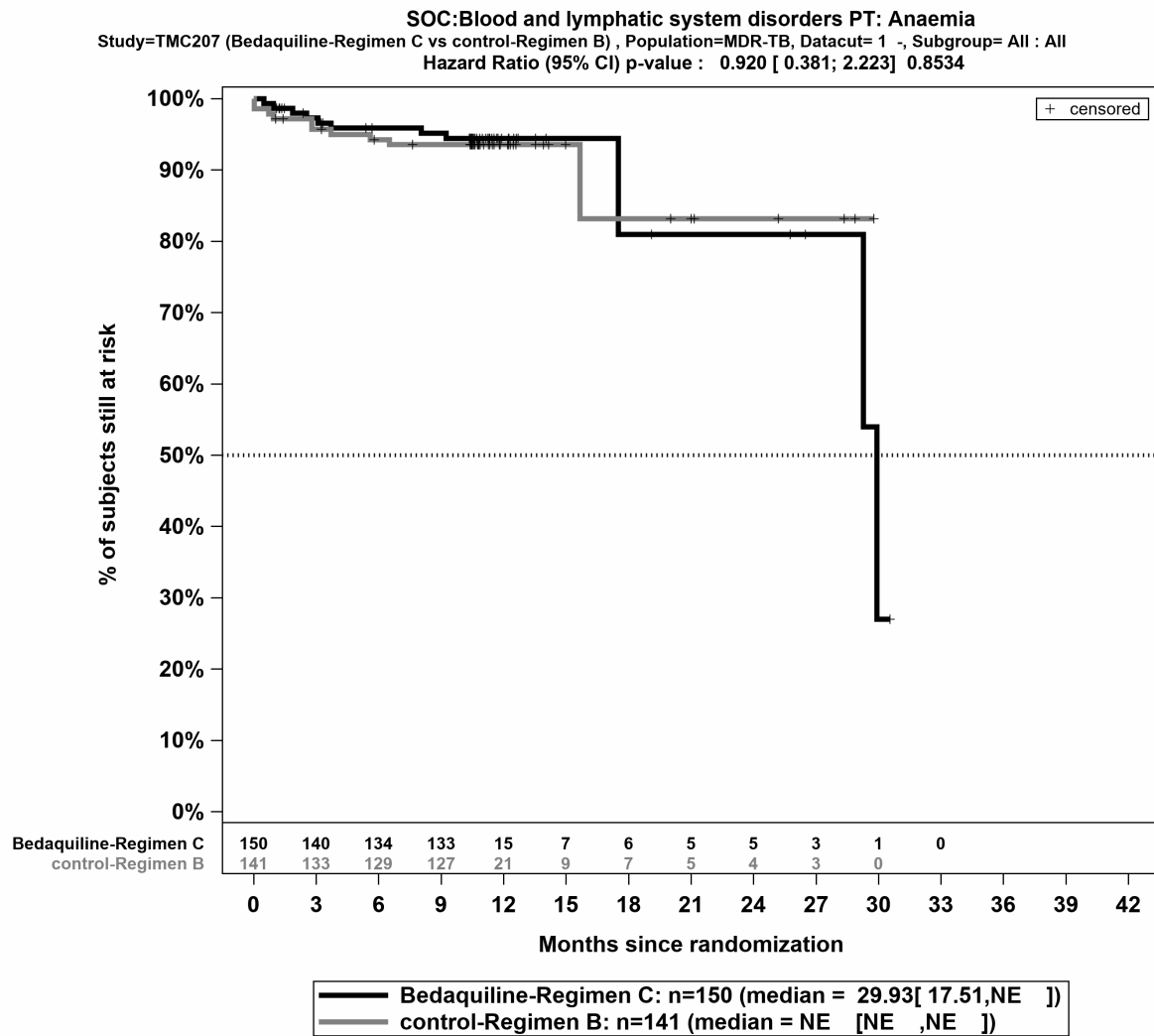
In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den SOC und PT für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 für den finalen Datenschnitt (Woche 132) dargestellt.

Alle in Anhang 4-H dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (6).

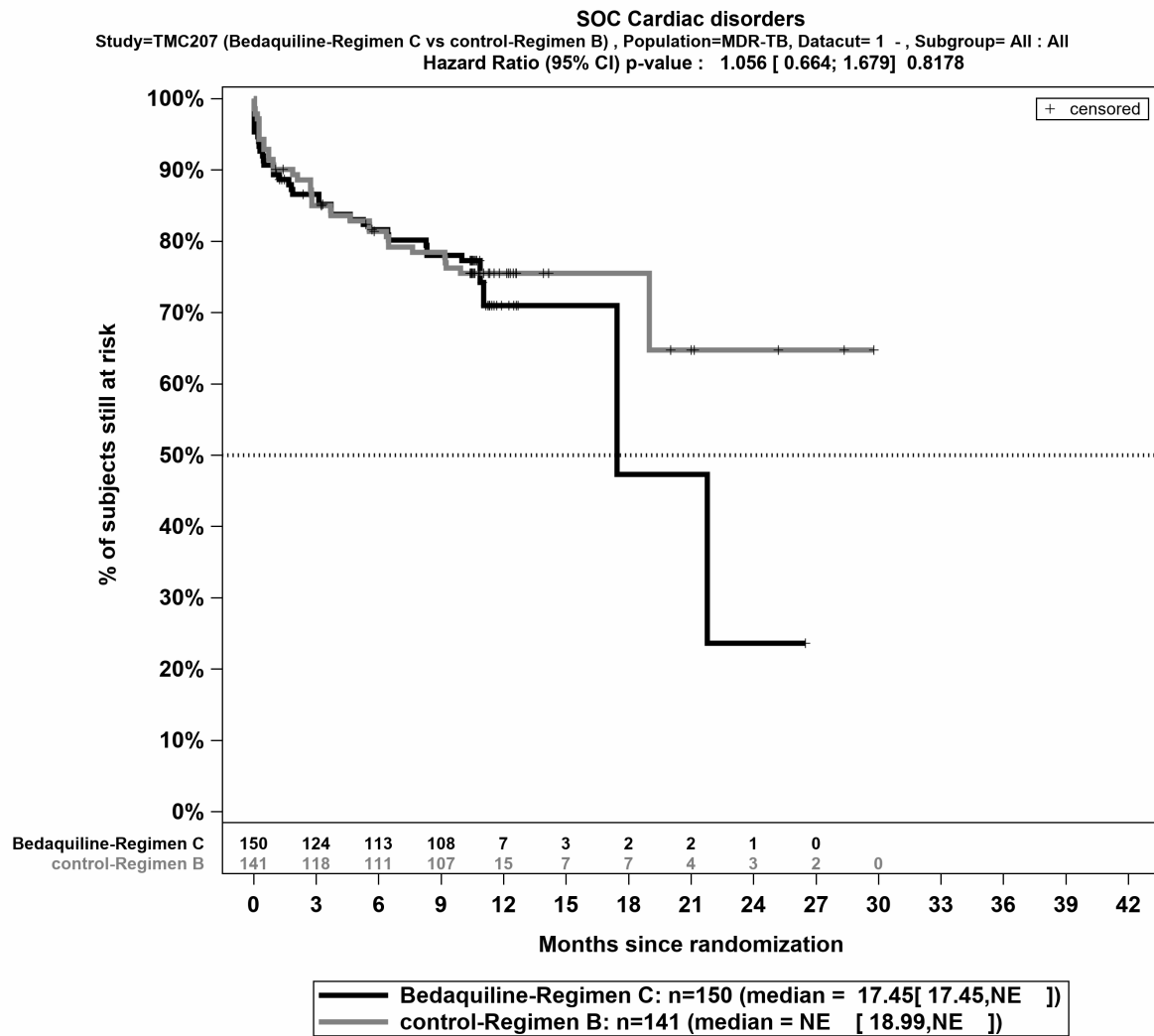
Jegliche unerwünschten Ereignisse



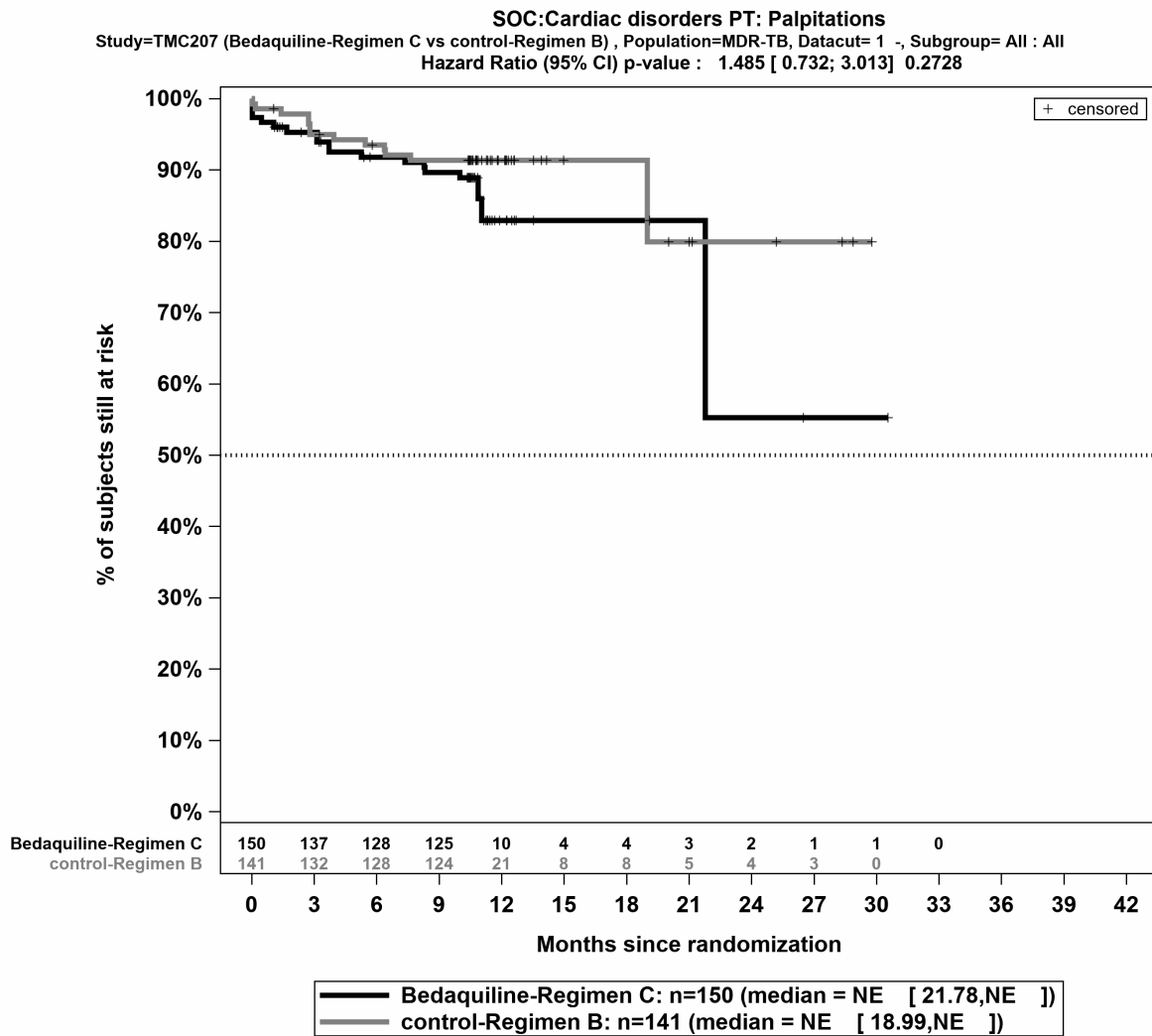
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



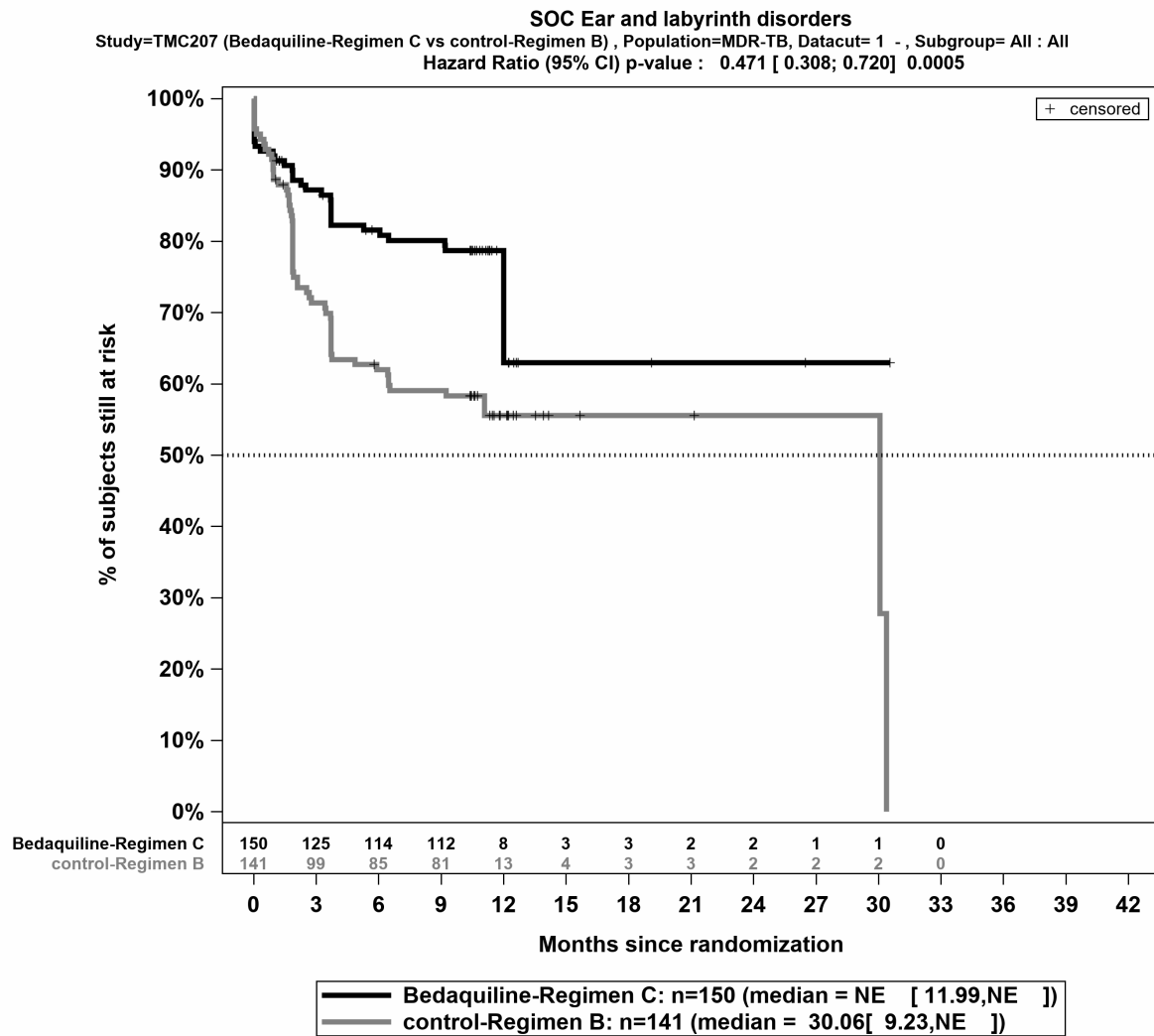
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Anämie* in der SOC: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



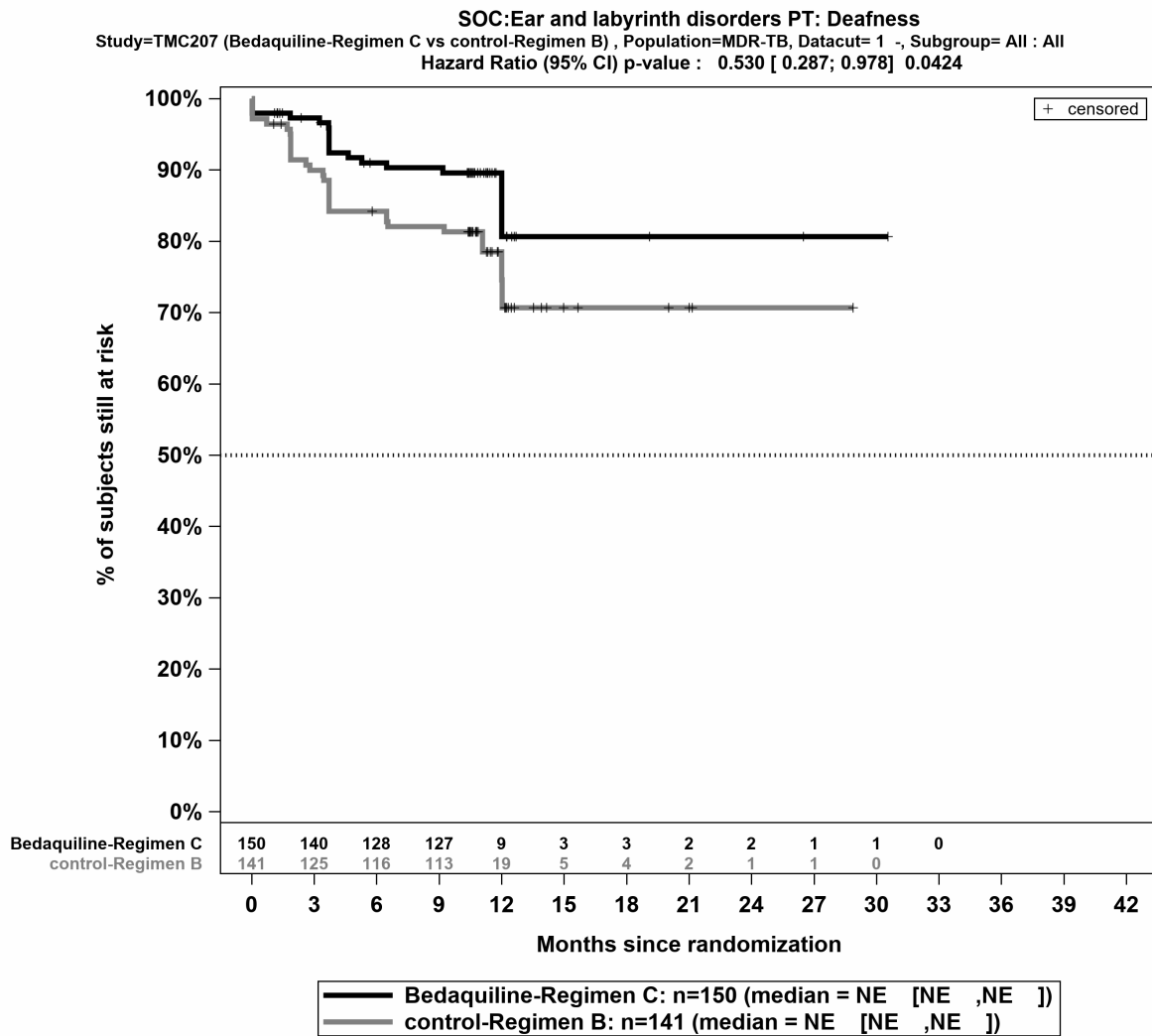
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Herzerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



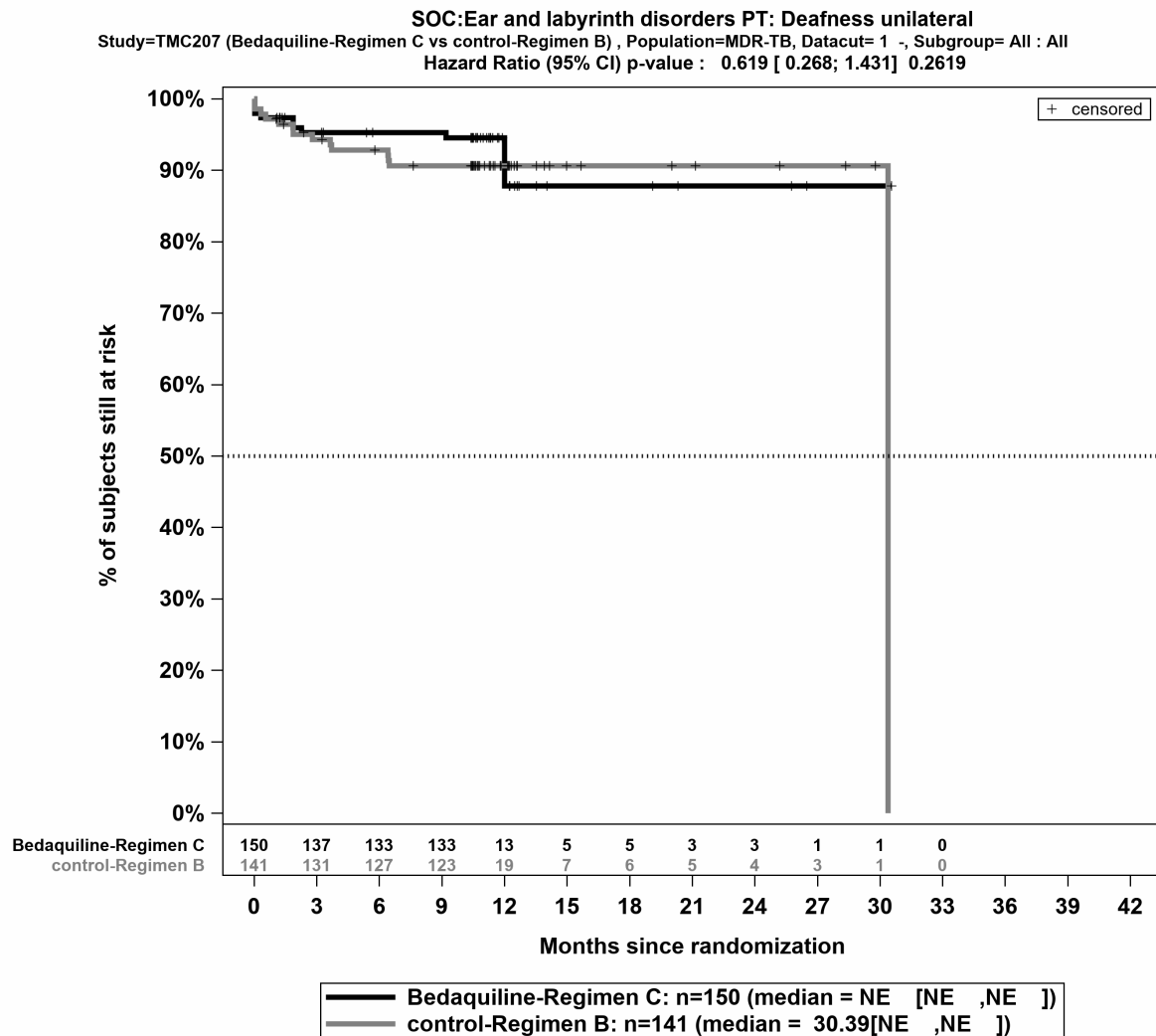
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Palpitationen* in der SOC: *Herzerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



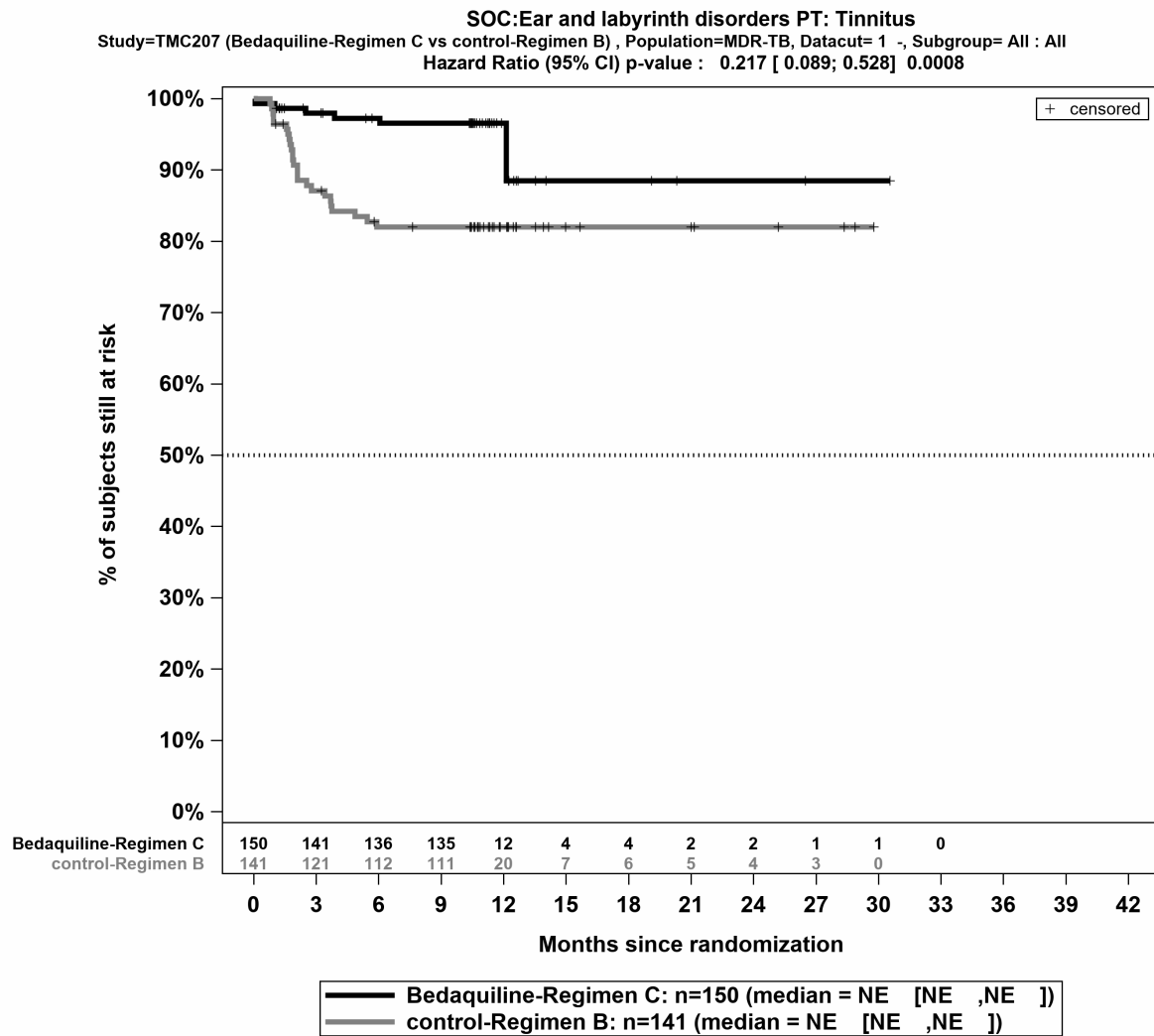
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



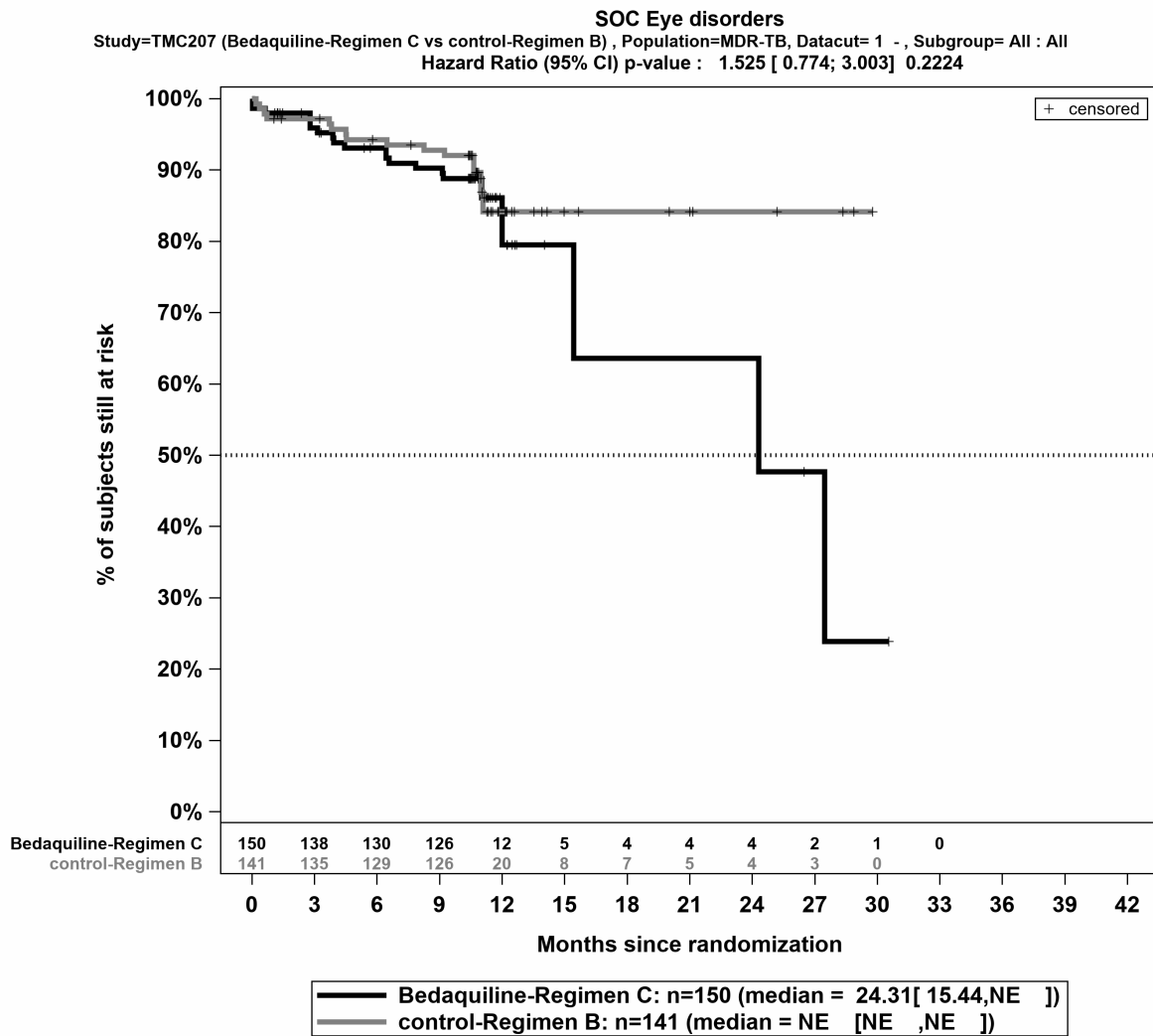
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Taubheit* in der SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



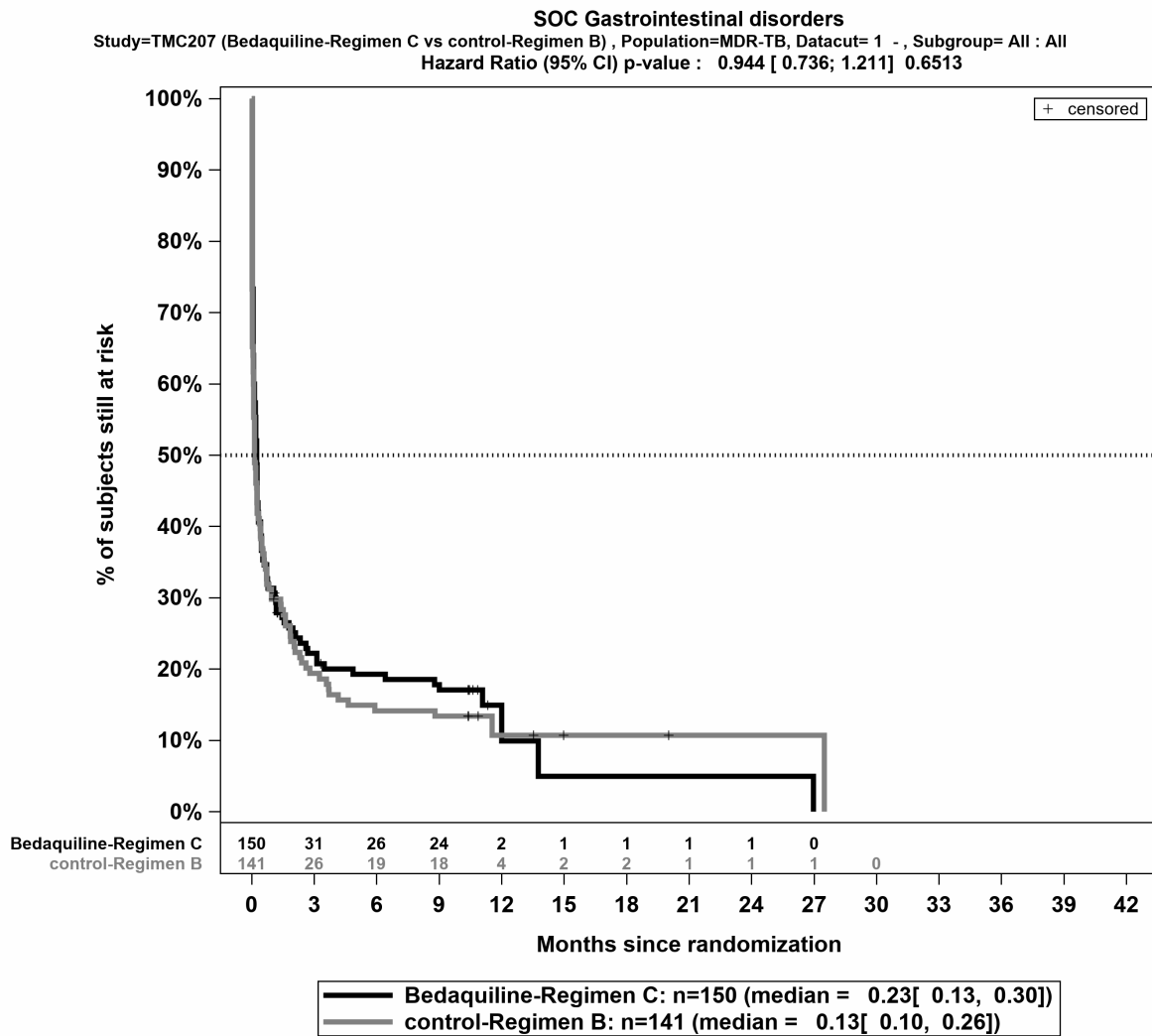
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Einseitige Taubheit* in der SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



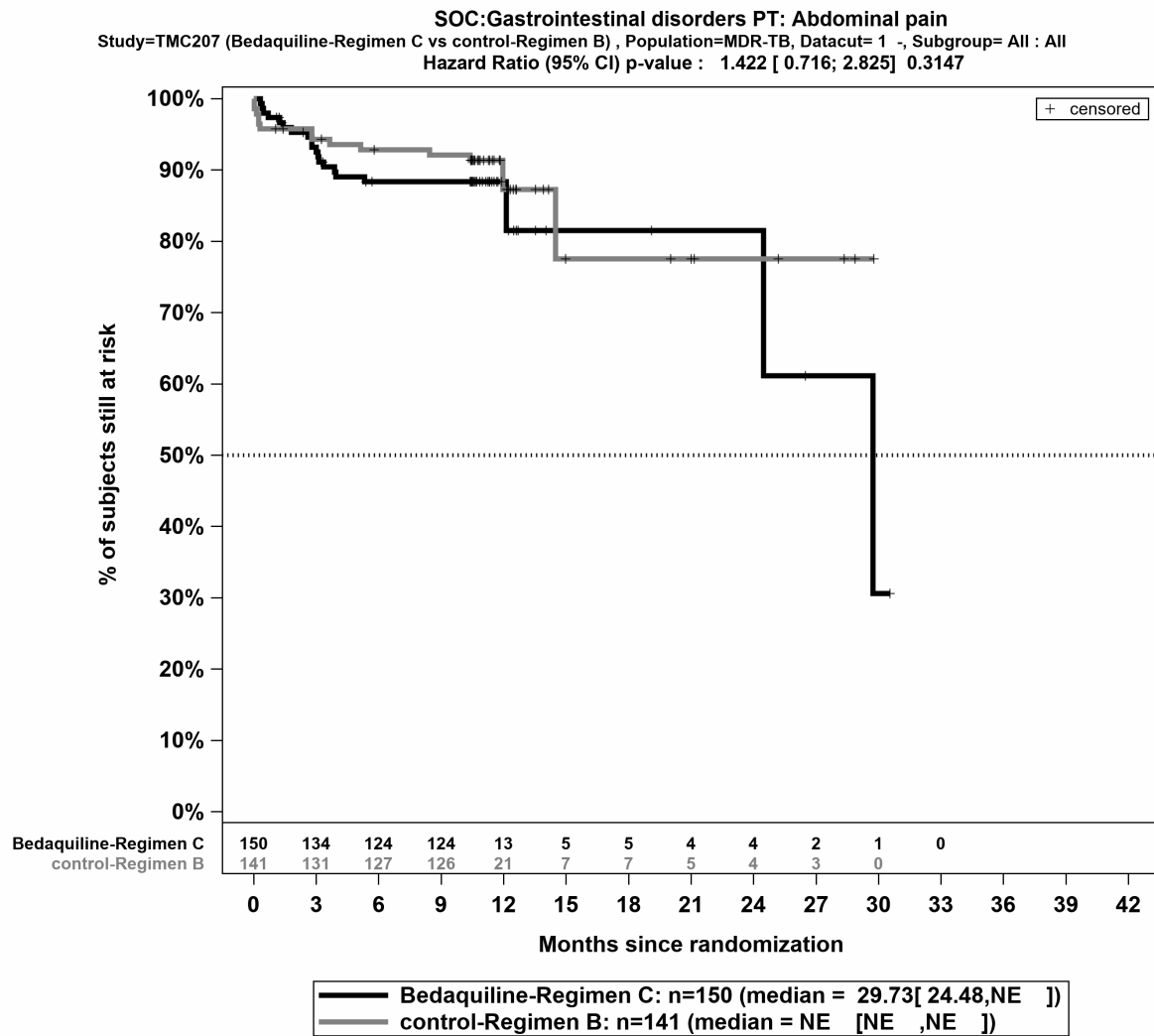
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Tinnitus* in der SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



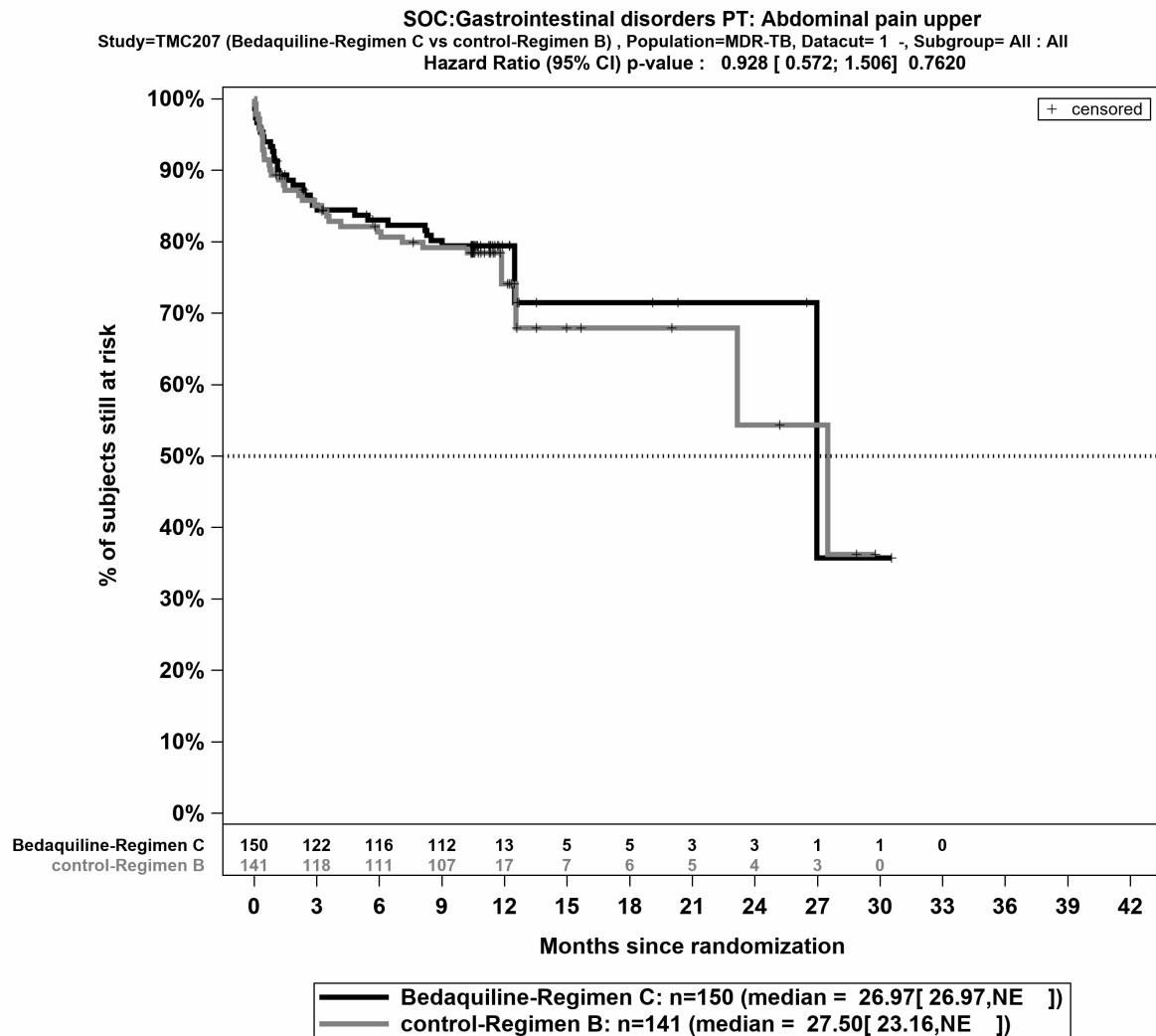
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Augenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



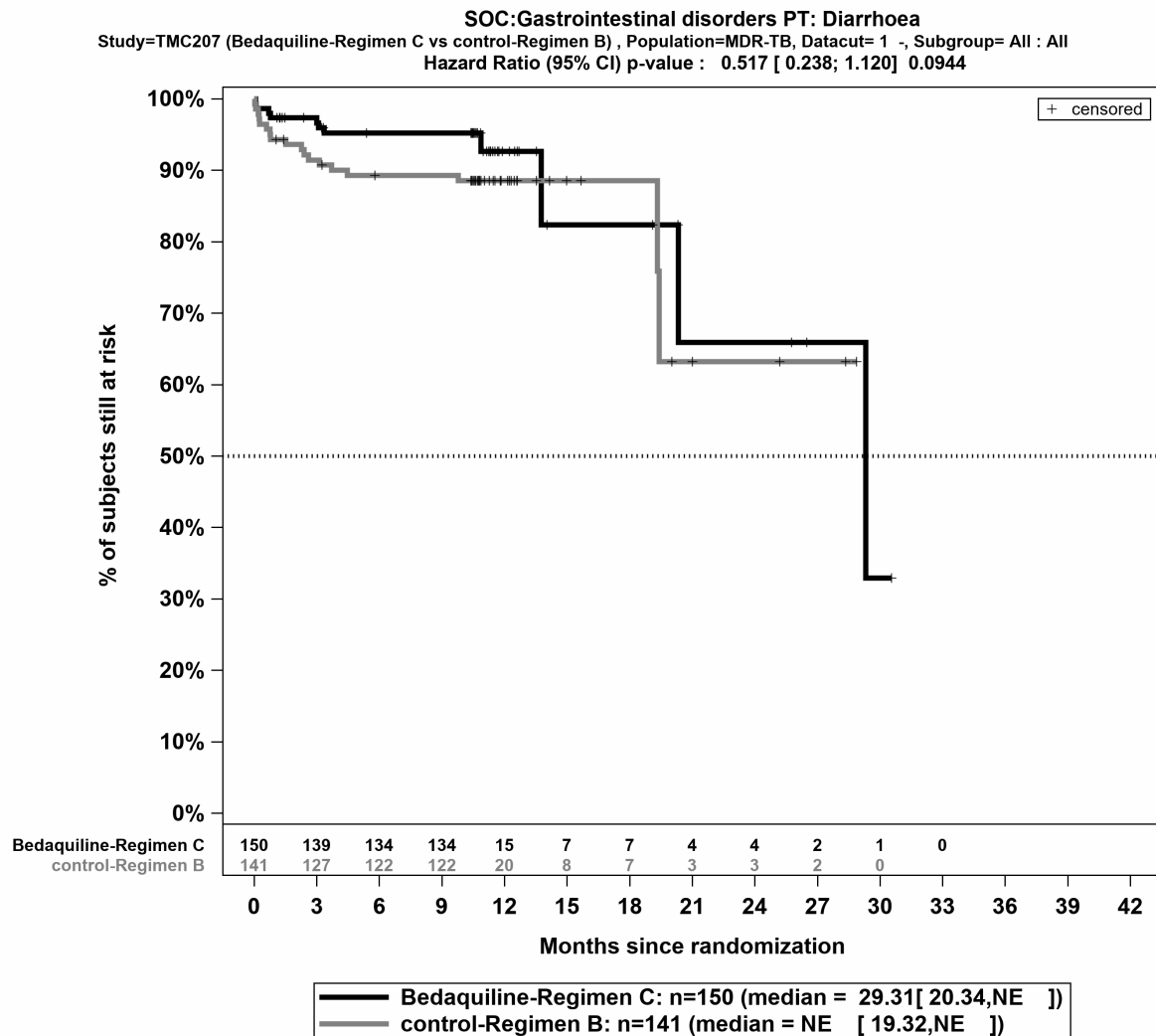
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



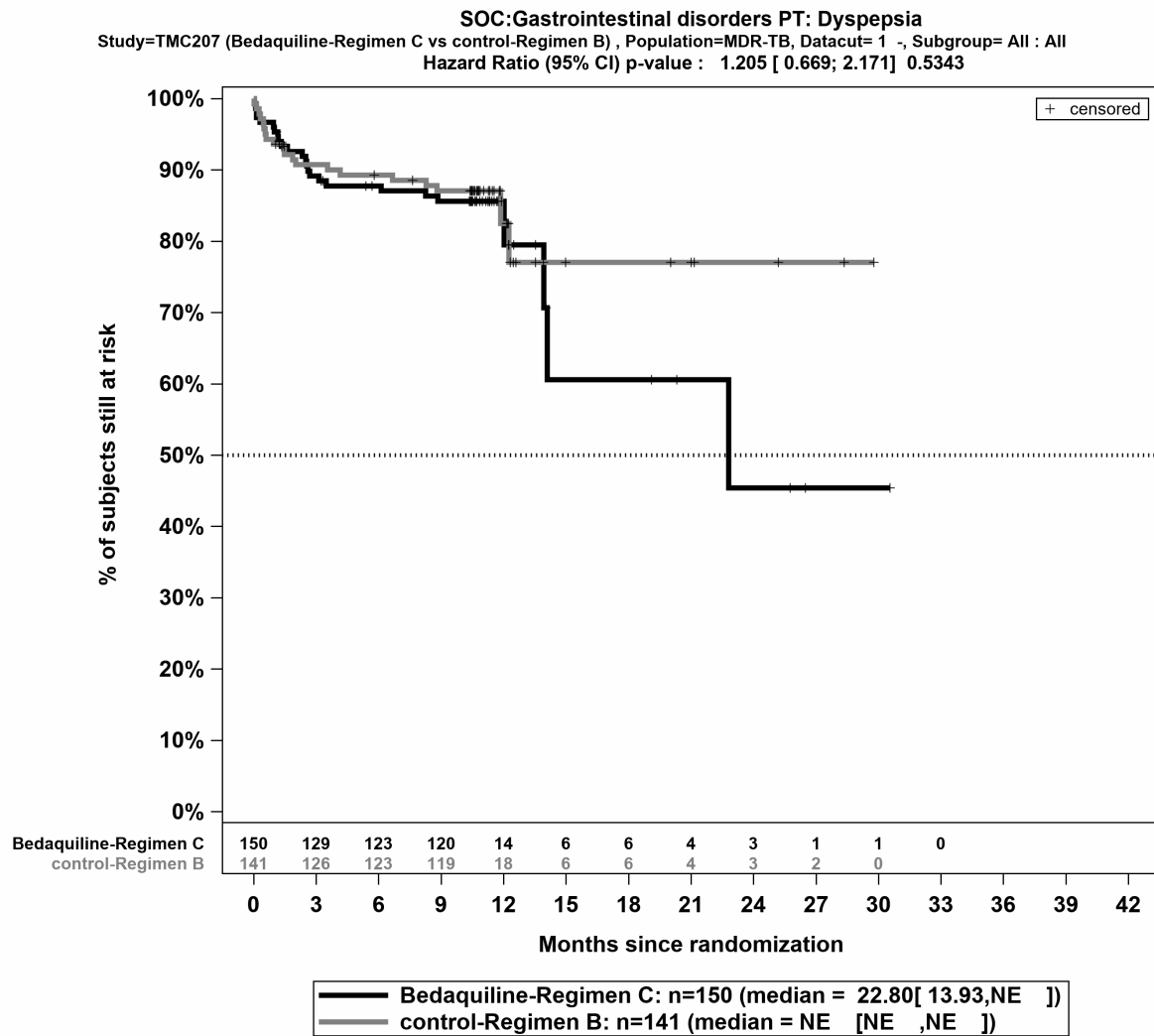
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Abdominalschmerz* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



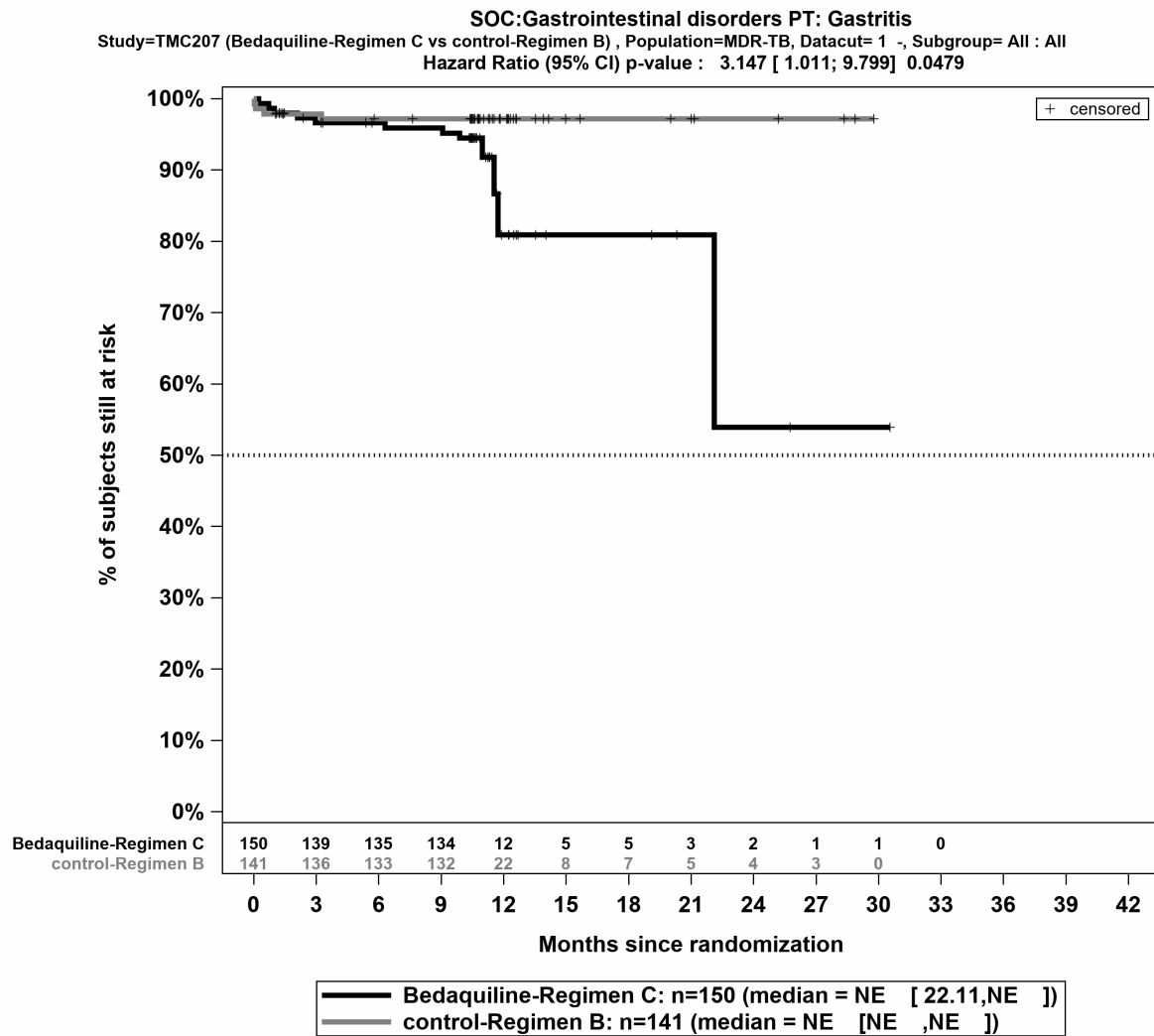
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schmerzen Oberbauch* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



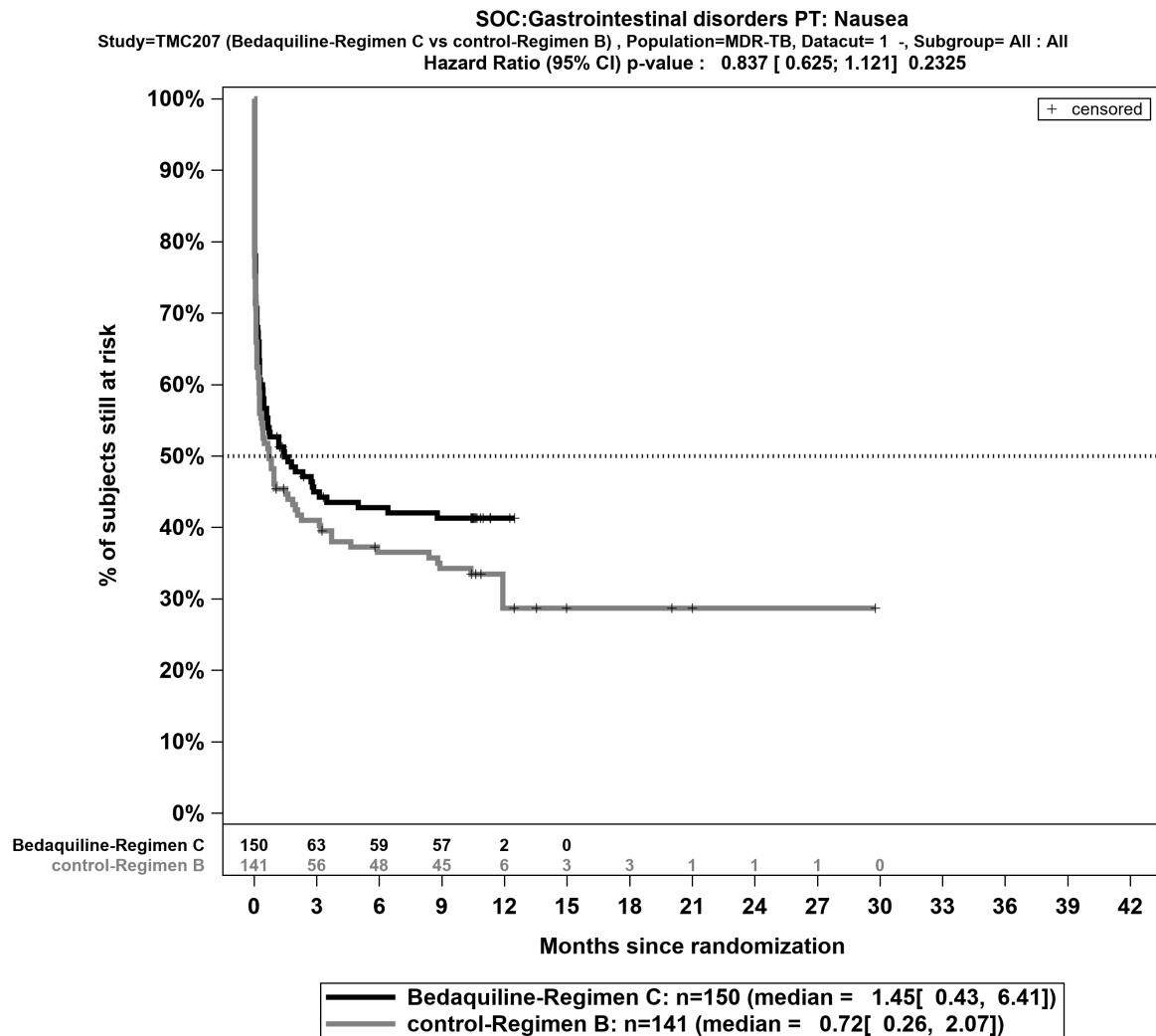
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Diarrhö* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



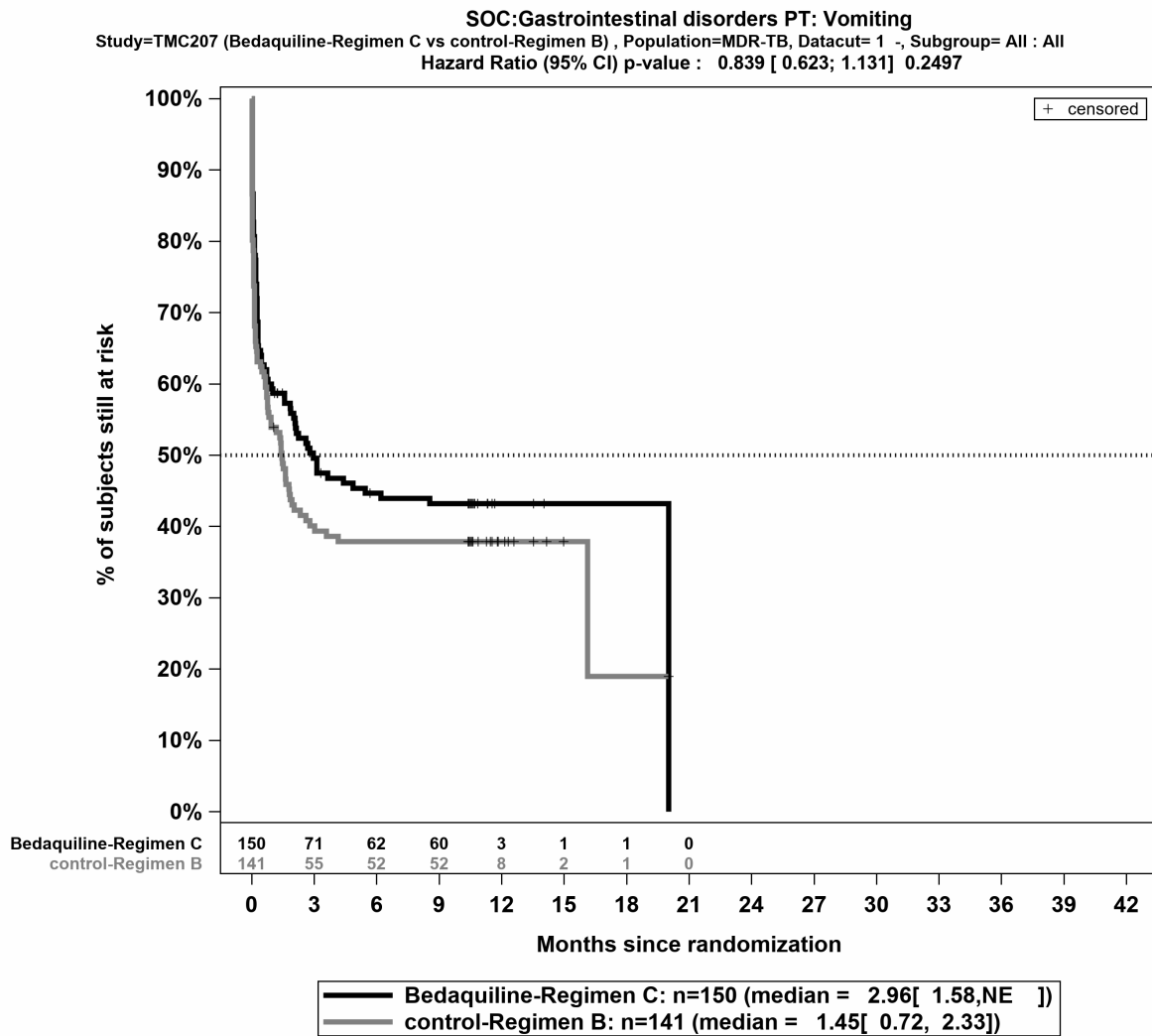
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Dyspepsie* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



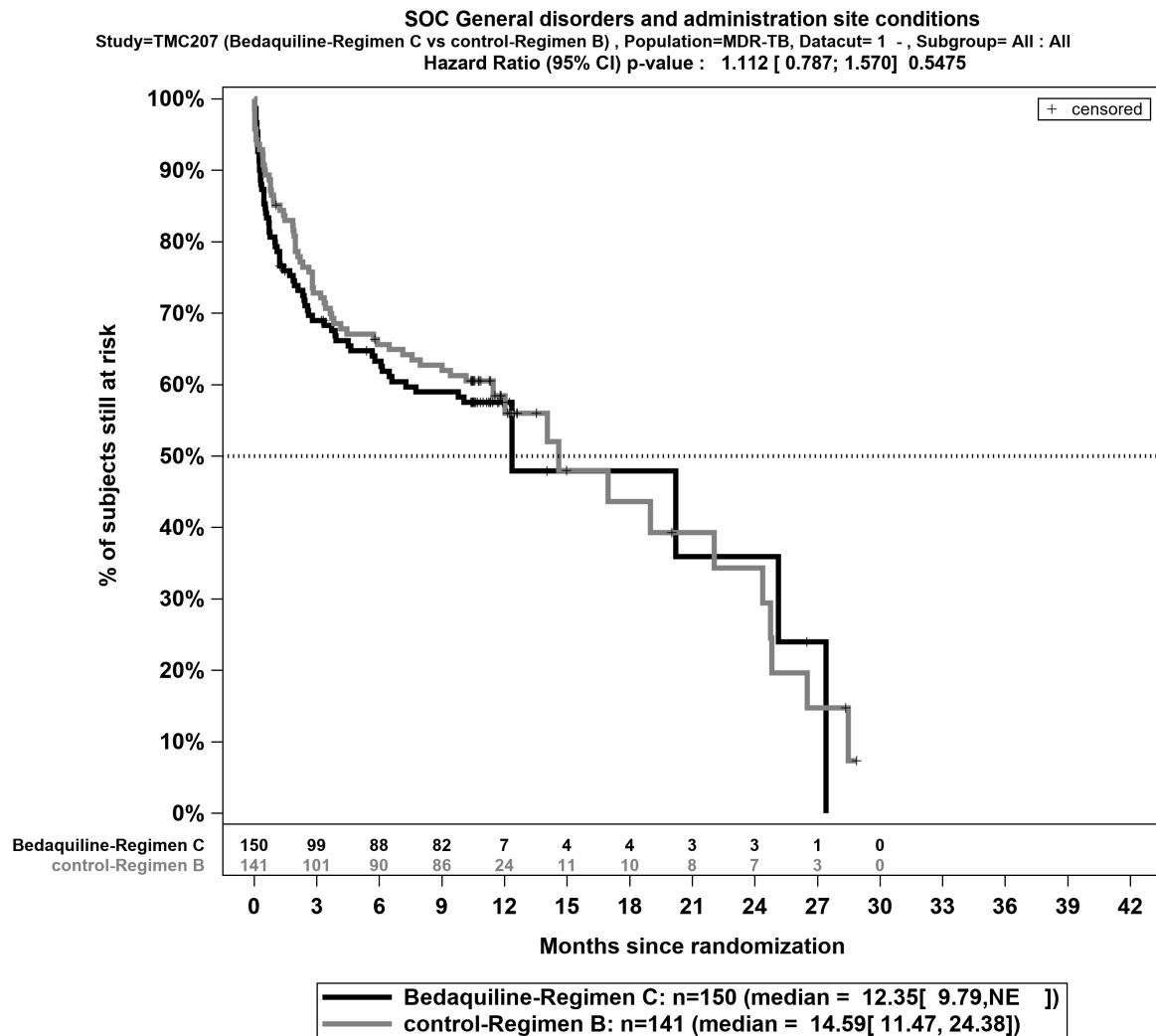
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gastritis* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



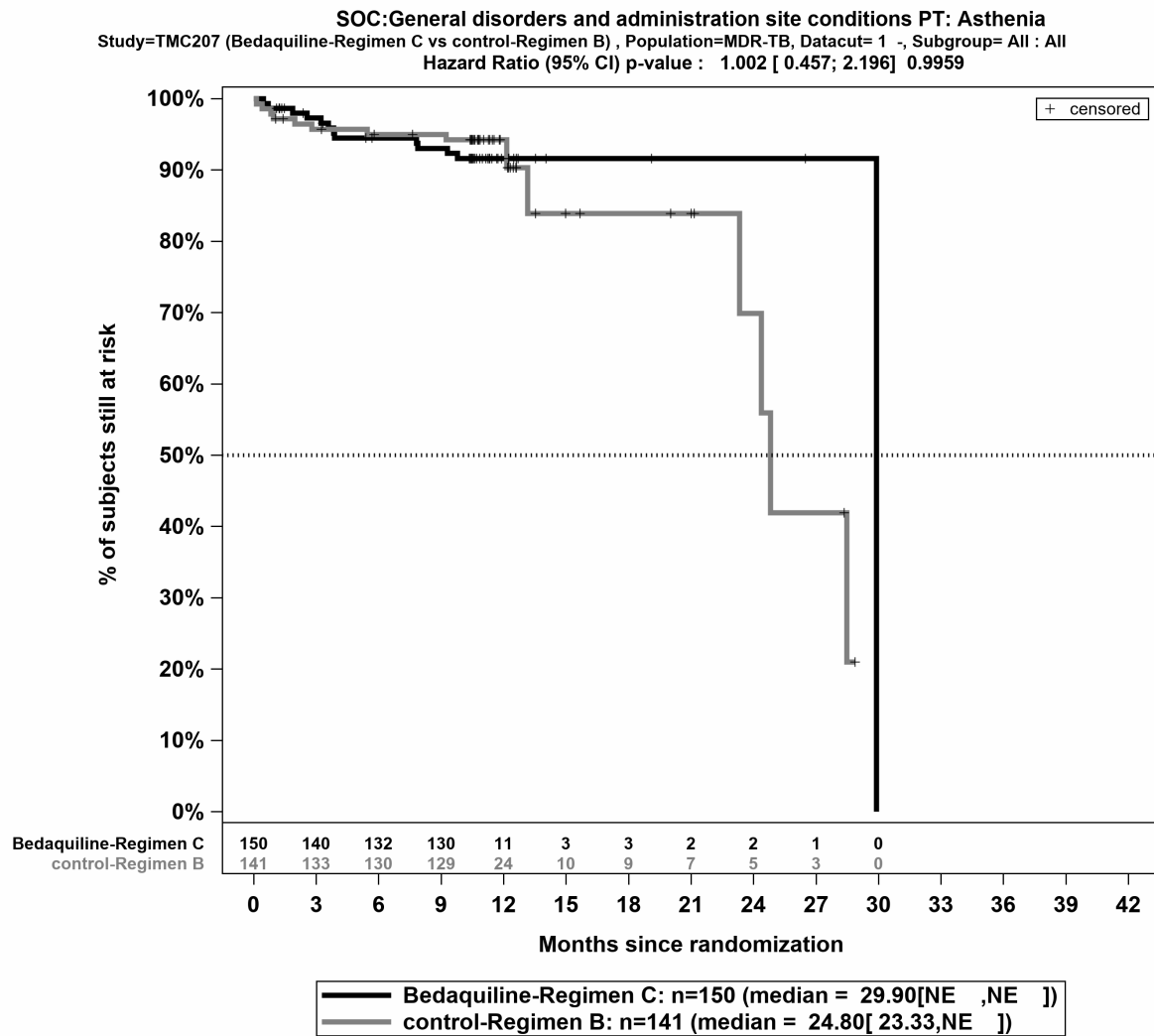
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Übelkeit* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



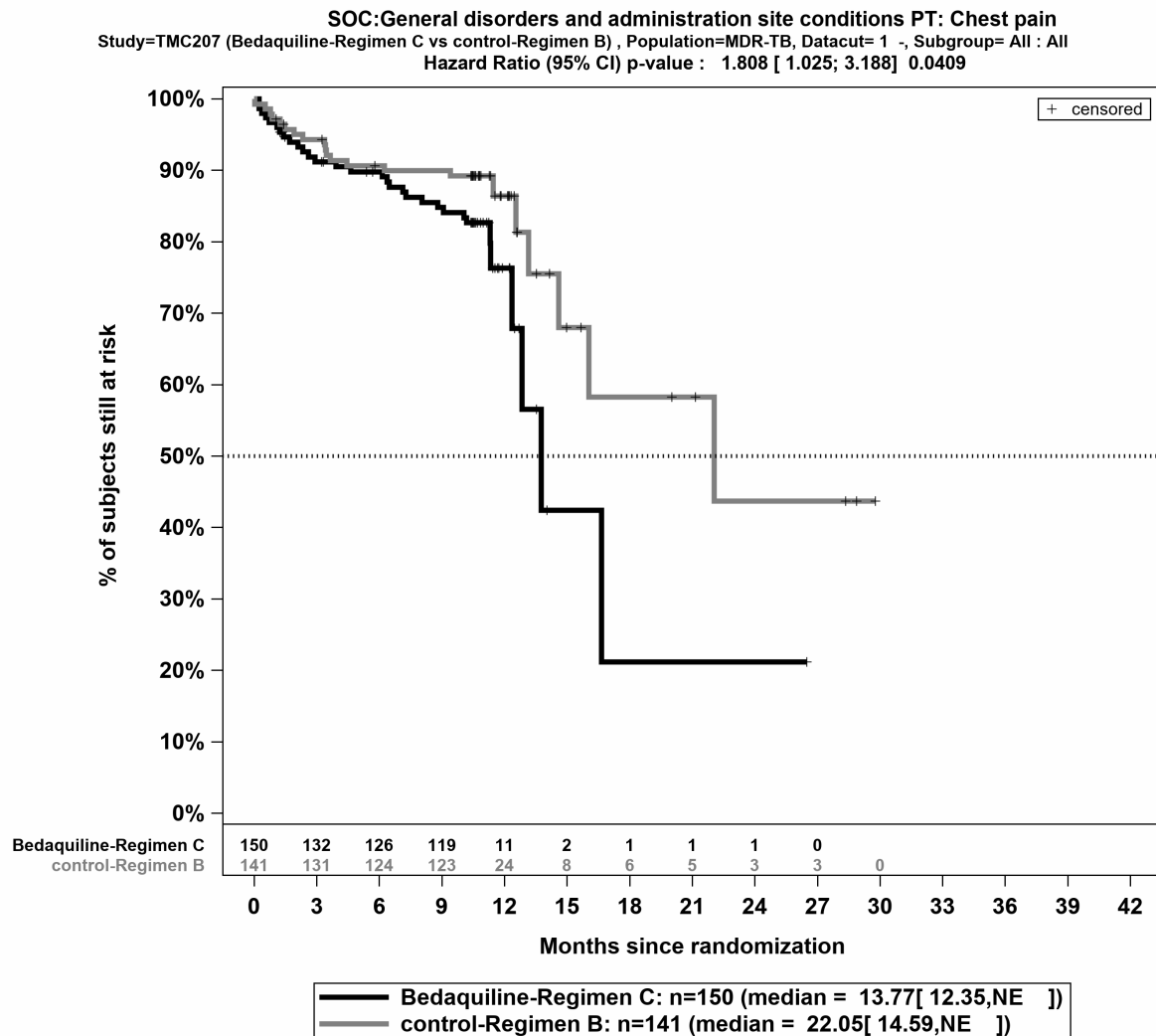
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Erbrechen* in der SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



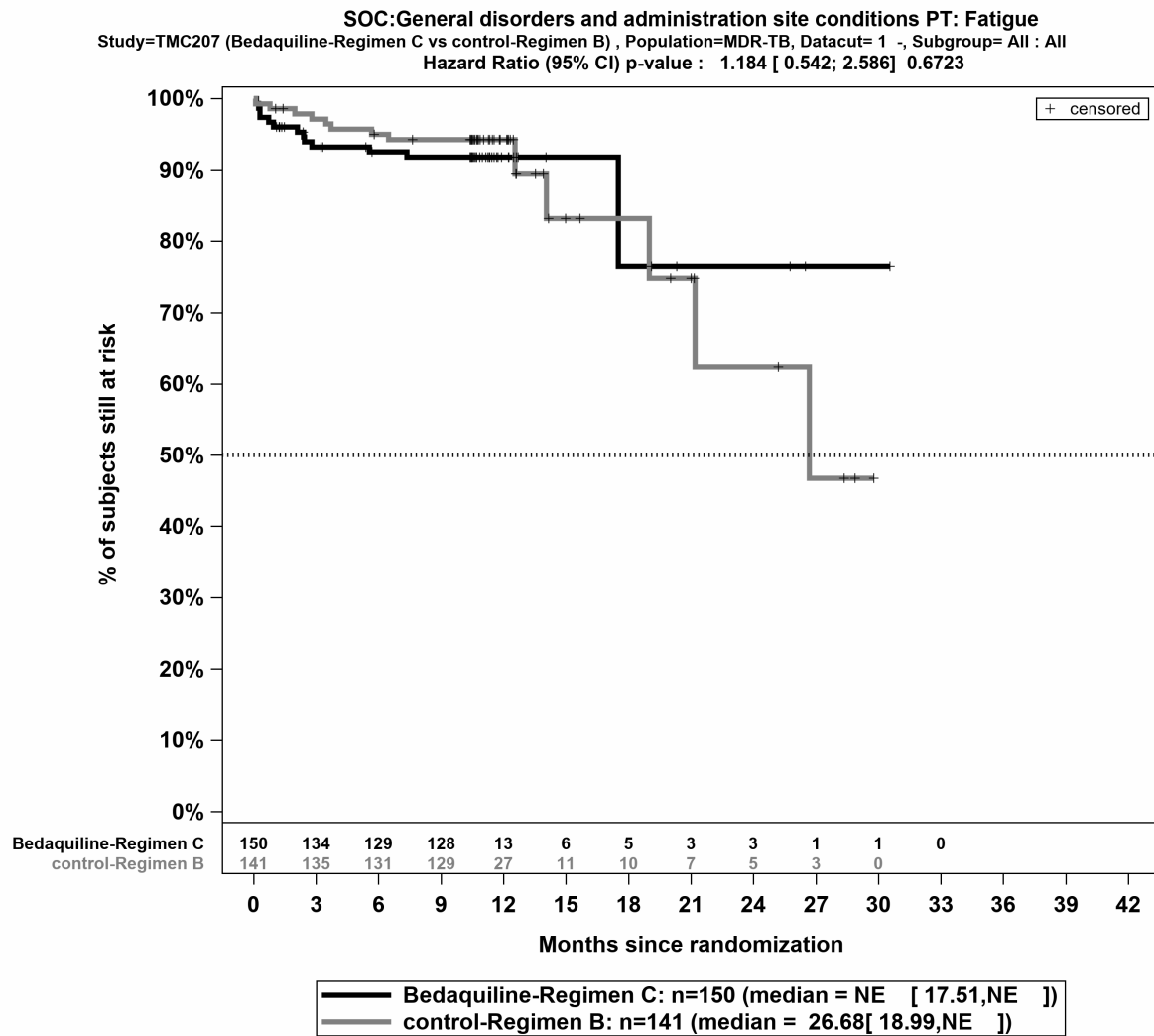
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



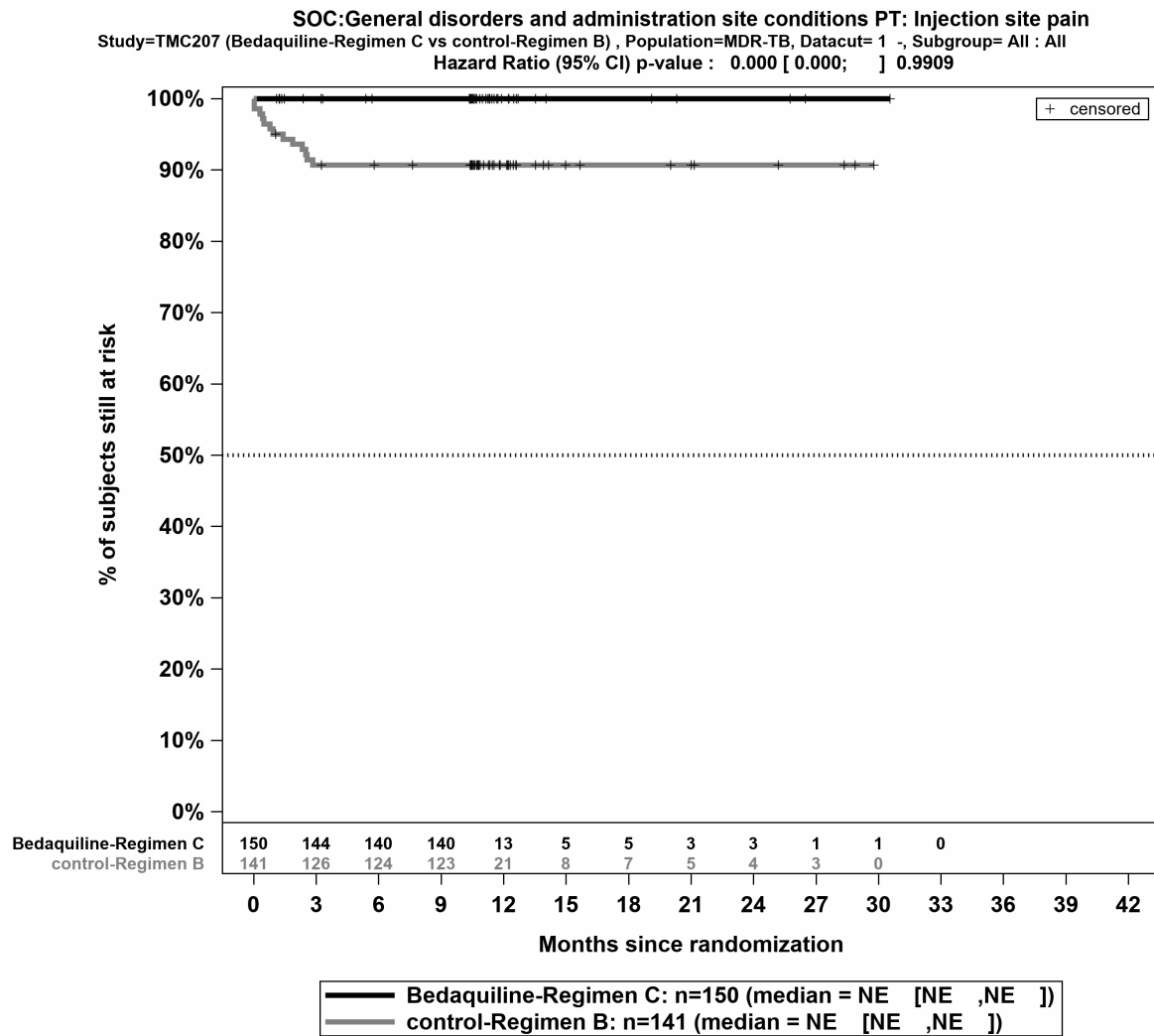
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Asthenie* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



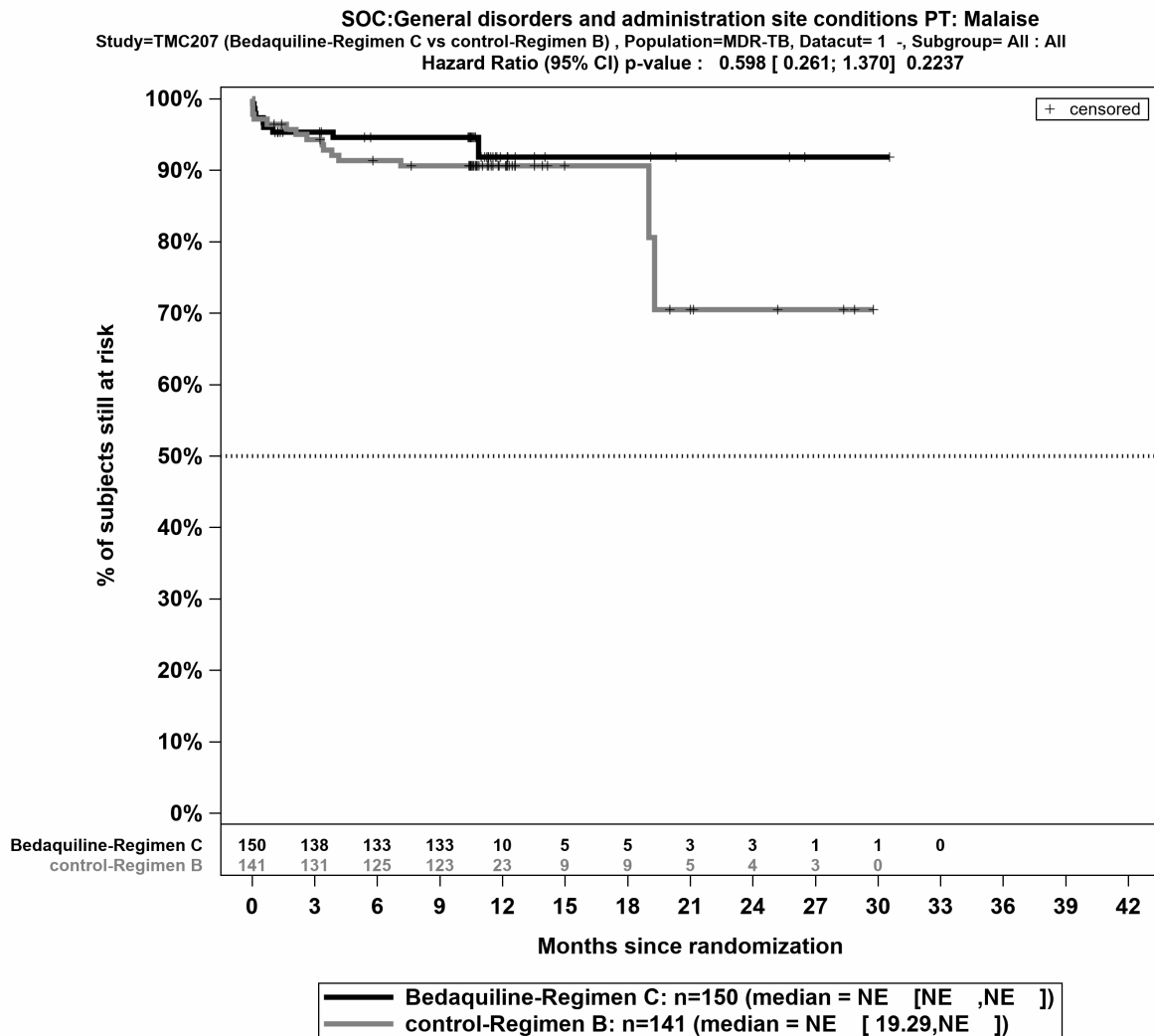
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Brustkorbschmerz* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



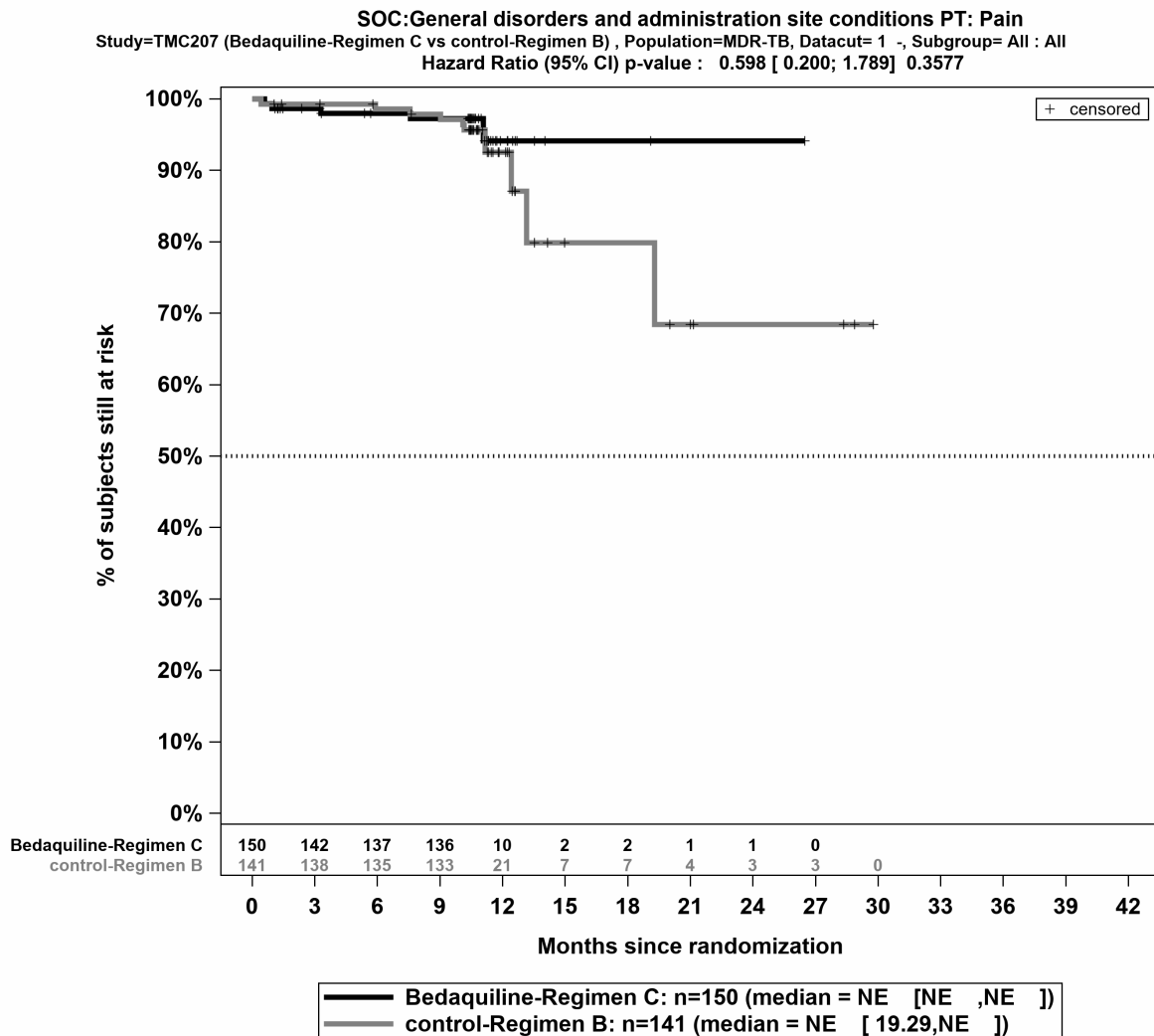
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ermüdung* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



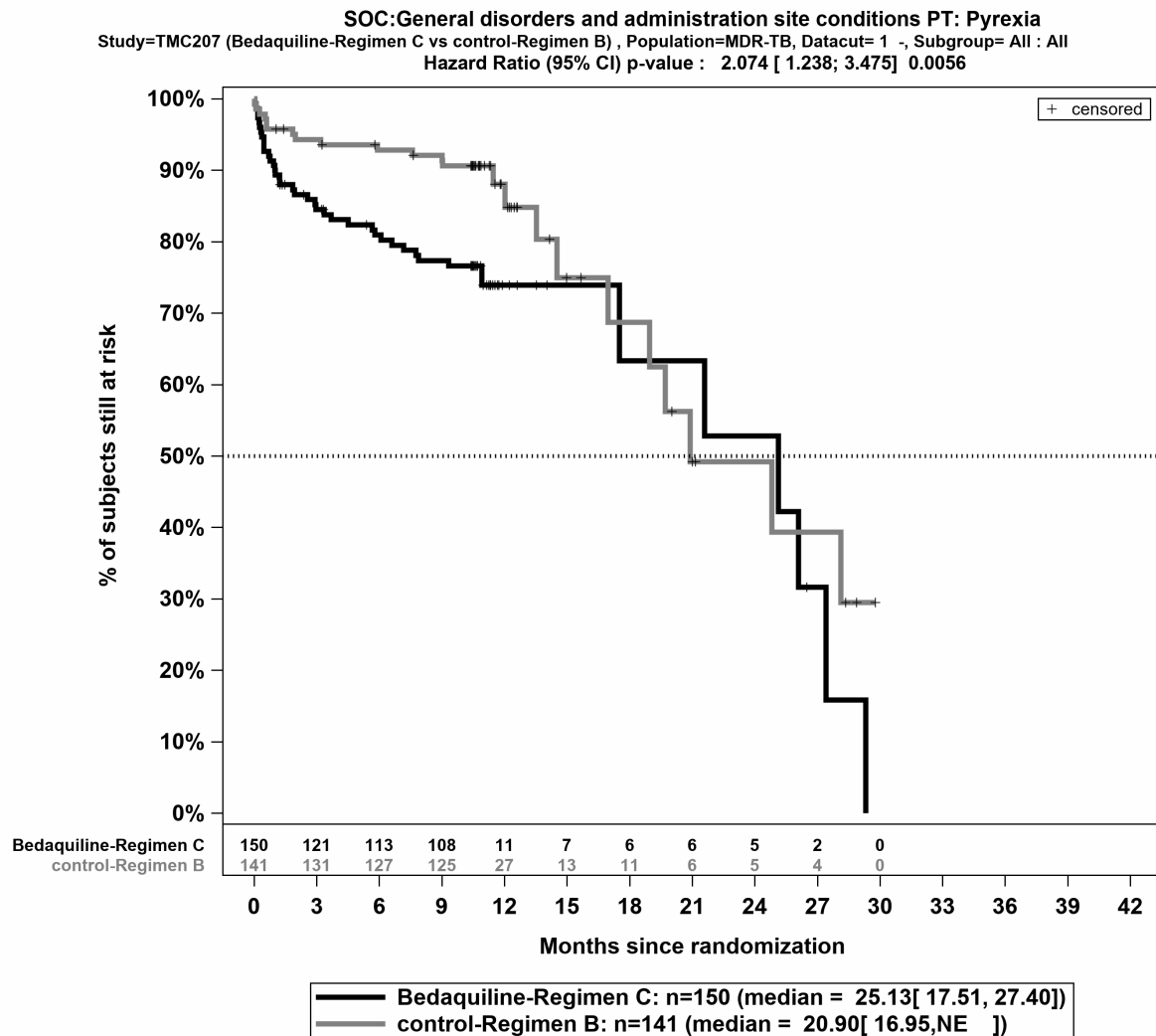
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schmerzen an der Injektionsstelle* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



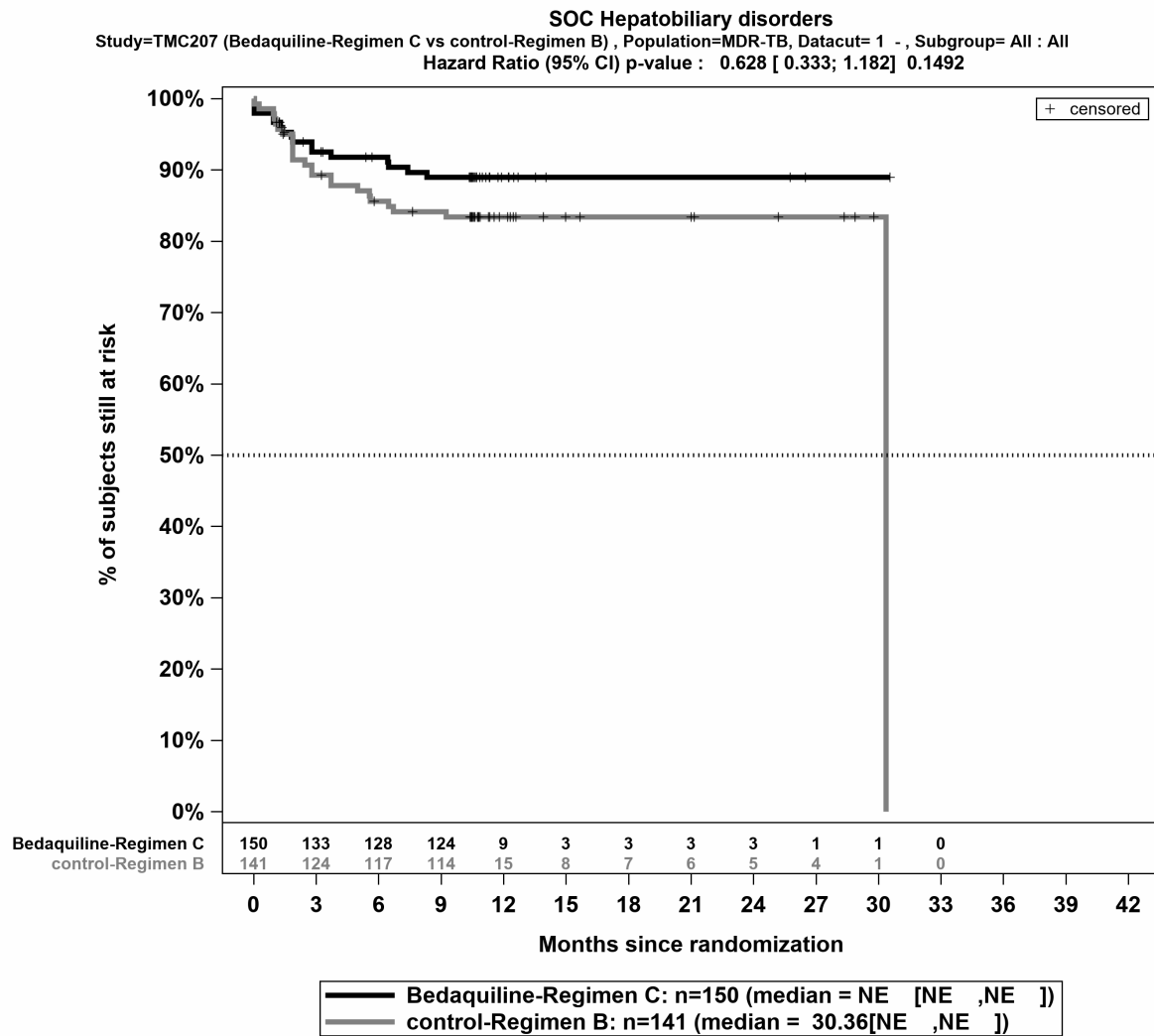
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Unwohlsein an der Injektionsstelle* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



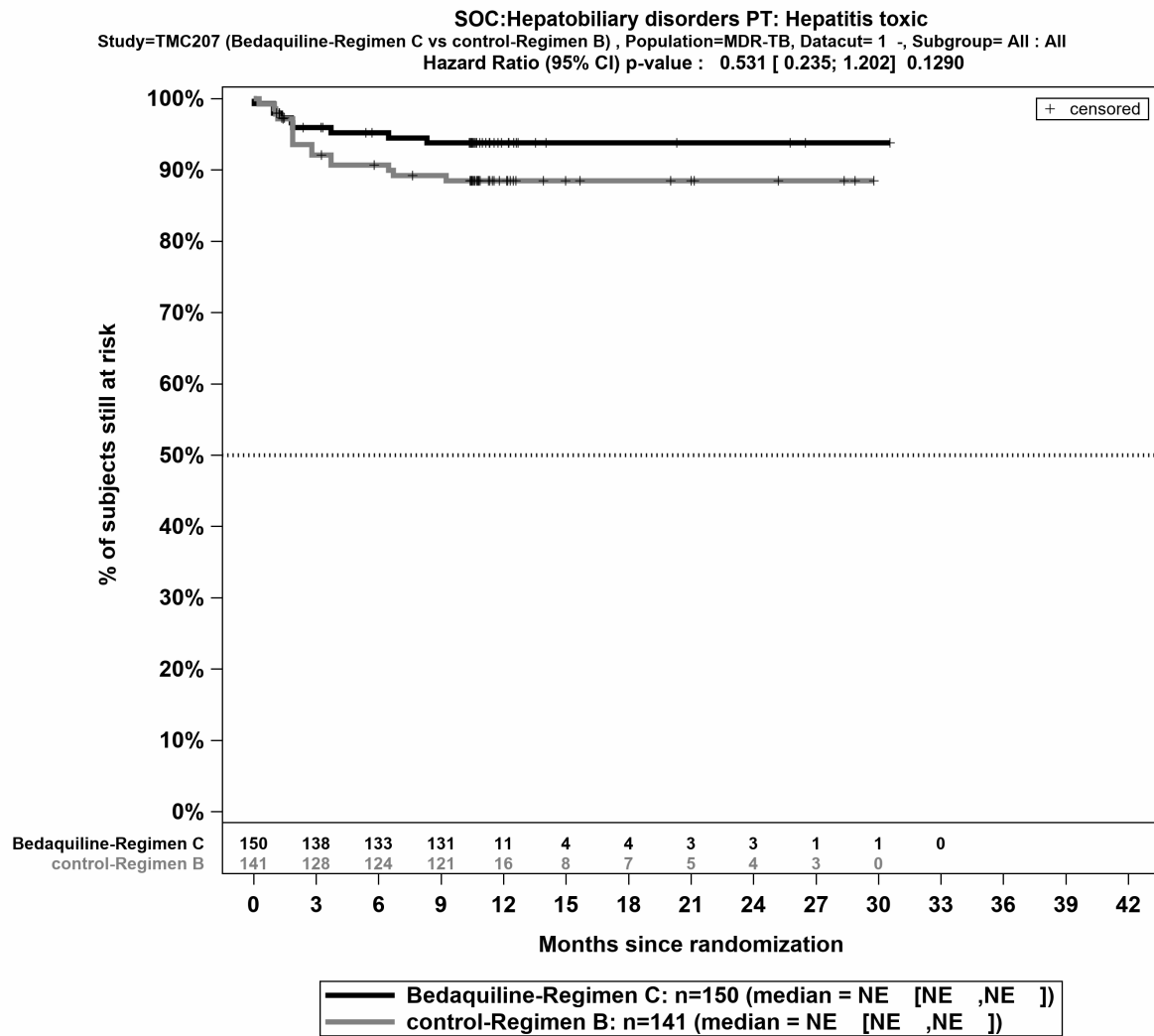
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schmerz* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



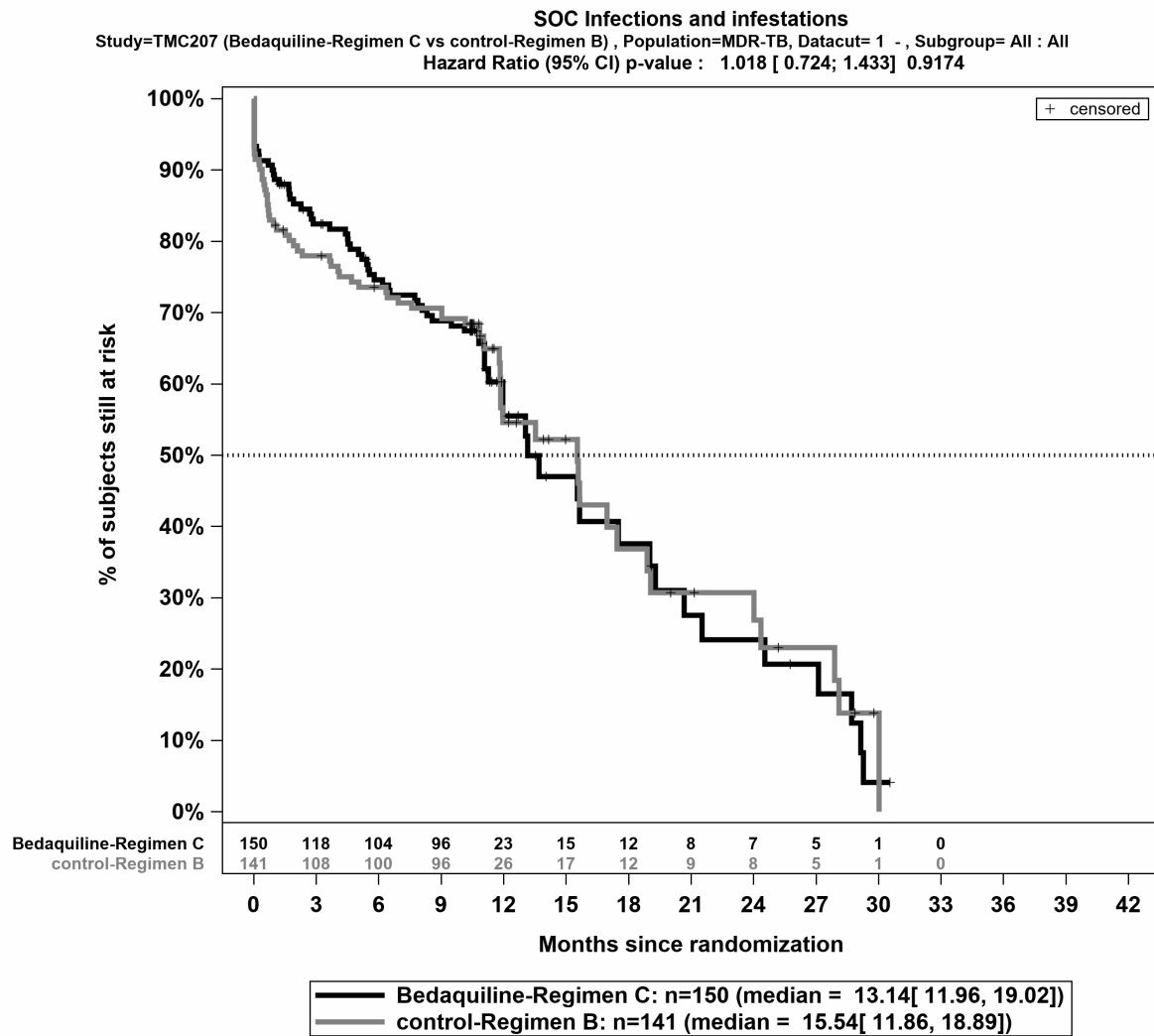
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Fieber* in der SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



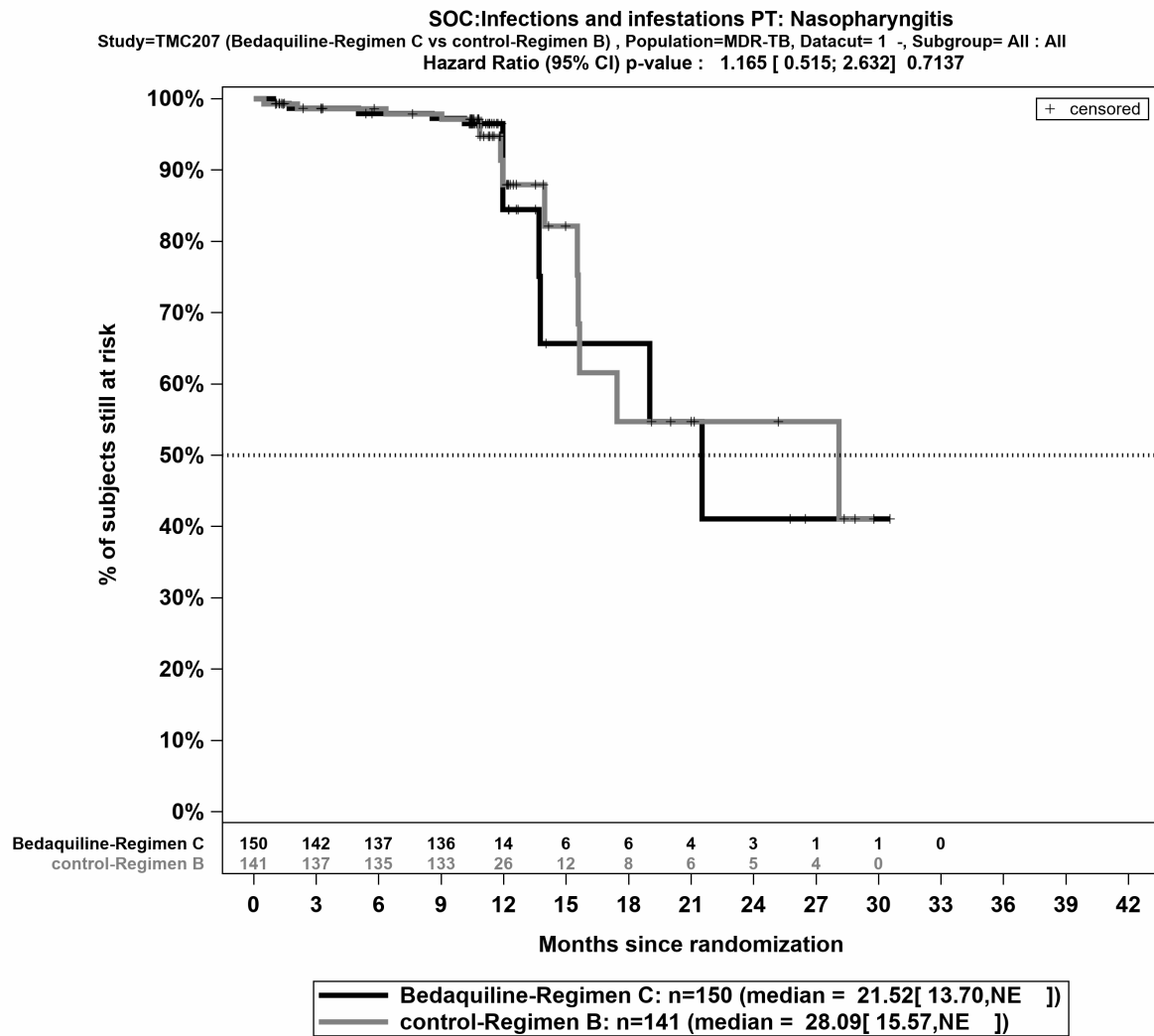
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Leber- und Gallenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



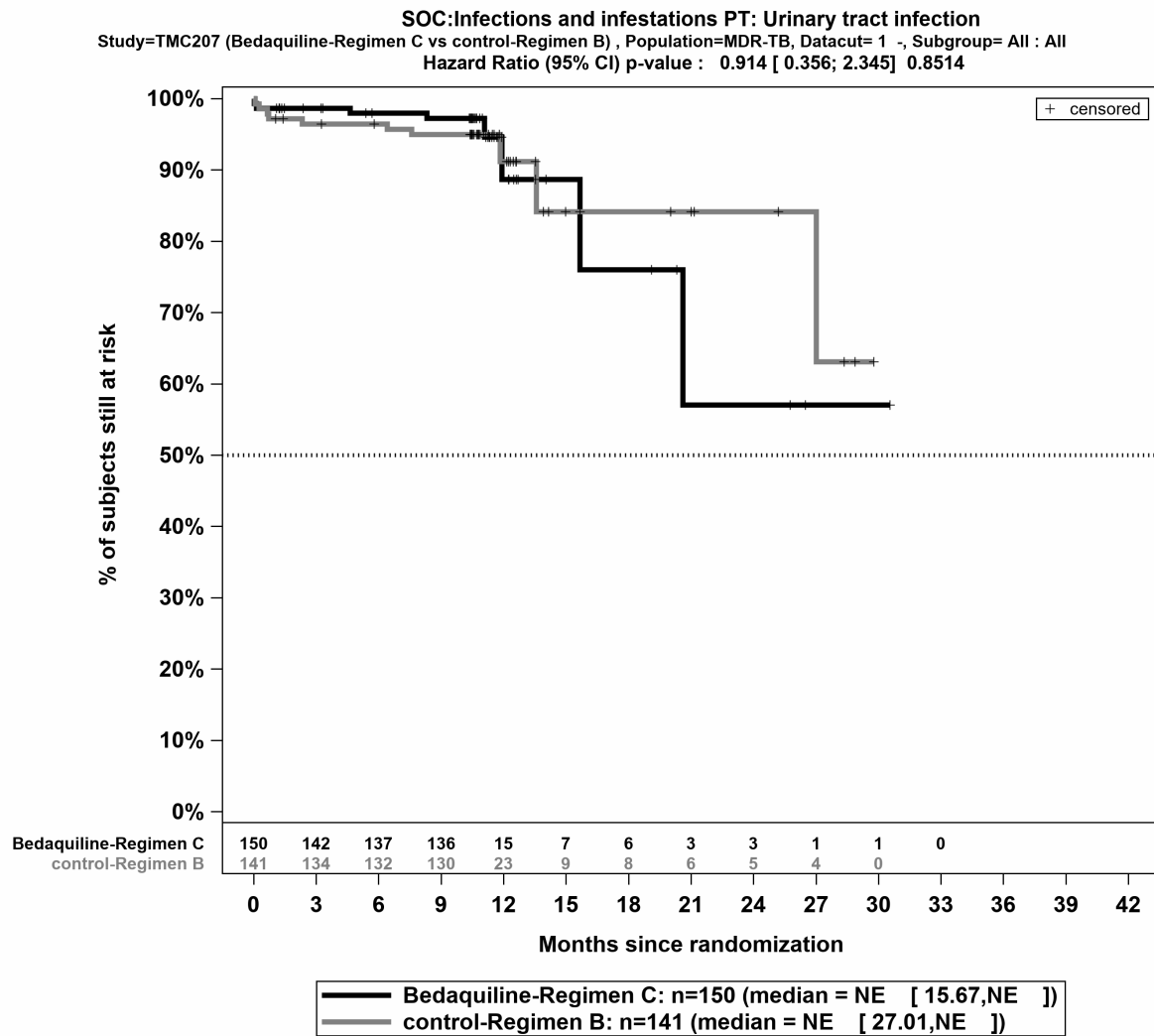
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hepatitis toxisch* in der SOC: *Leber- und Gallenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



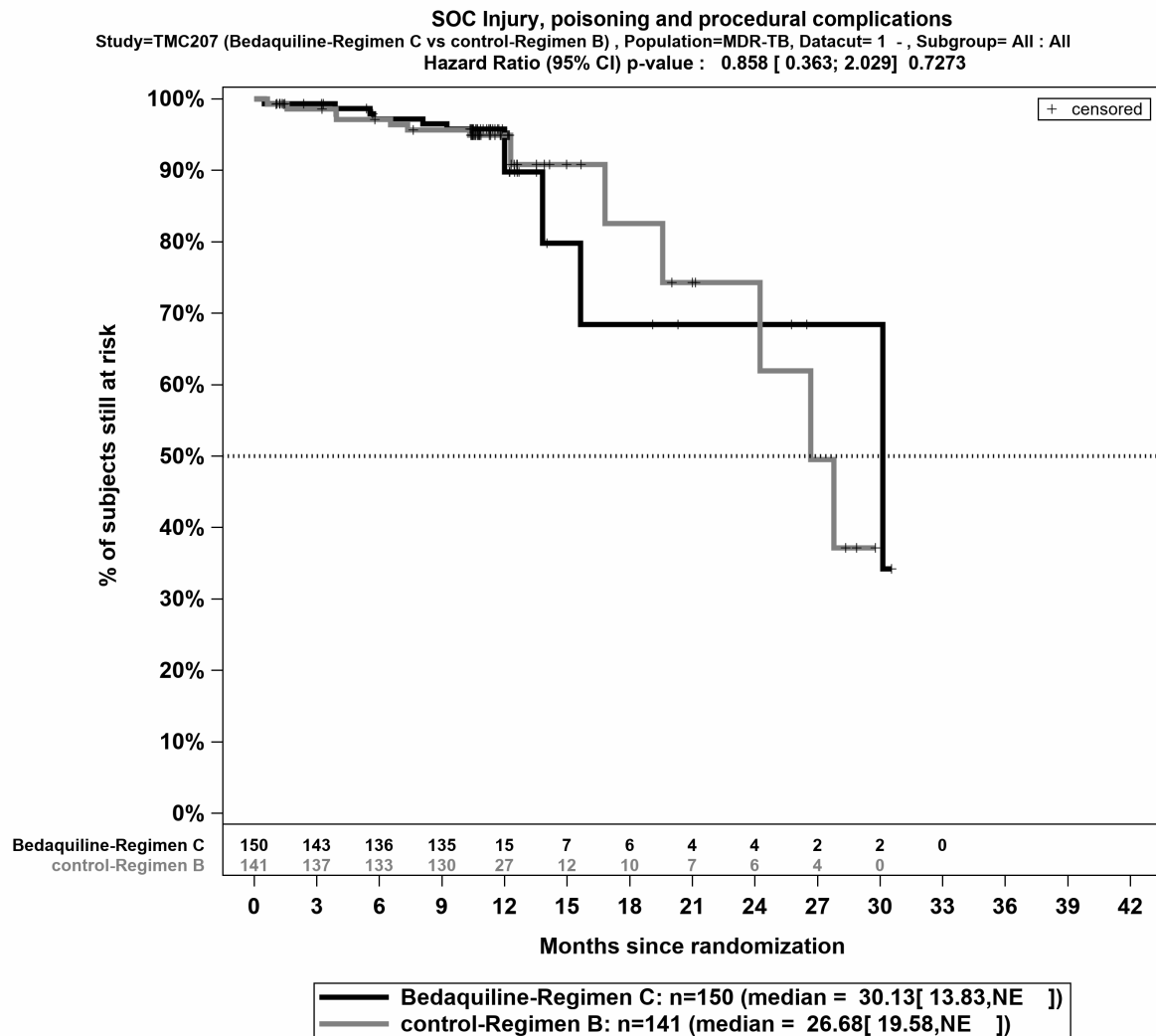
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



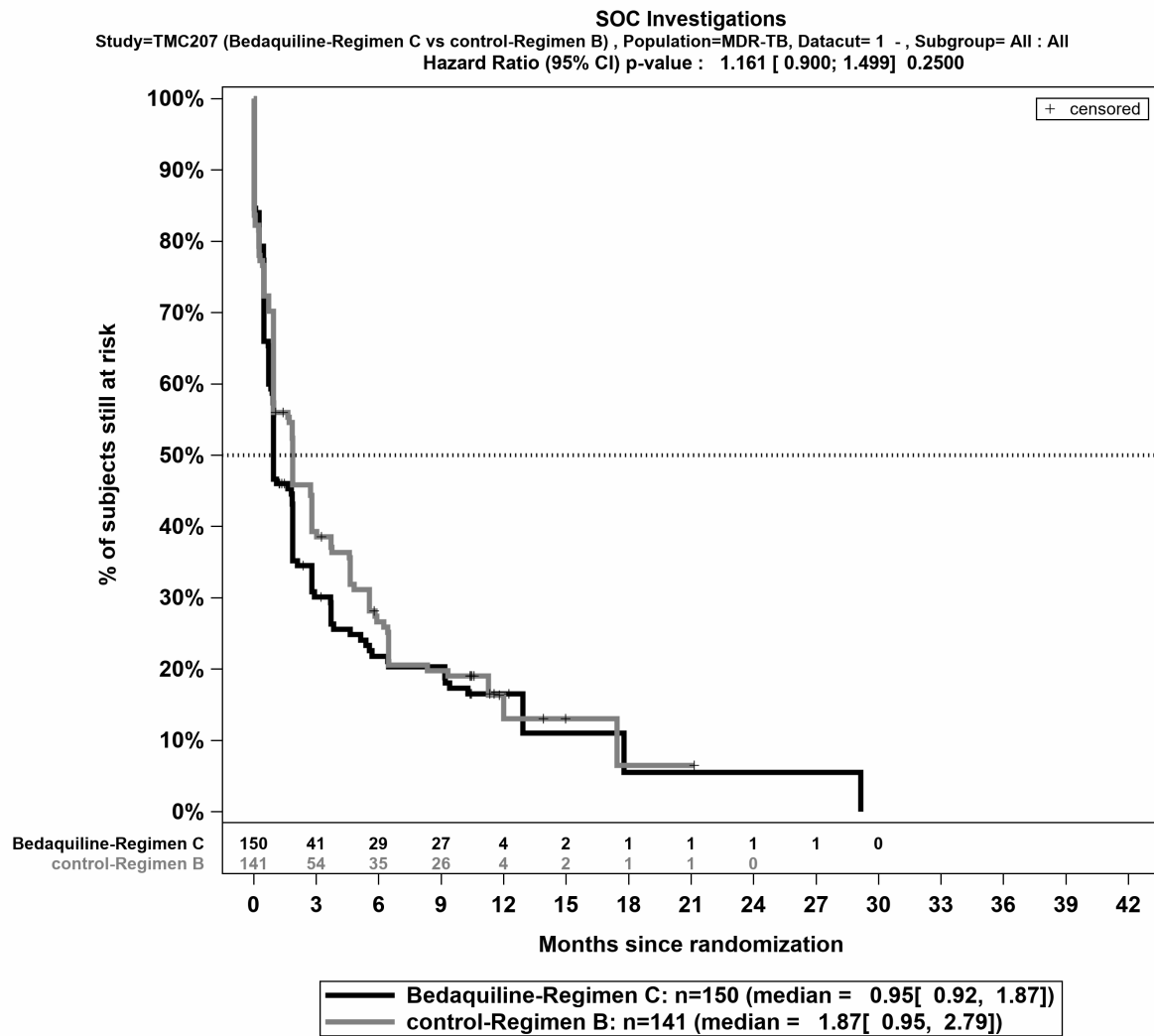
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Nasopharyngitis* in der SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



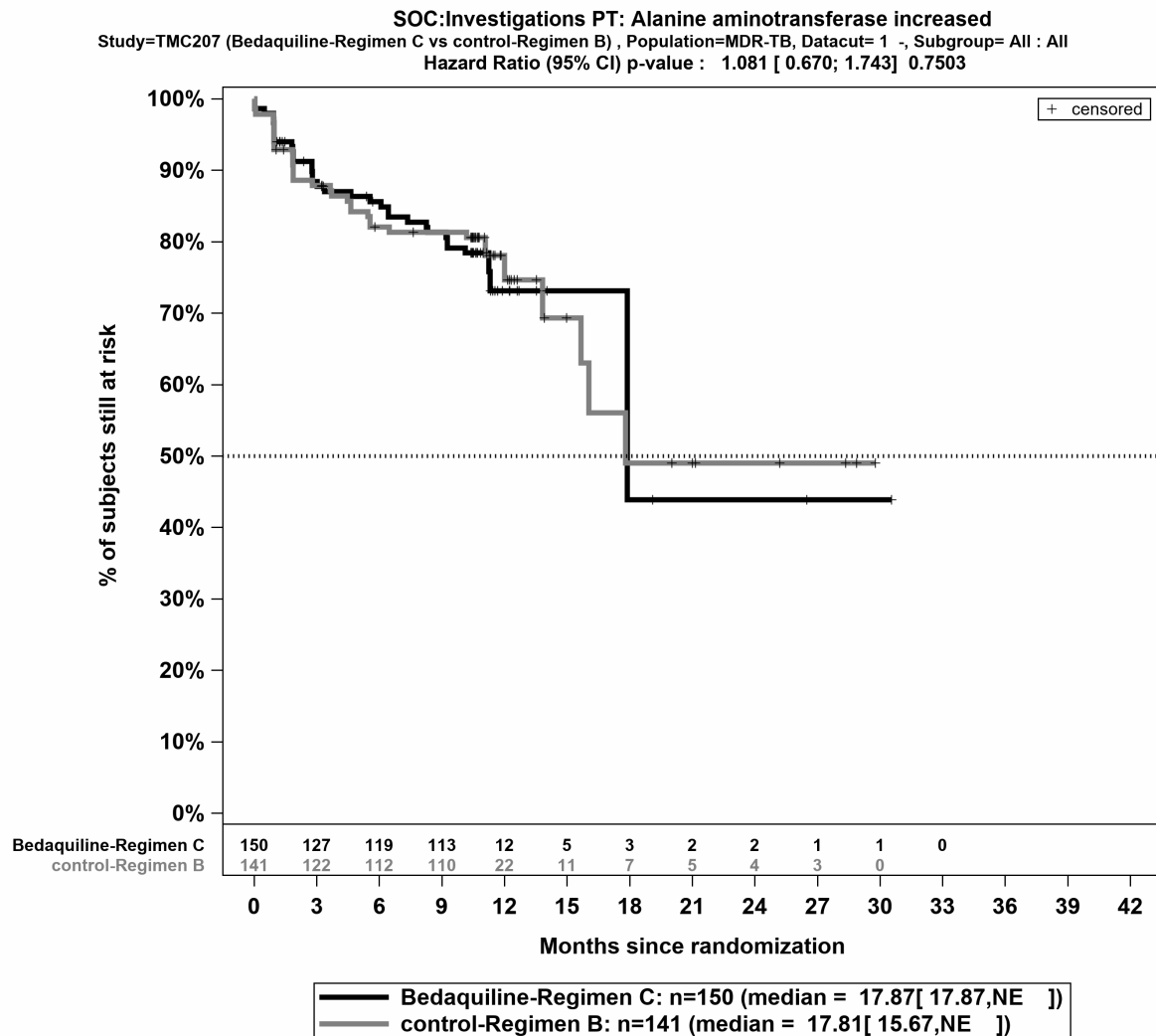
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Harnwegsinfektion* in der SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



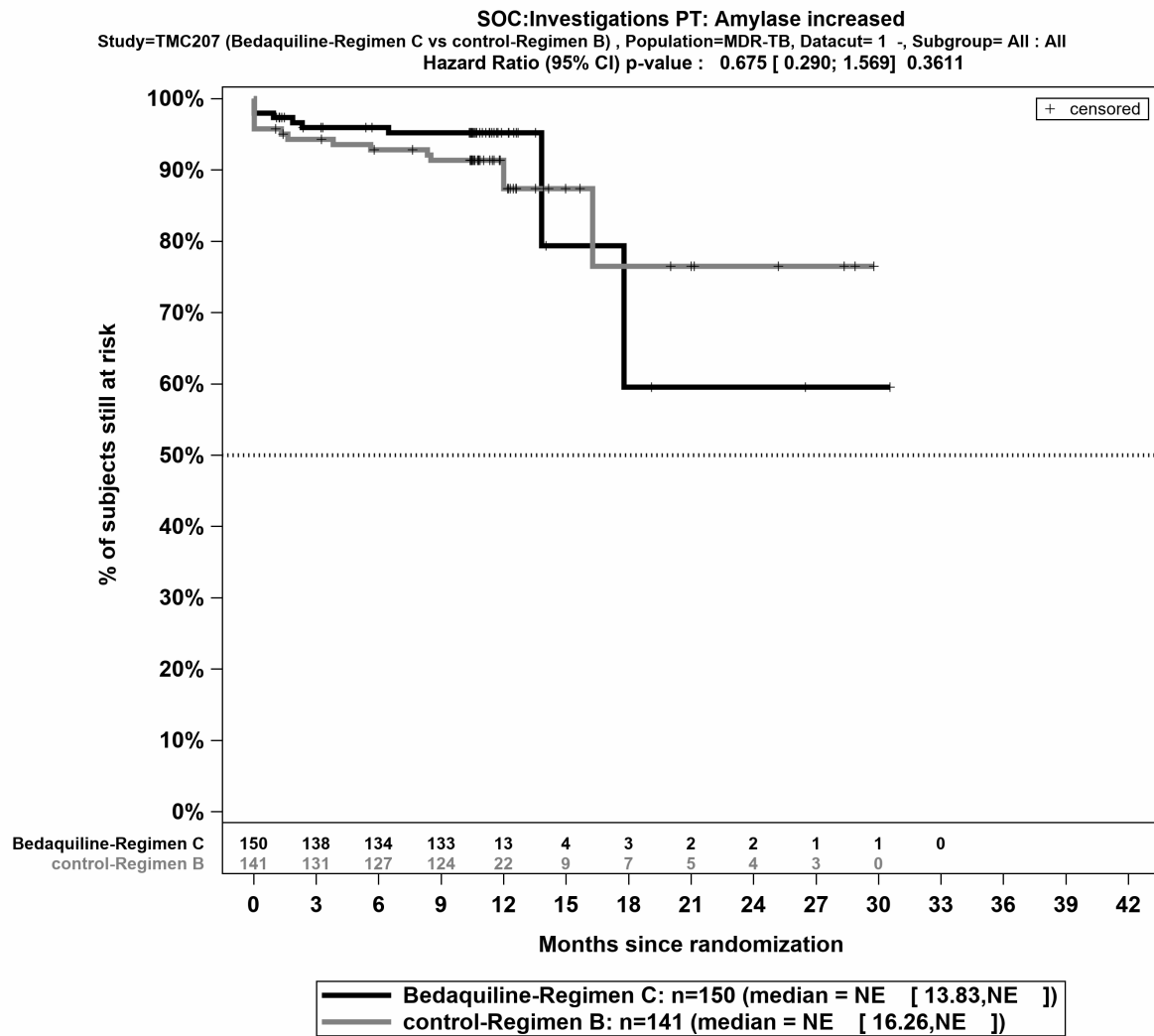
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



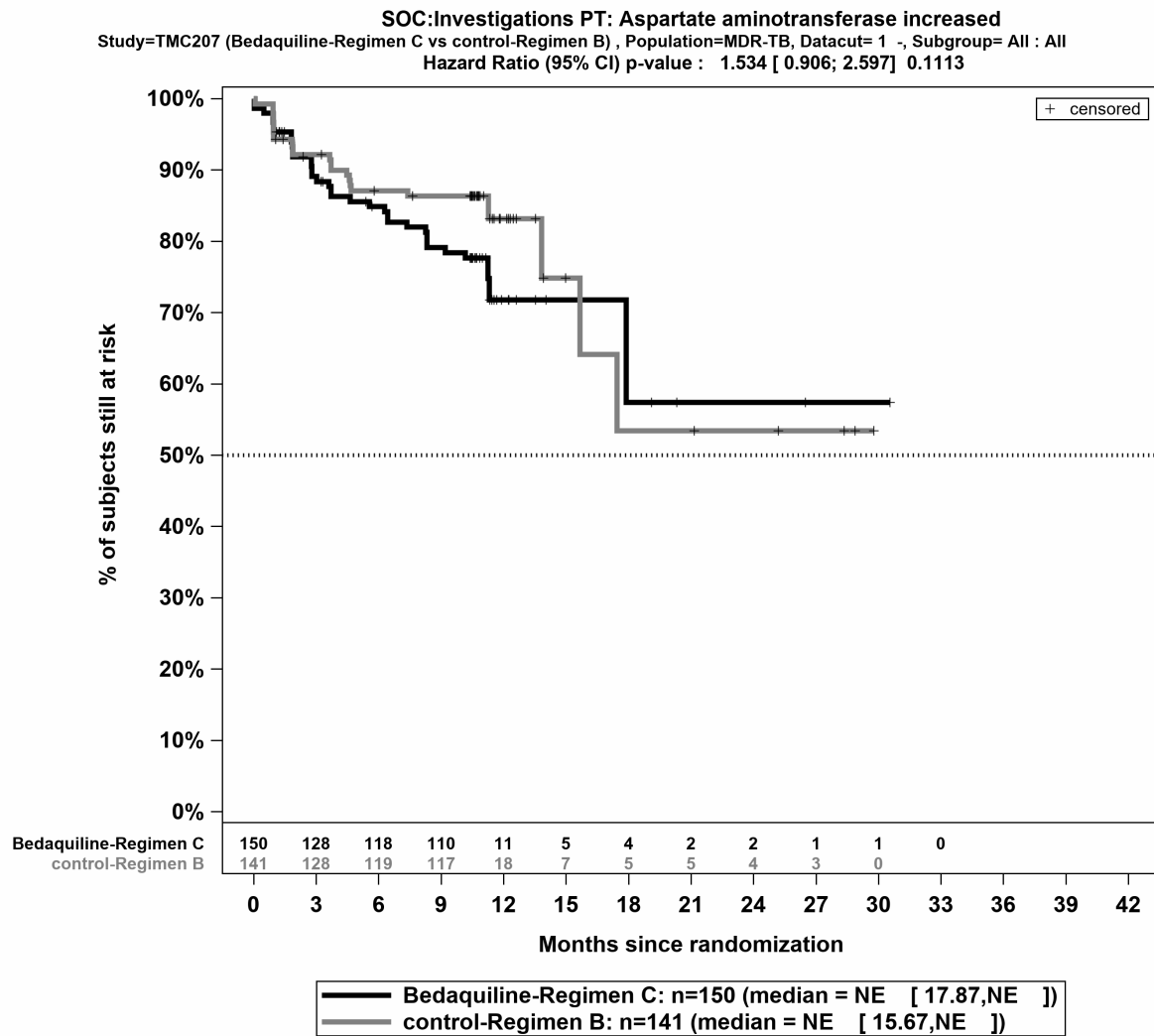
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



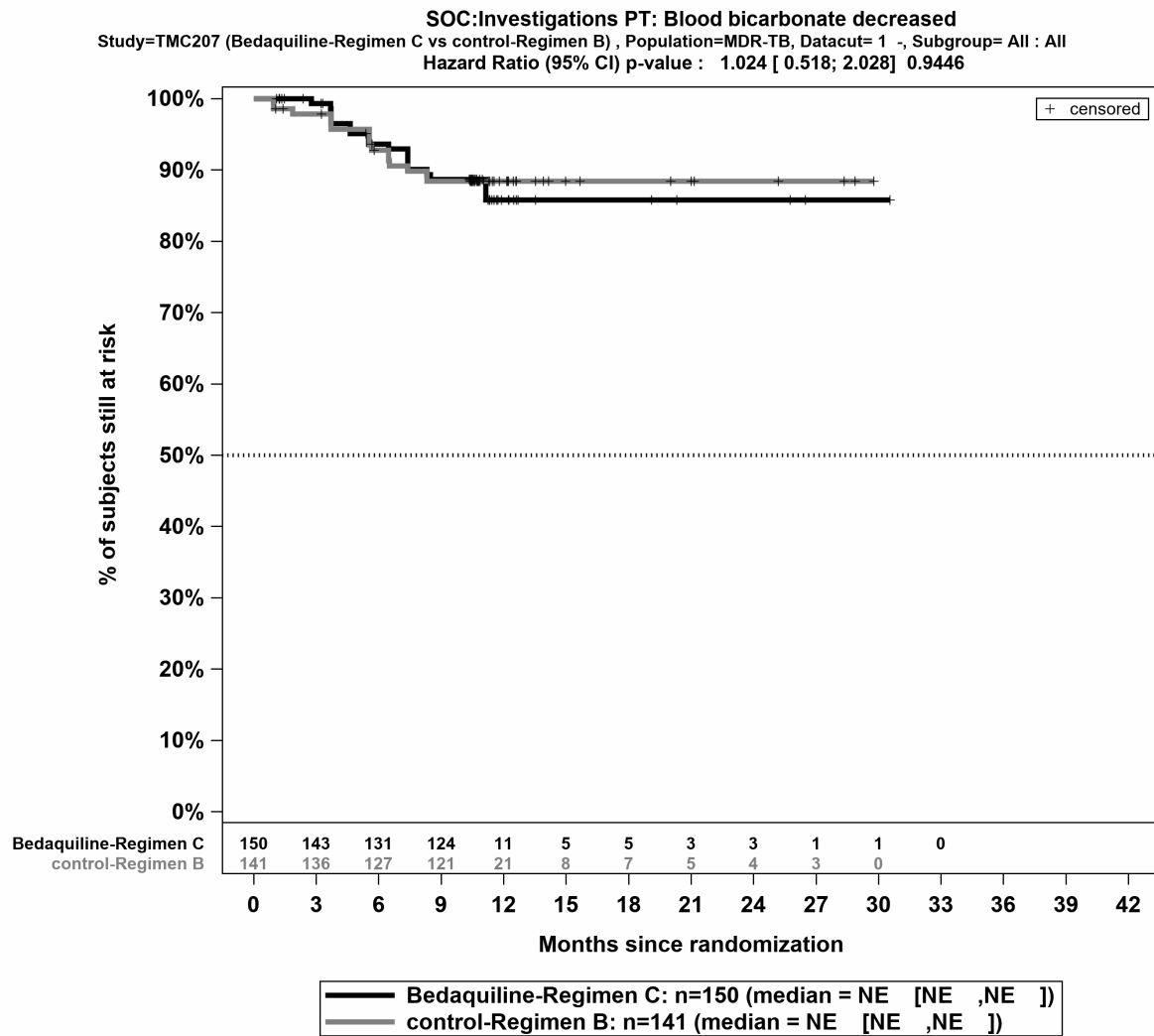
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Alaninamino-transferase erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



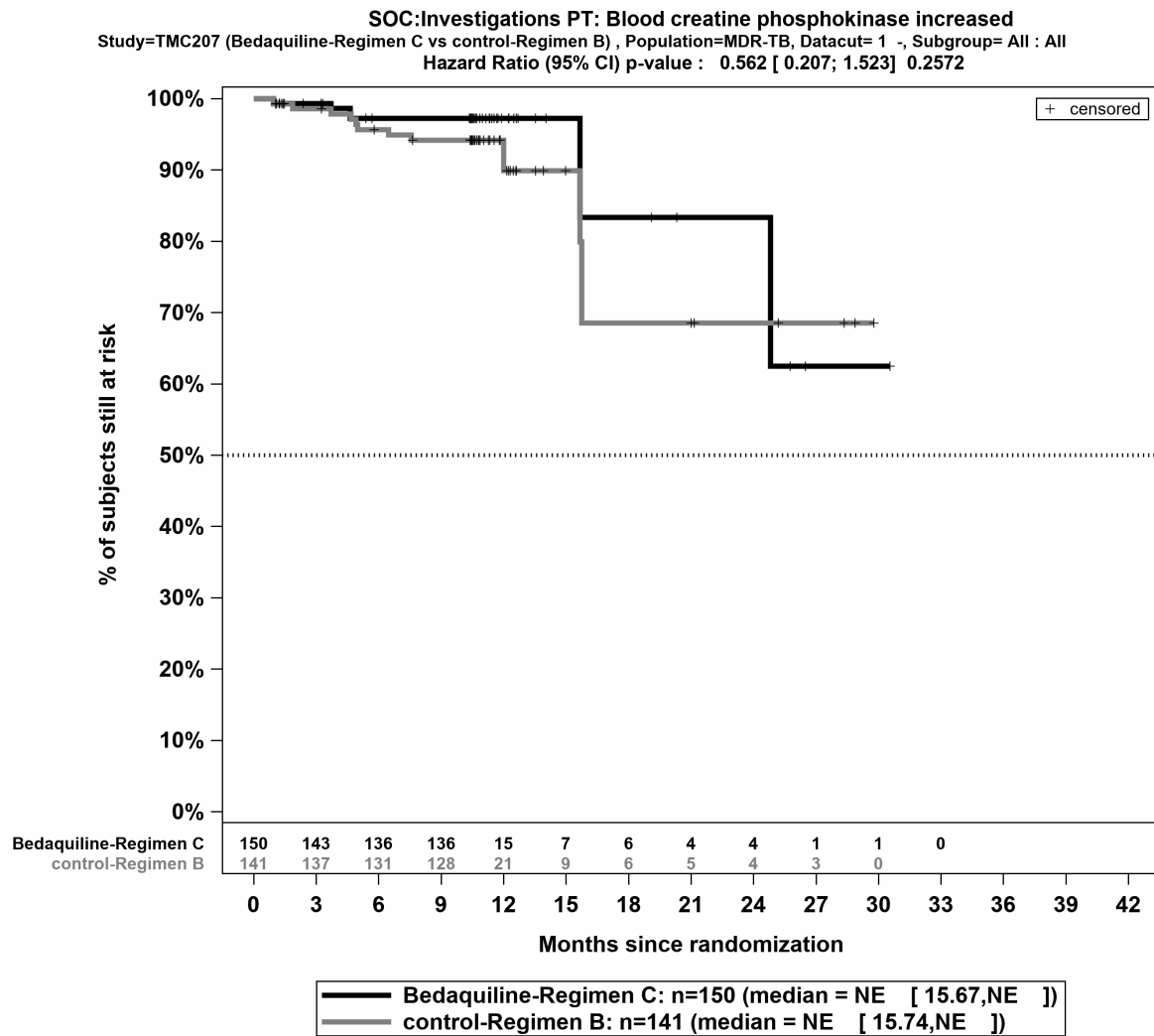
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Amylase erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



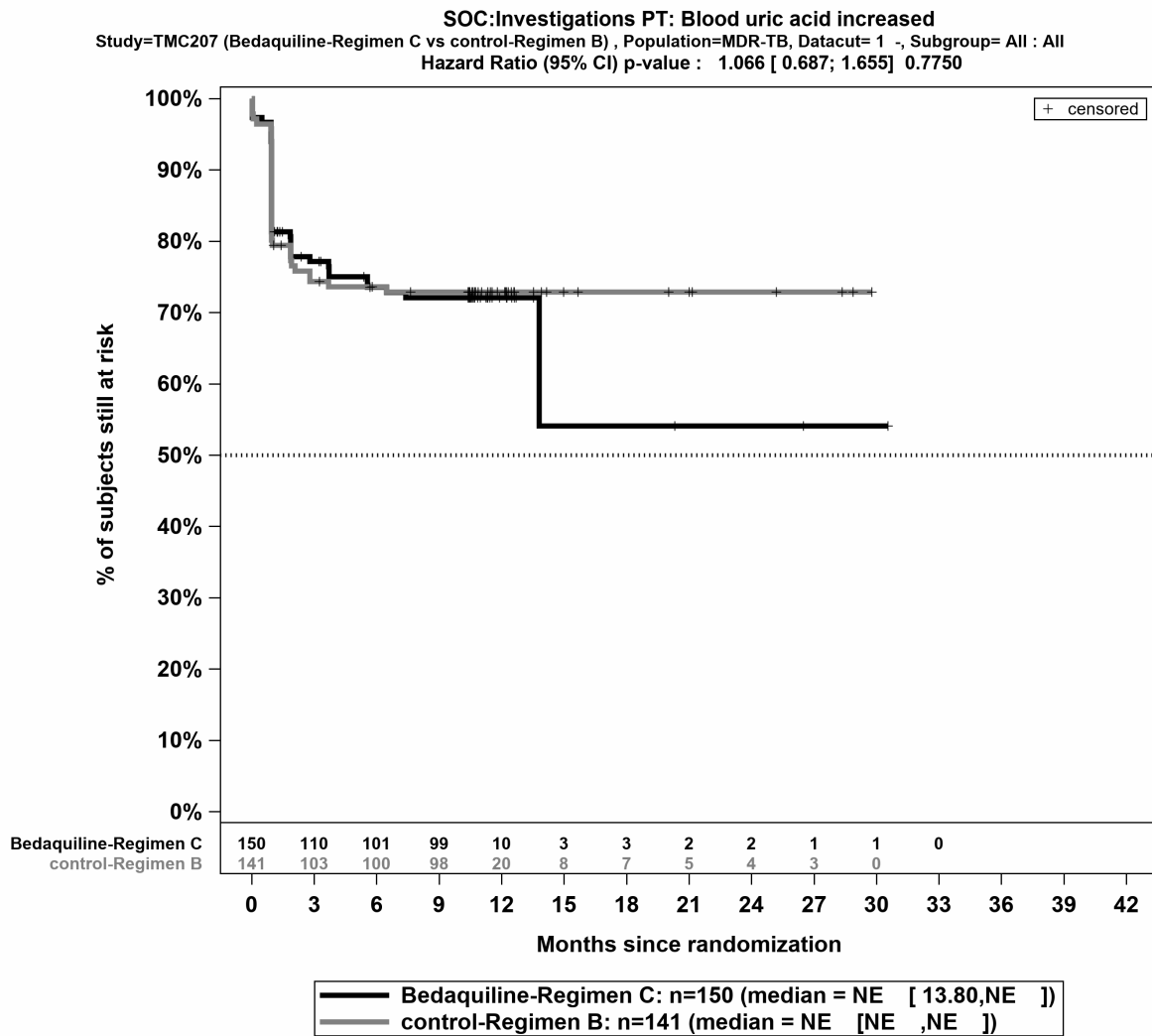
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Aspartataminotransferase erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



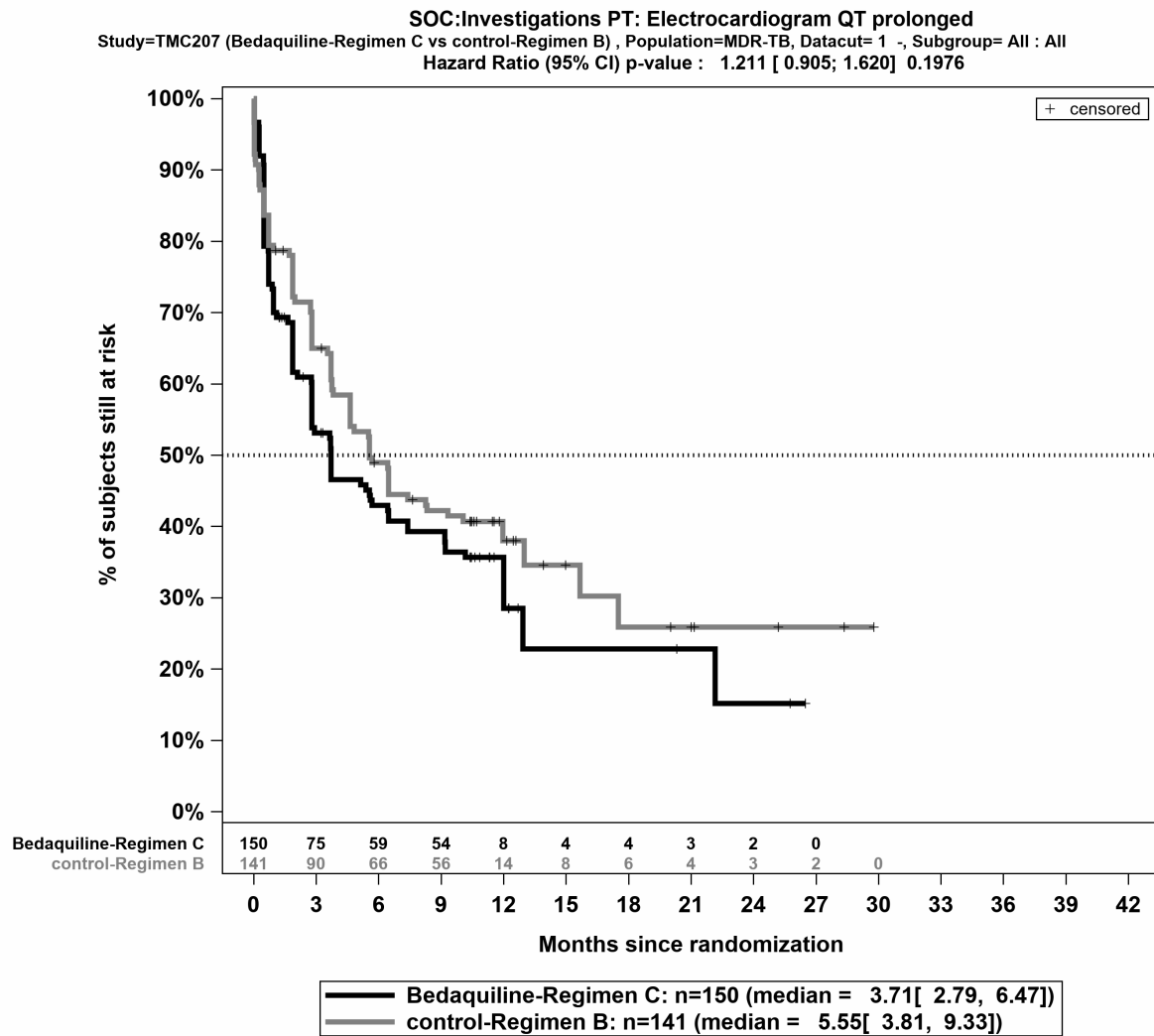
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Bikarbonat im Blut erniedrigt* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



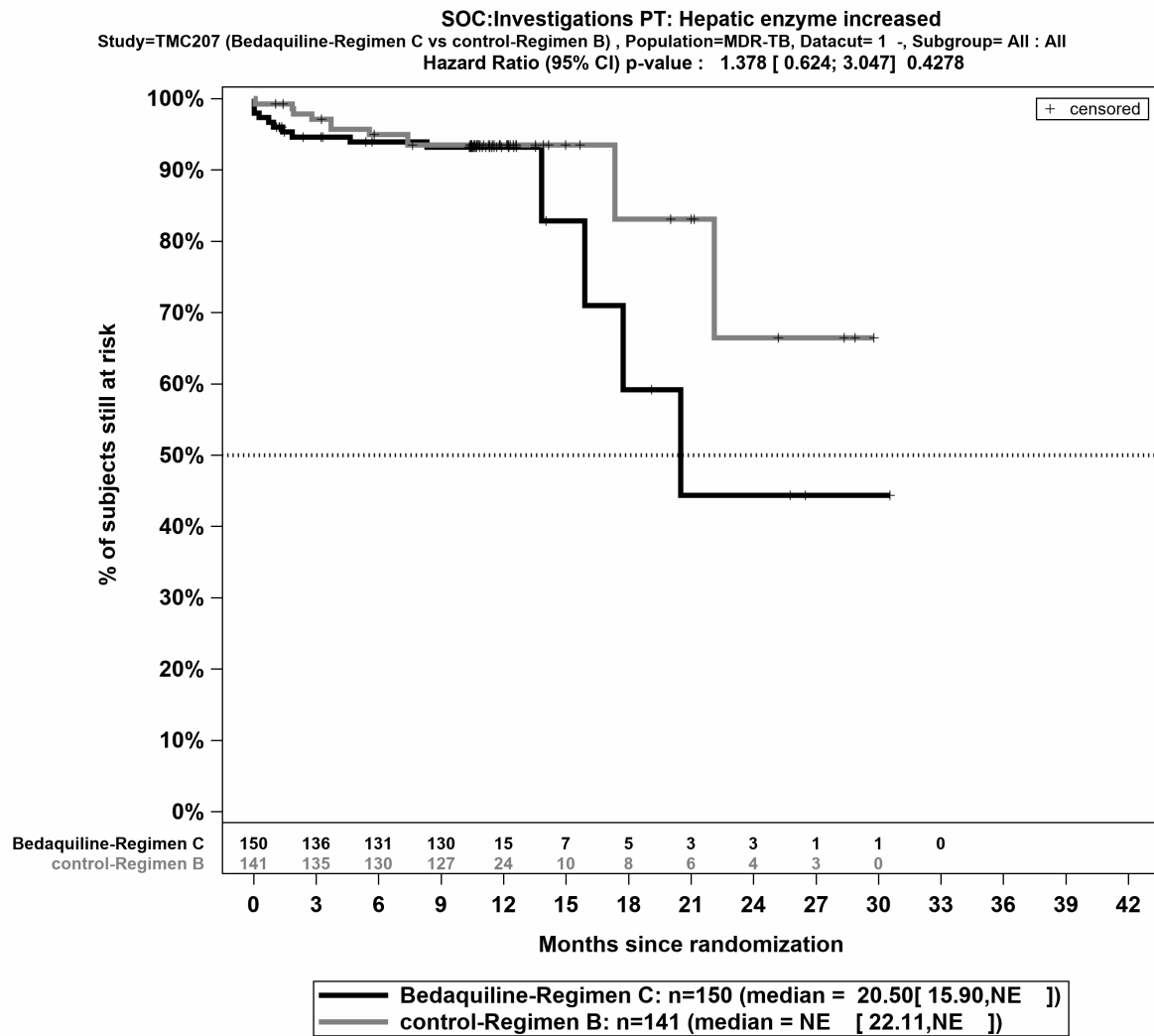
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kreatinphosphokinase im Blut erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



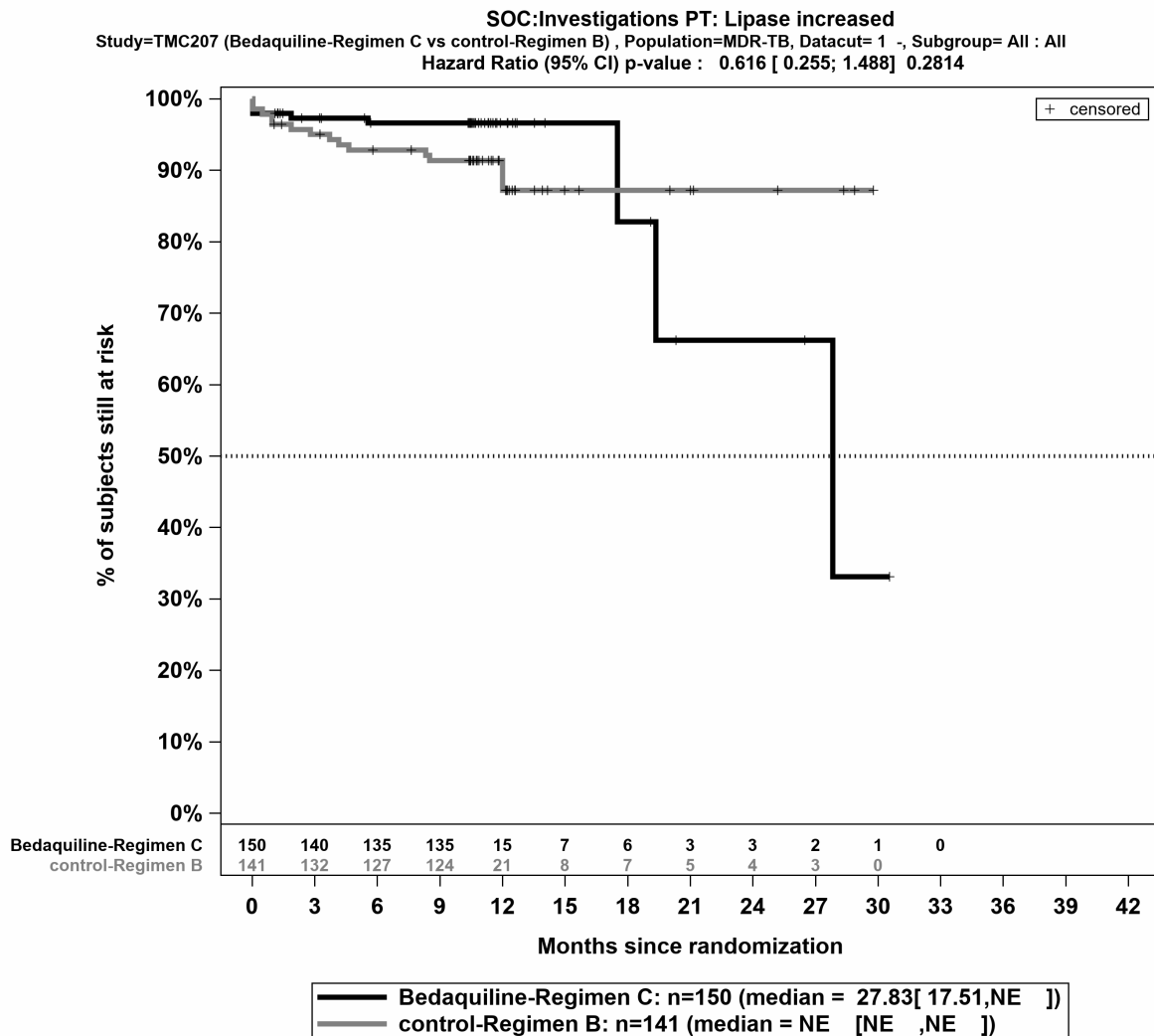
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Harnsäure im Blut erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



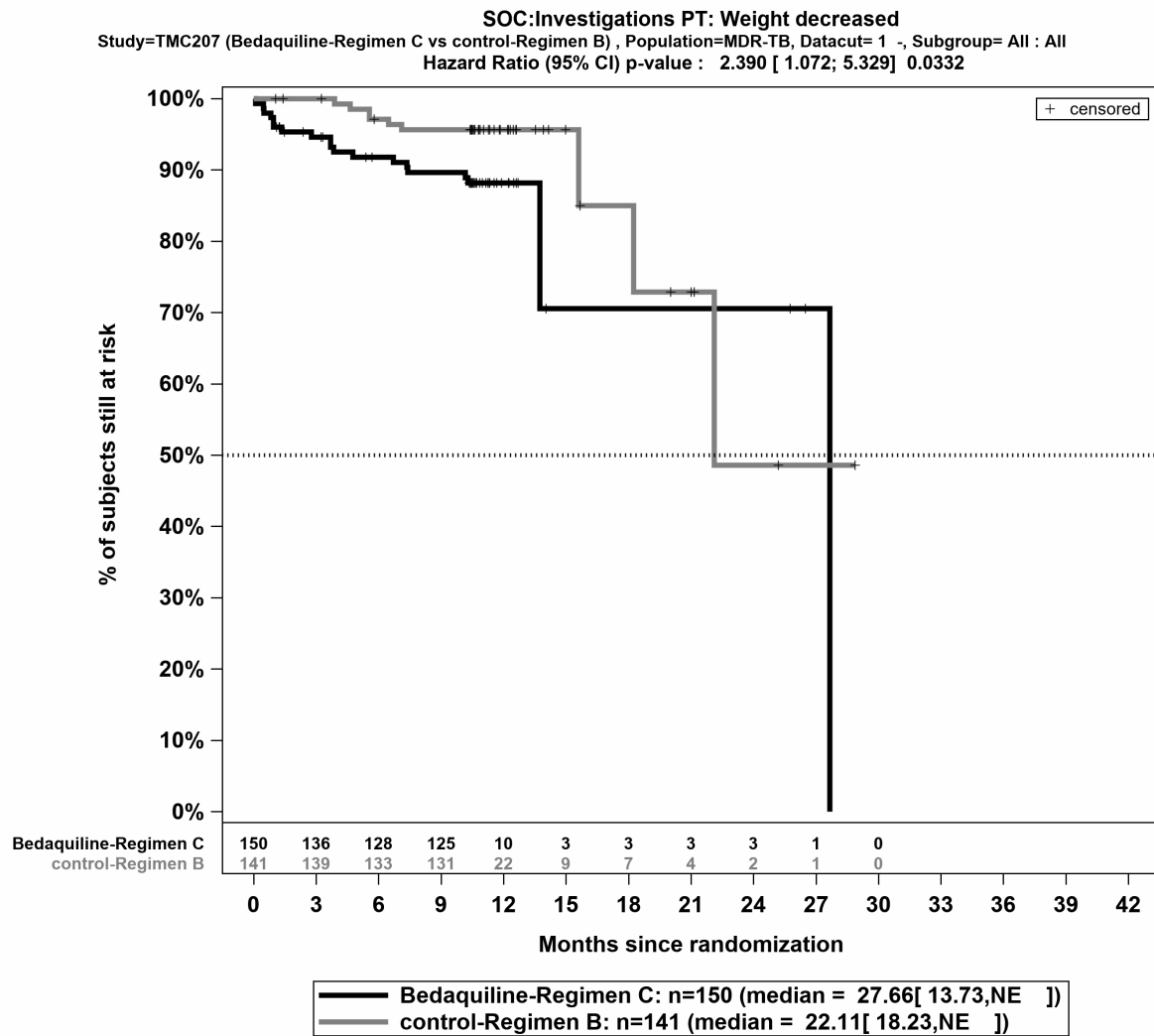
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Elektrokardiogramm QT verlängert* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



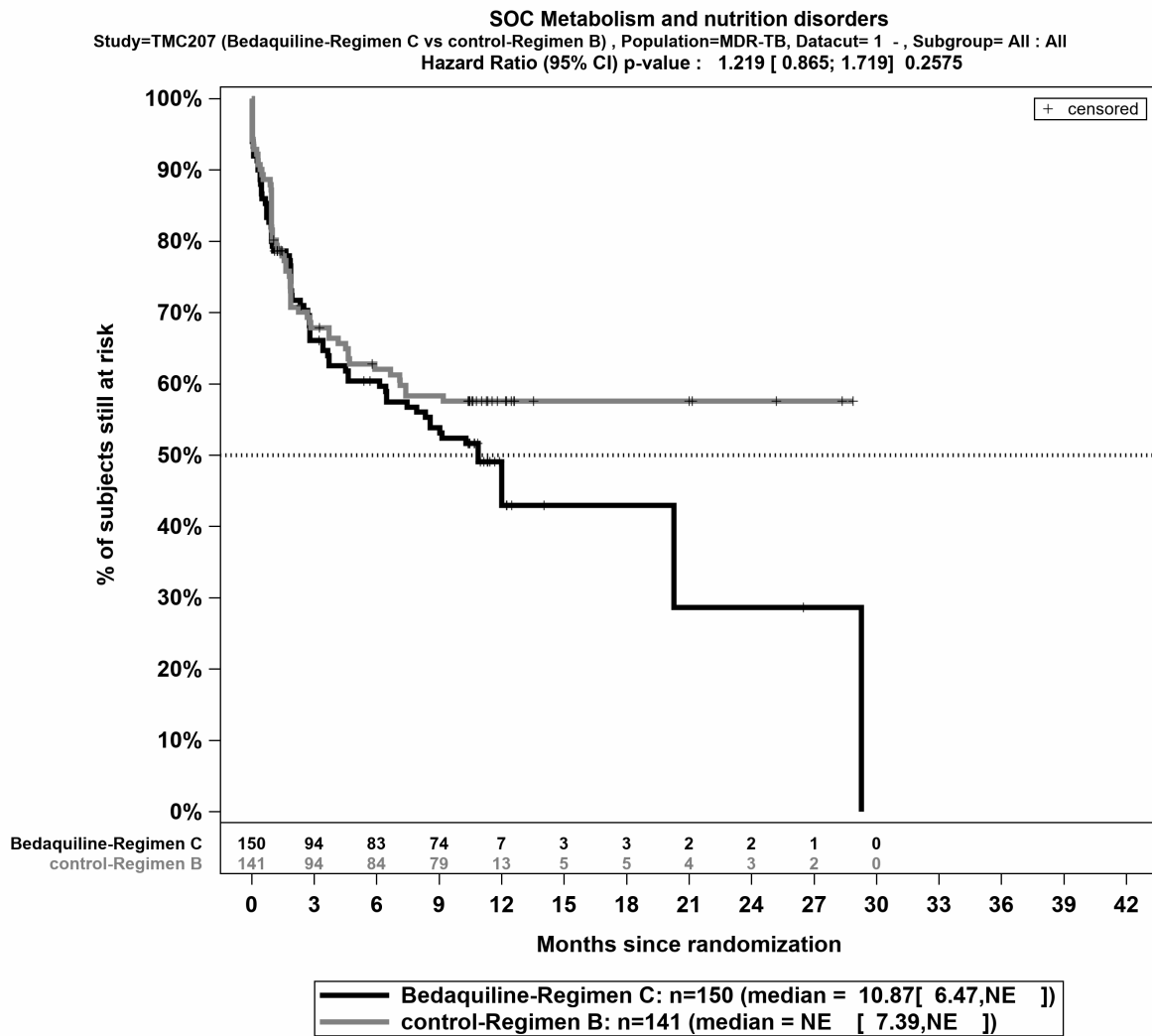
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Leberenzym erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



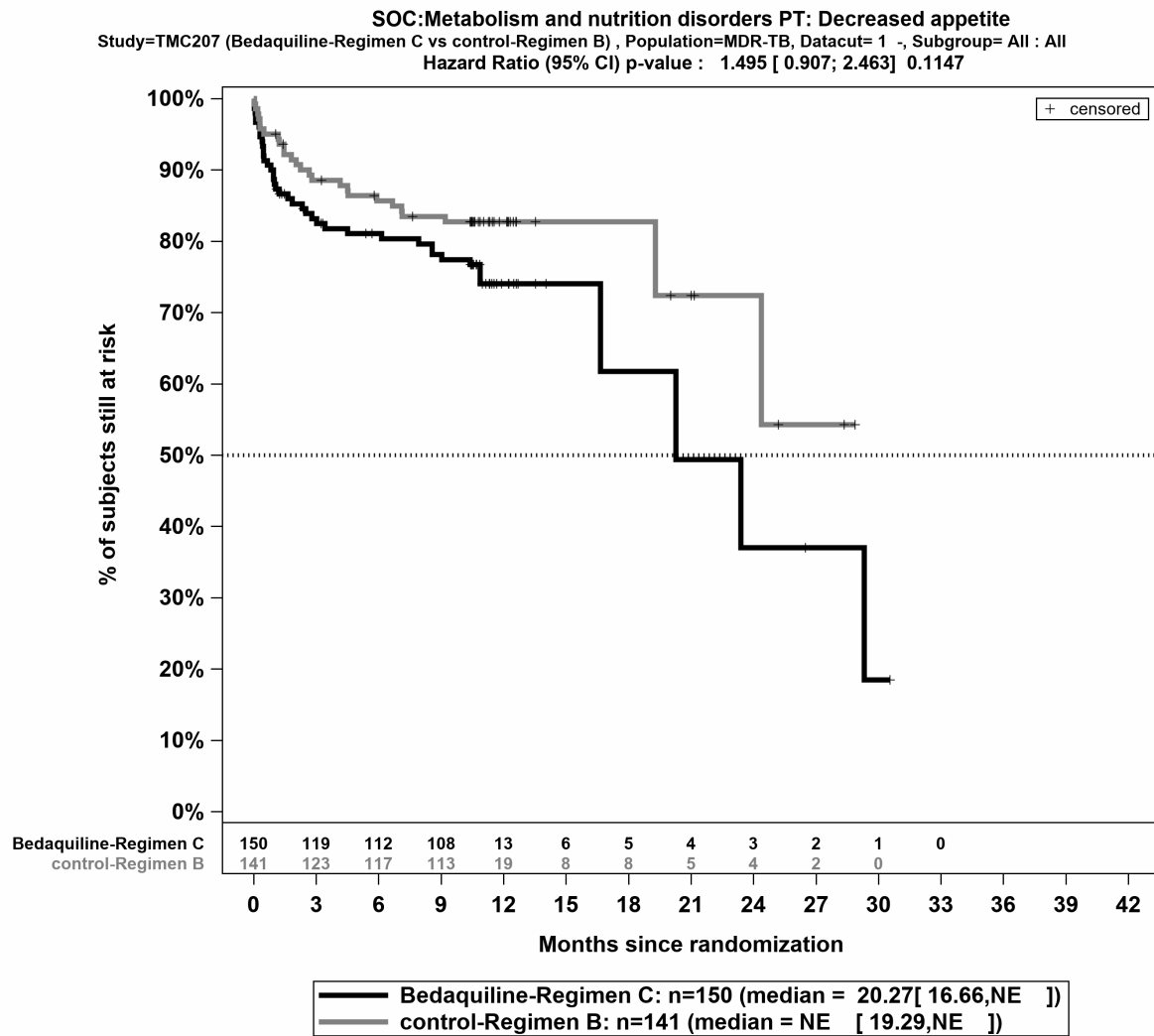
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Lipase erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



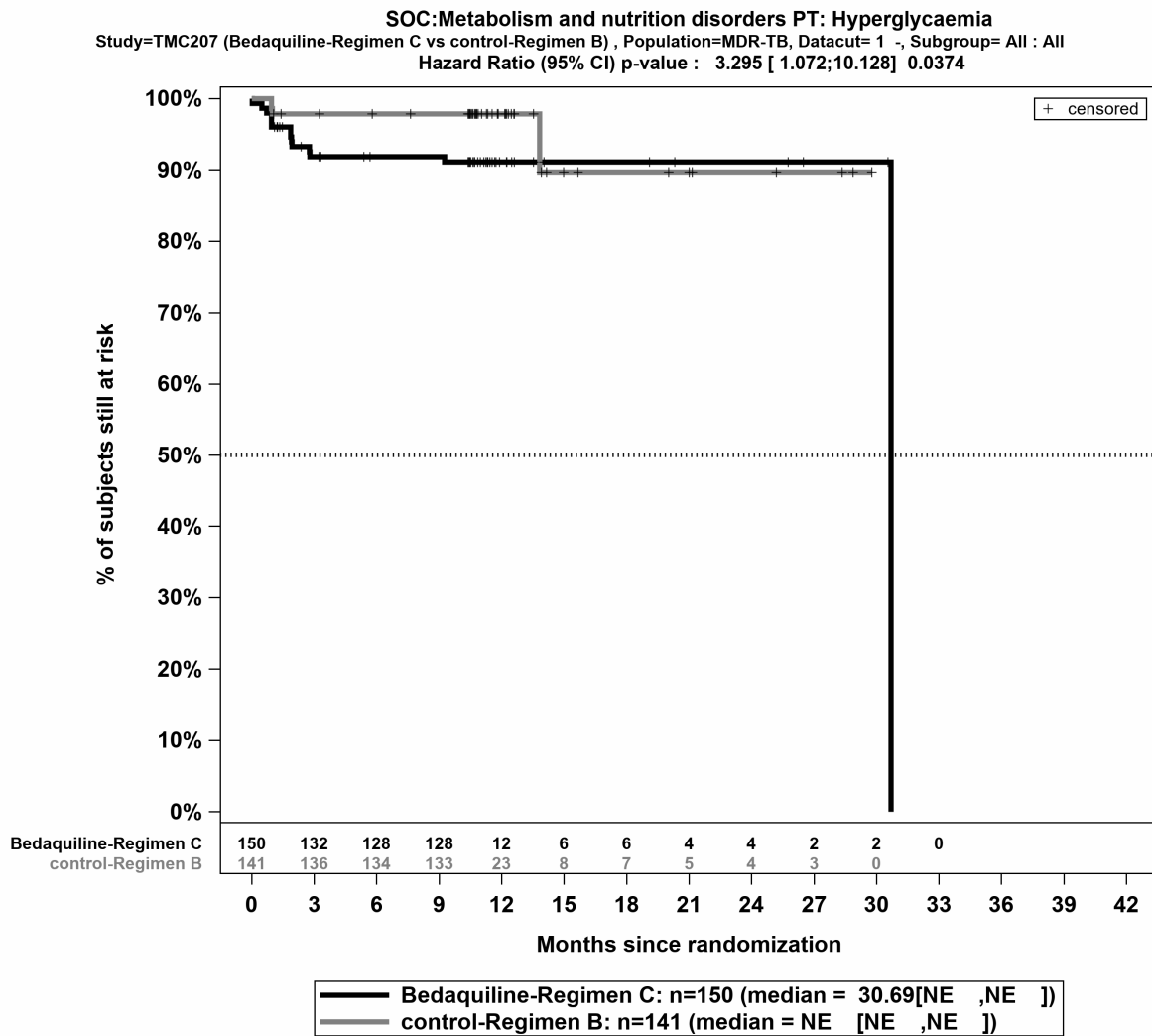
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gewicht erniedrigt* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



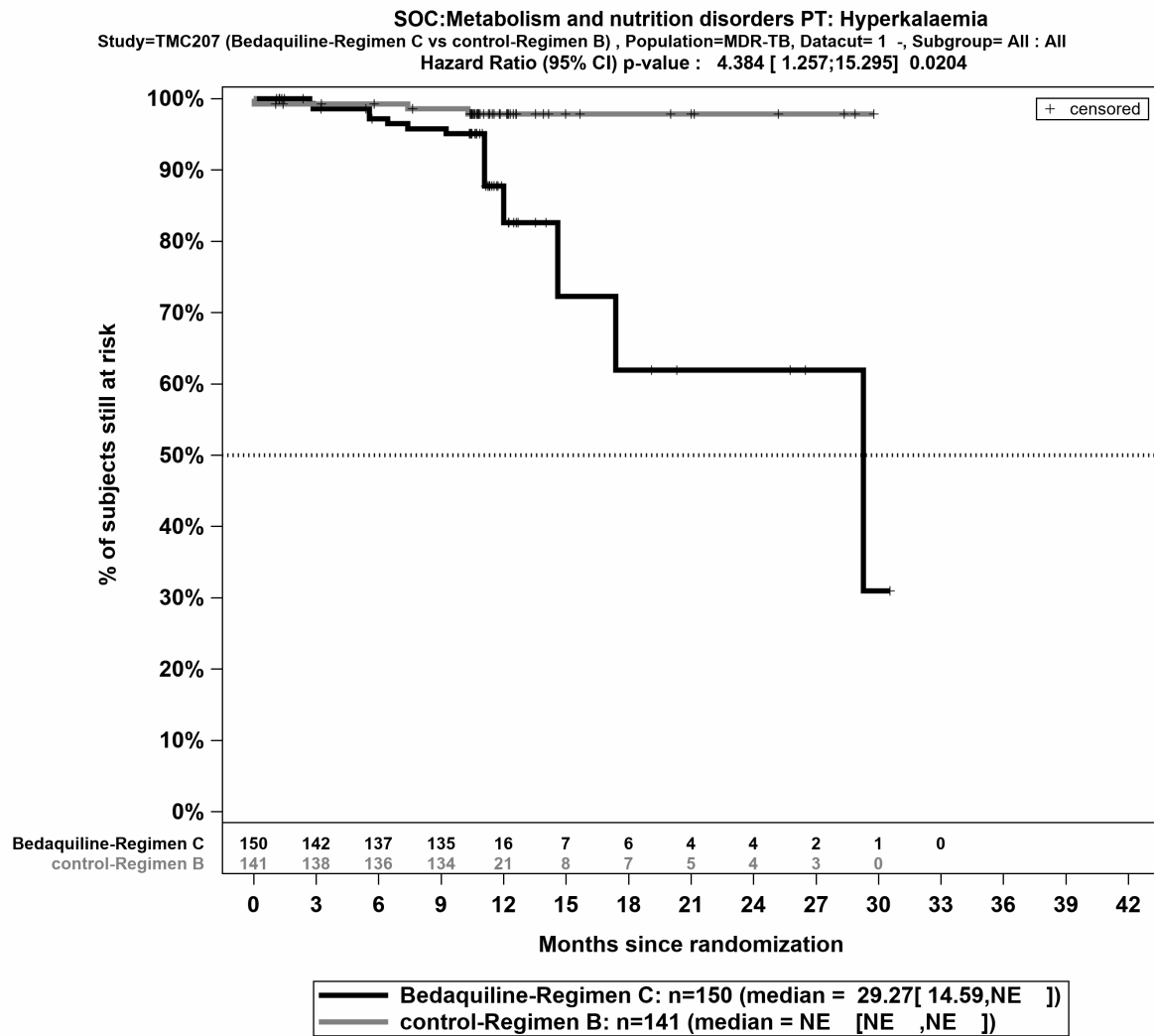
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



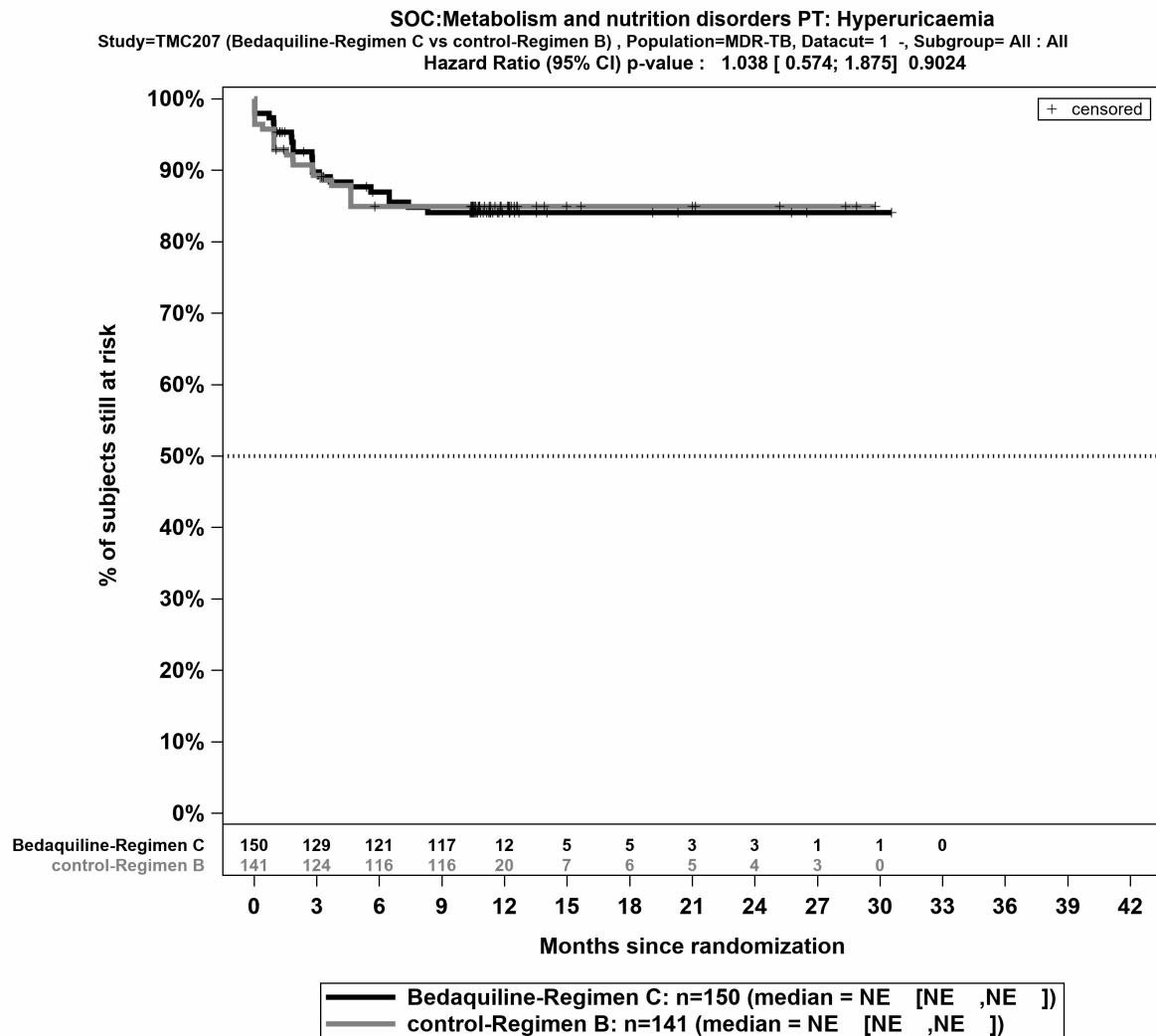
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Appetit vermindert* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



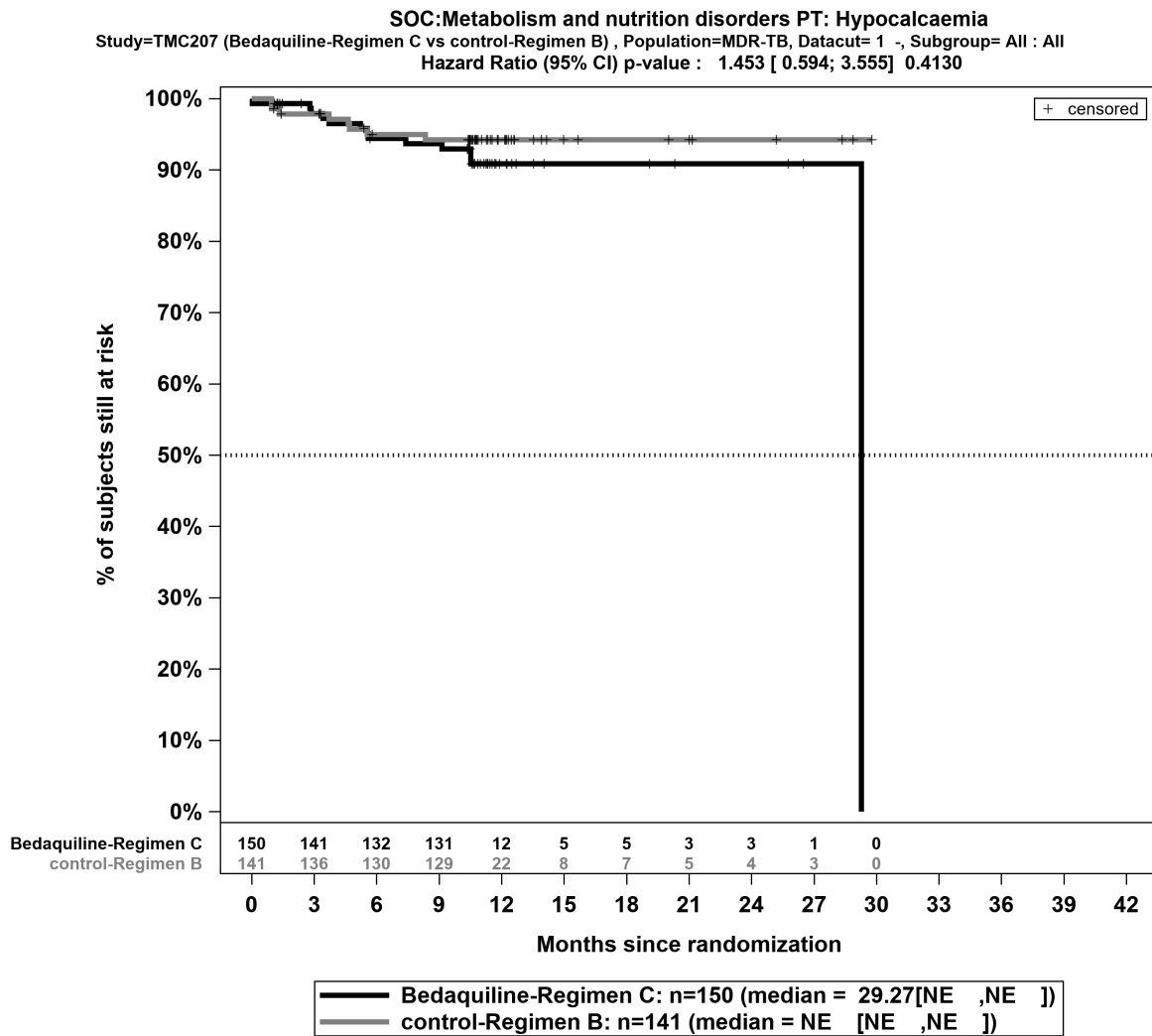
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperglykämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



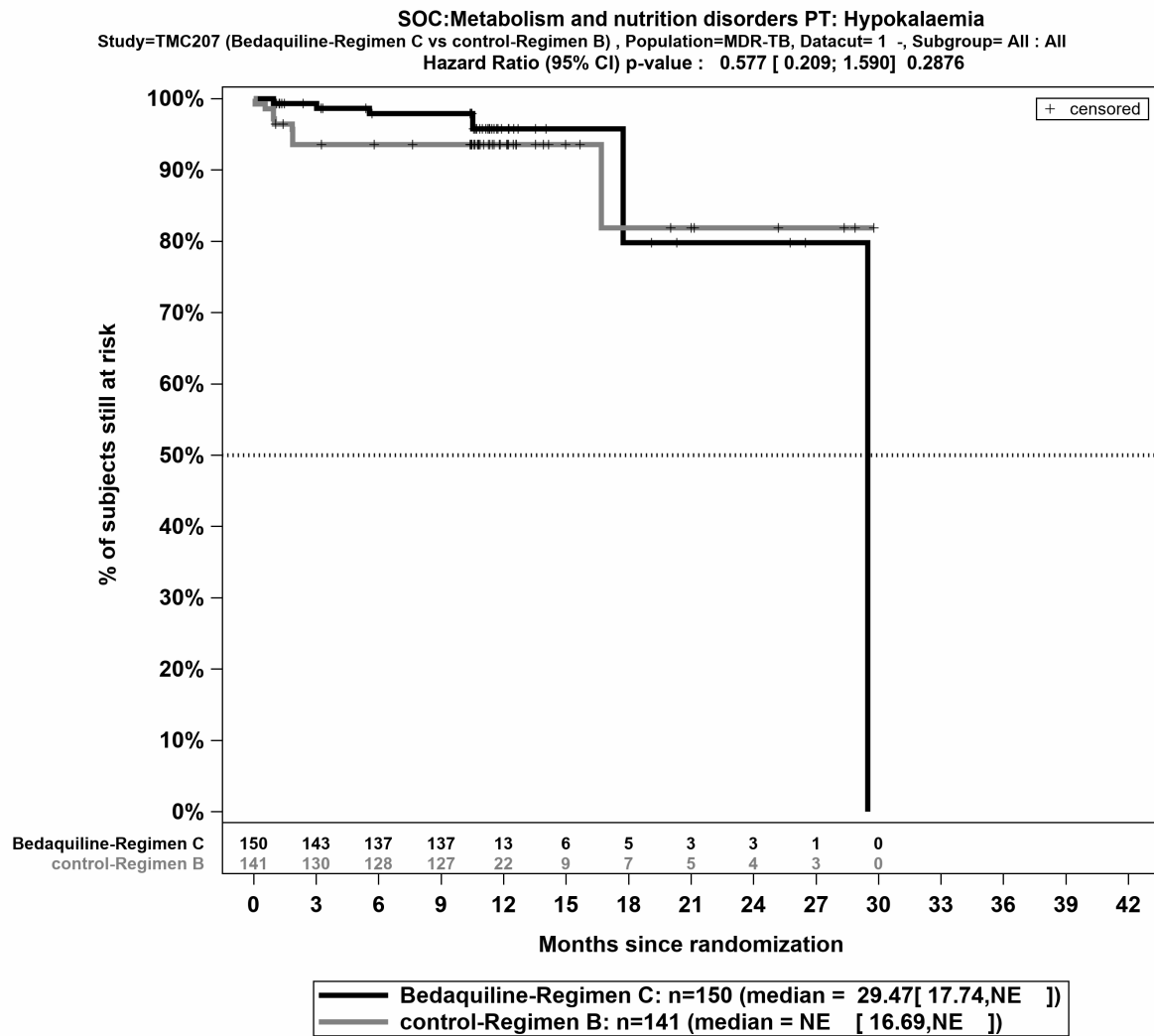
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperkaliämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



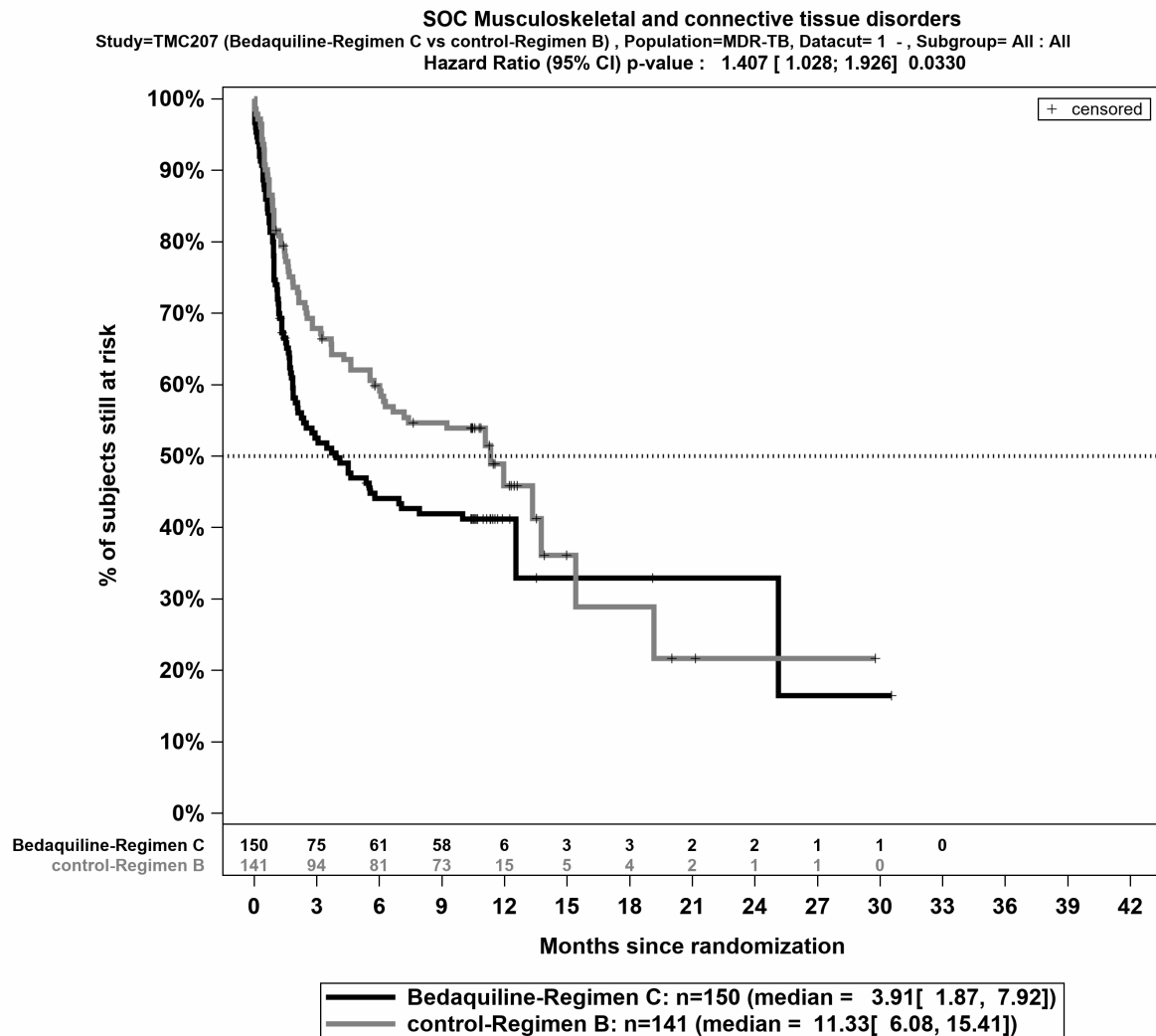
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hyperurikämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



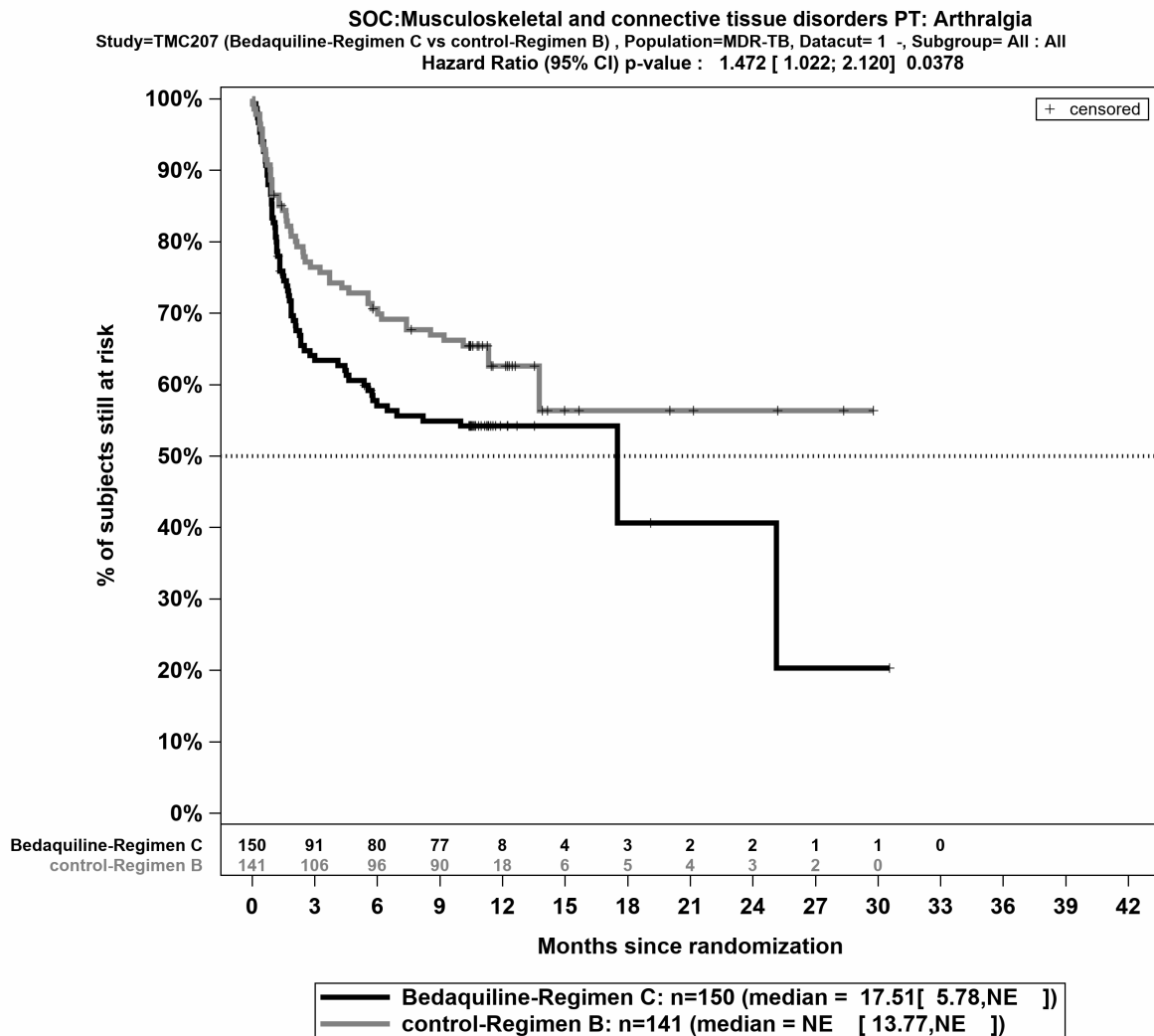
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypokalzämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



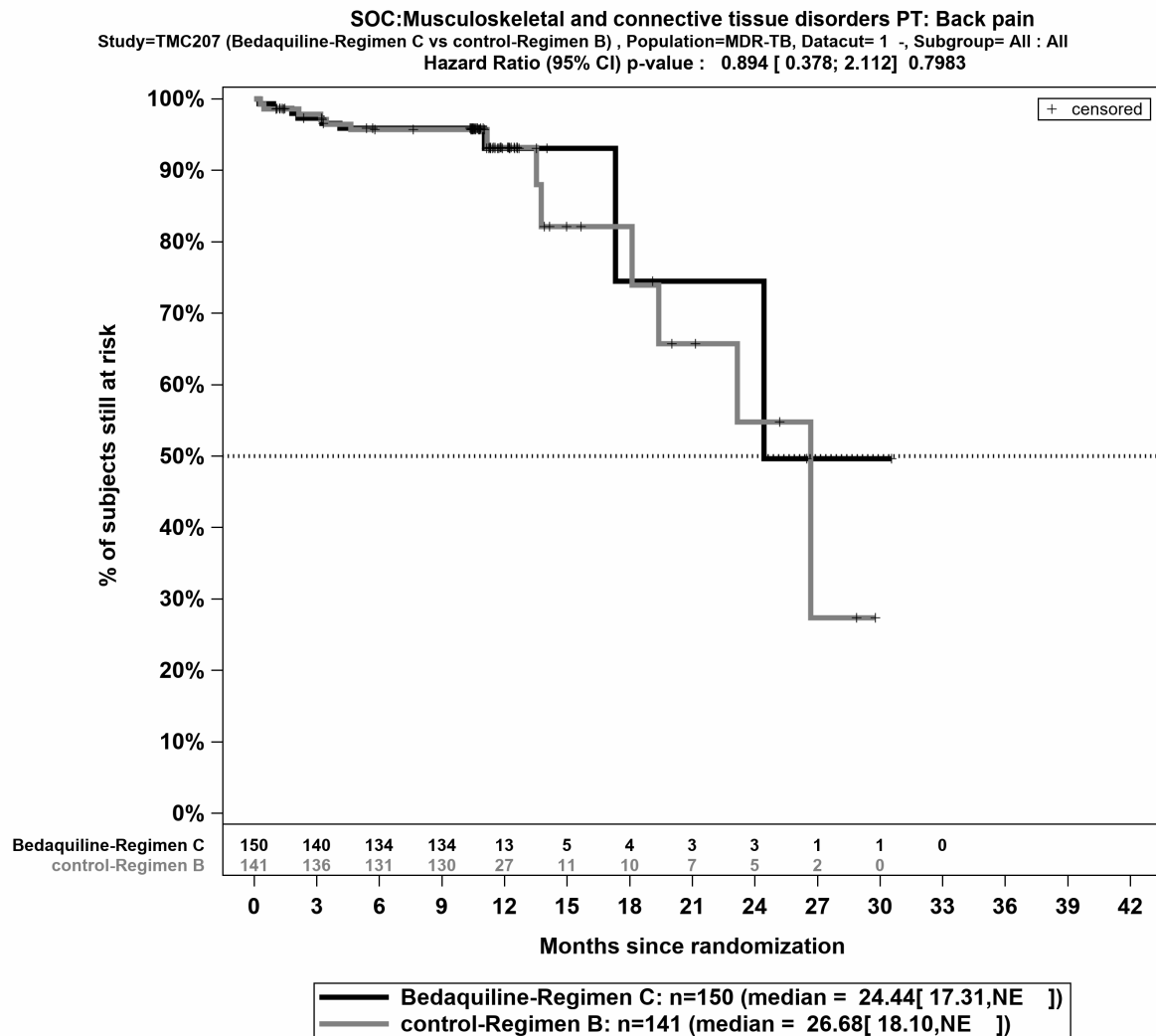
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypokaliämie* in der SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



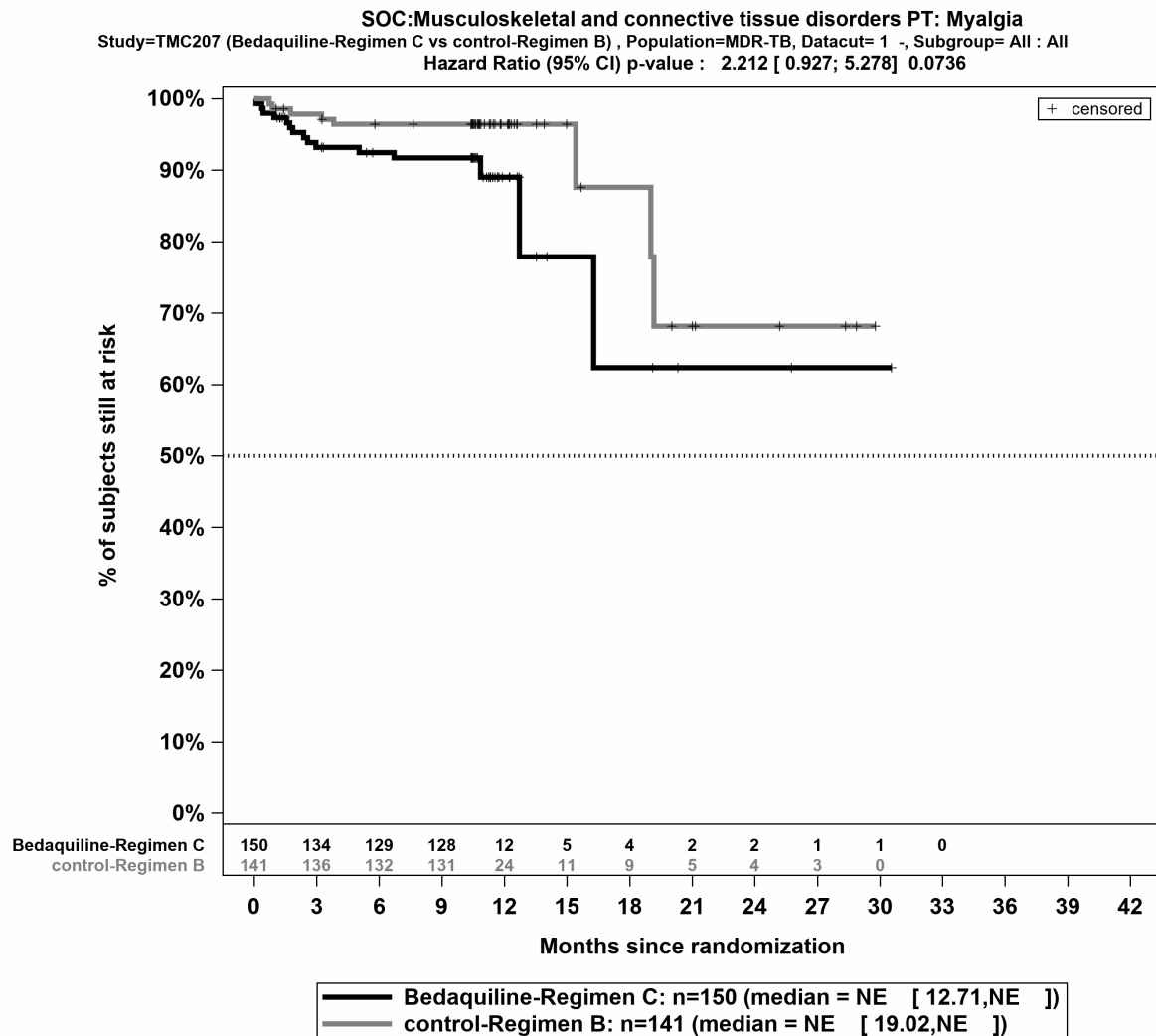
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



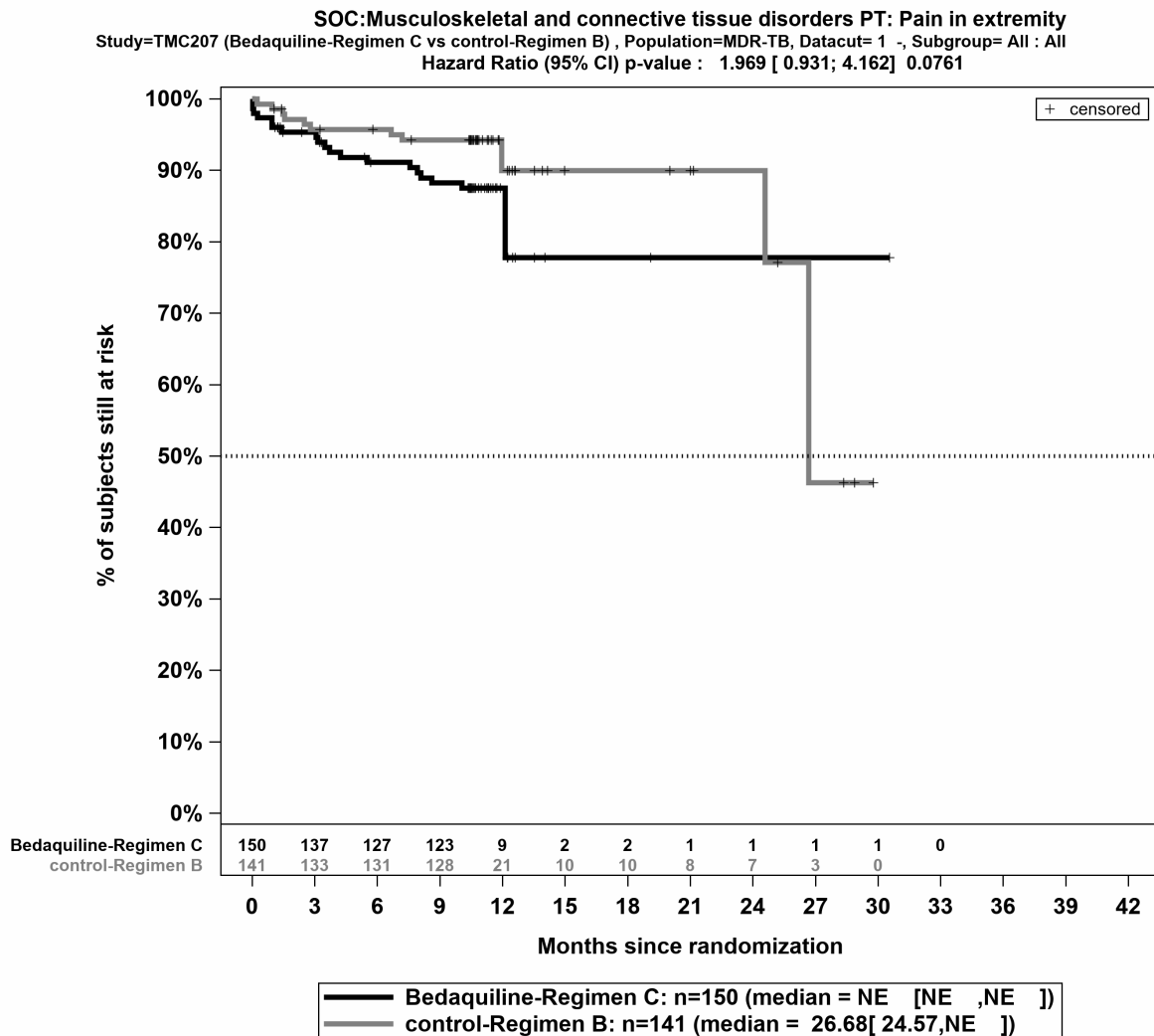
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Arthralgie* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



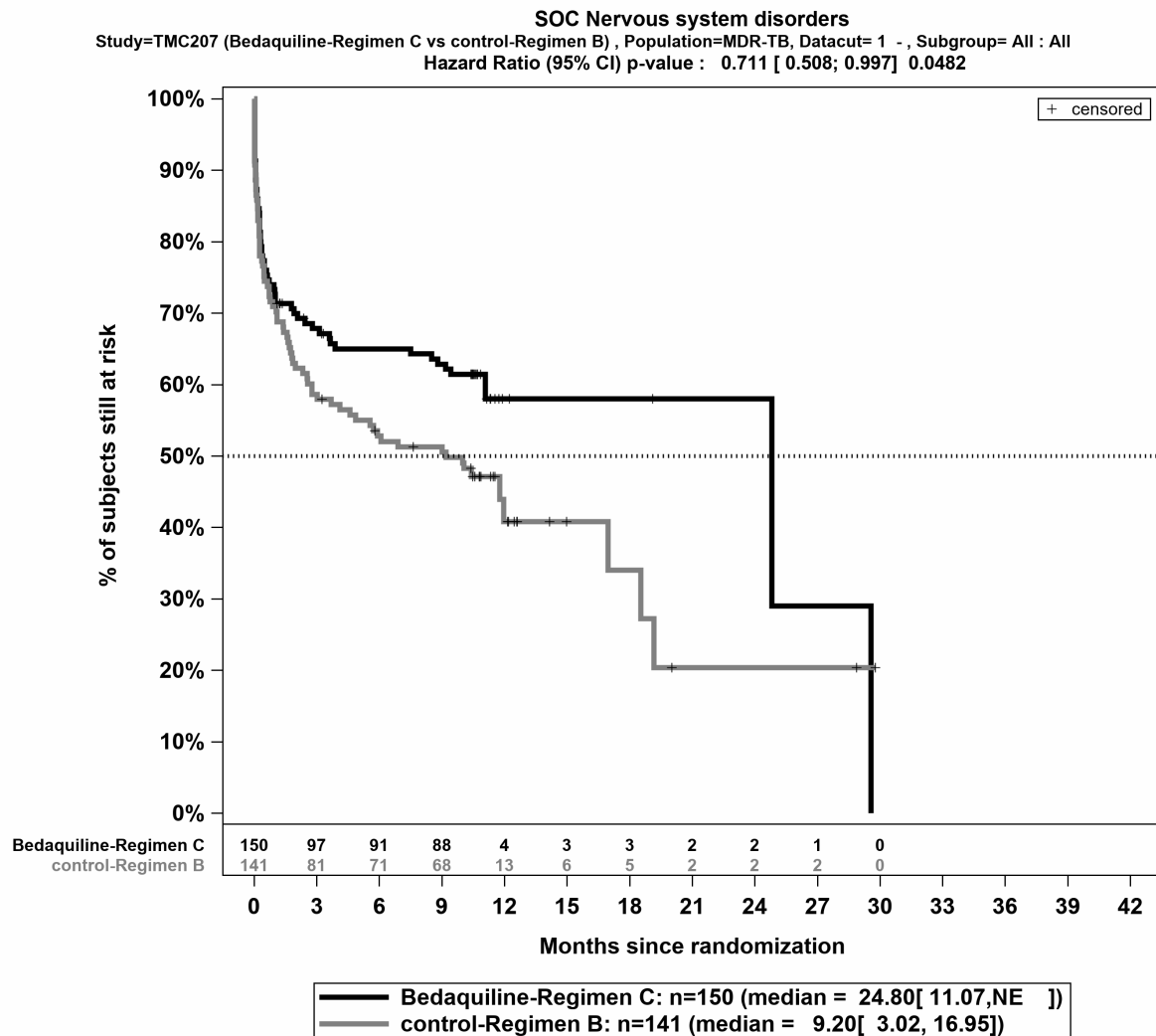
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Rückenschmerzen* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



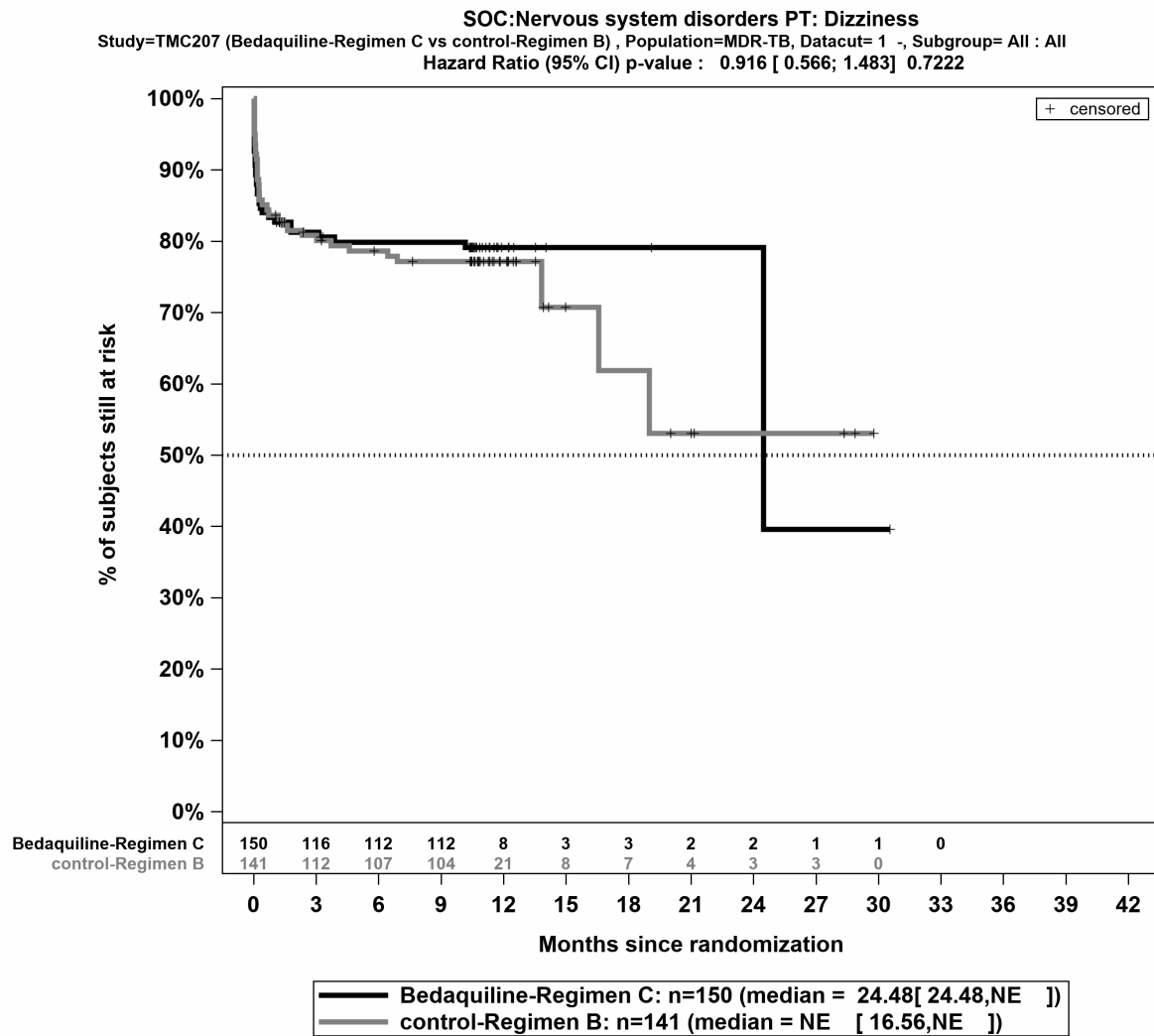
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Myalgie* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



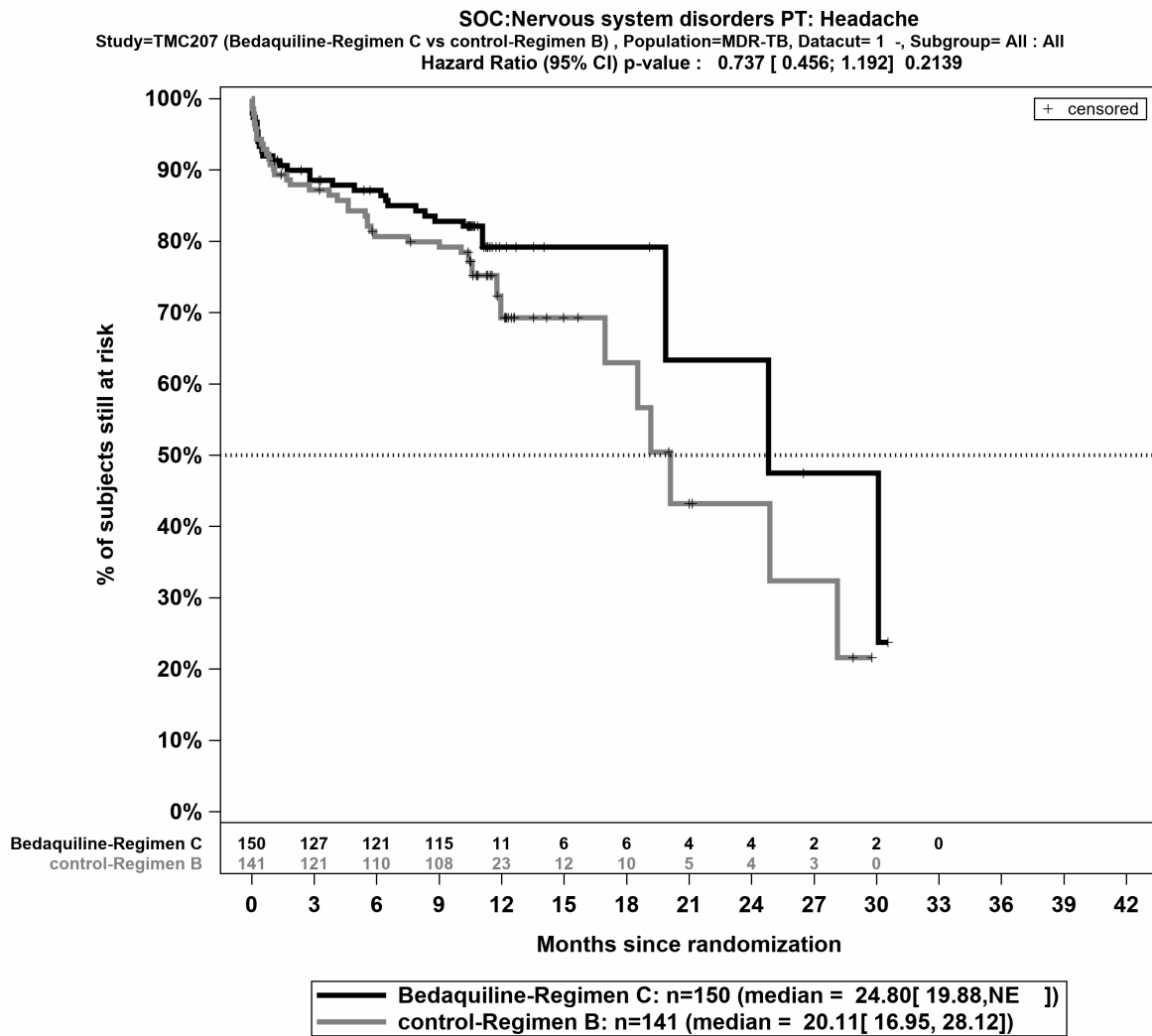
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schmerz in einer Extremität* in der SOC: *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



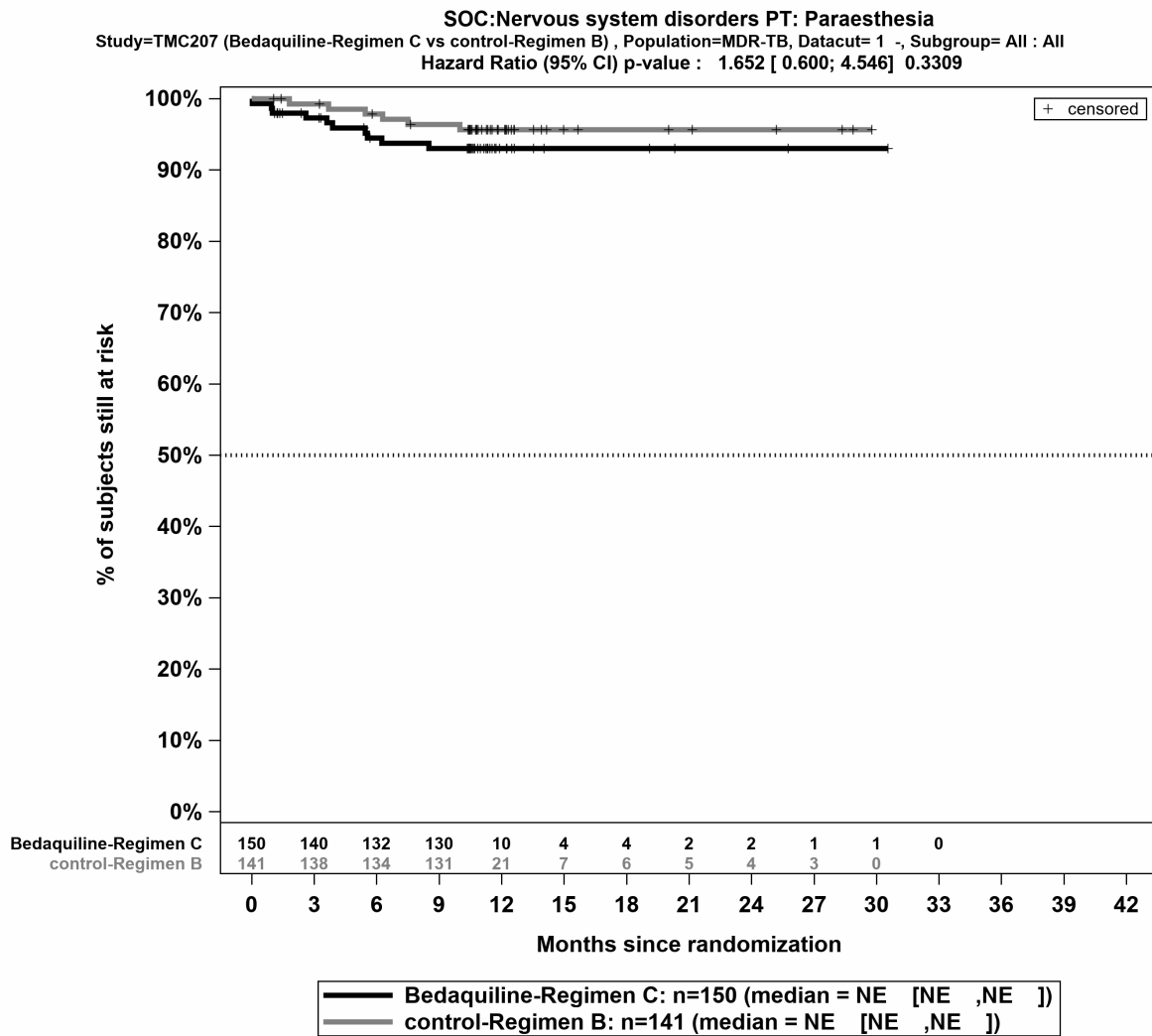
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



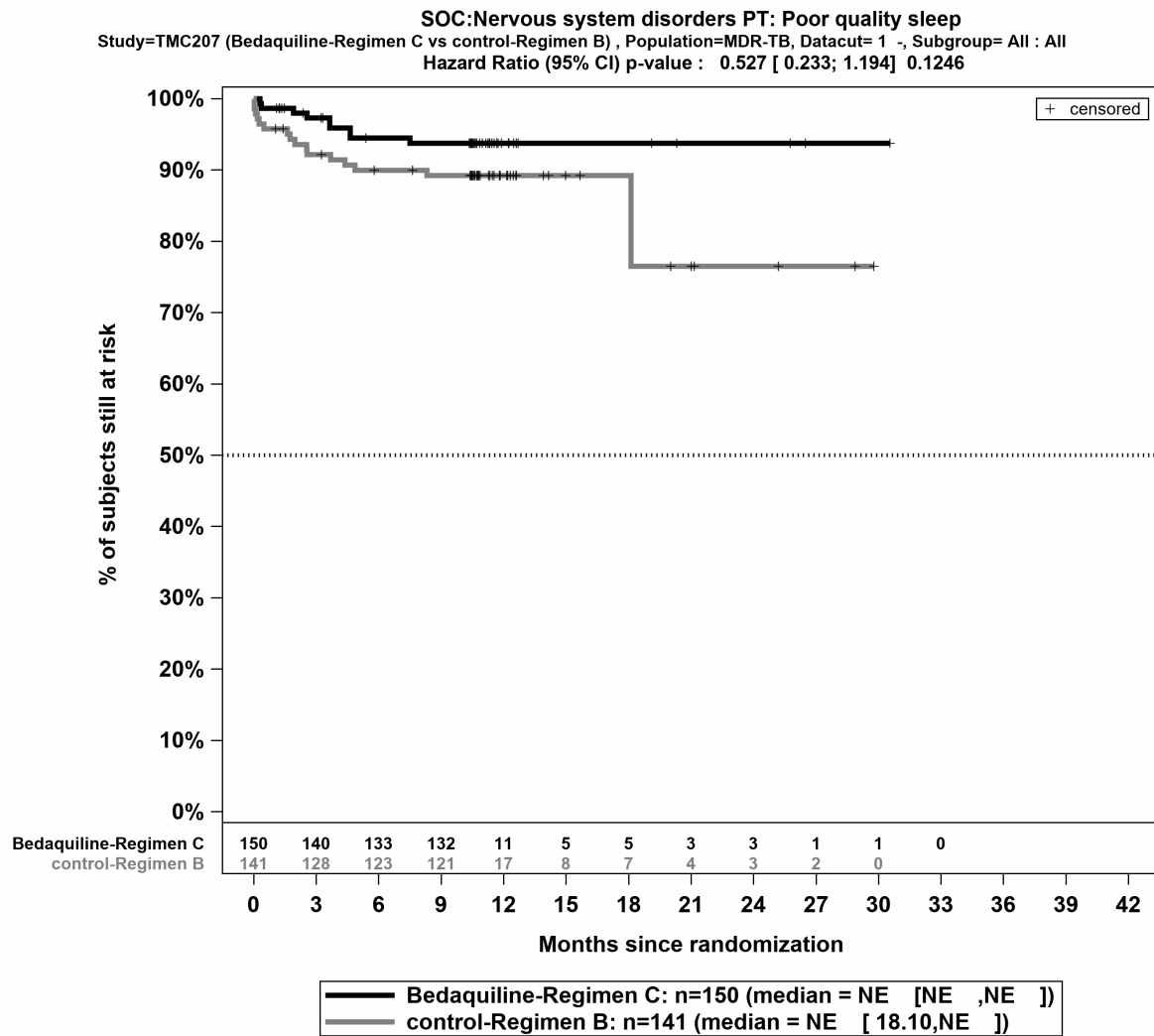
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schwindelgefühl* in der SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



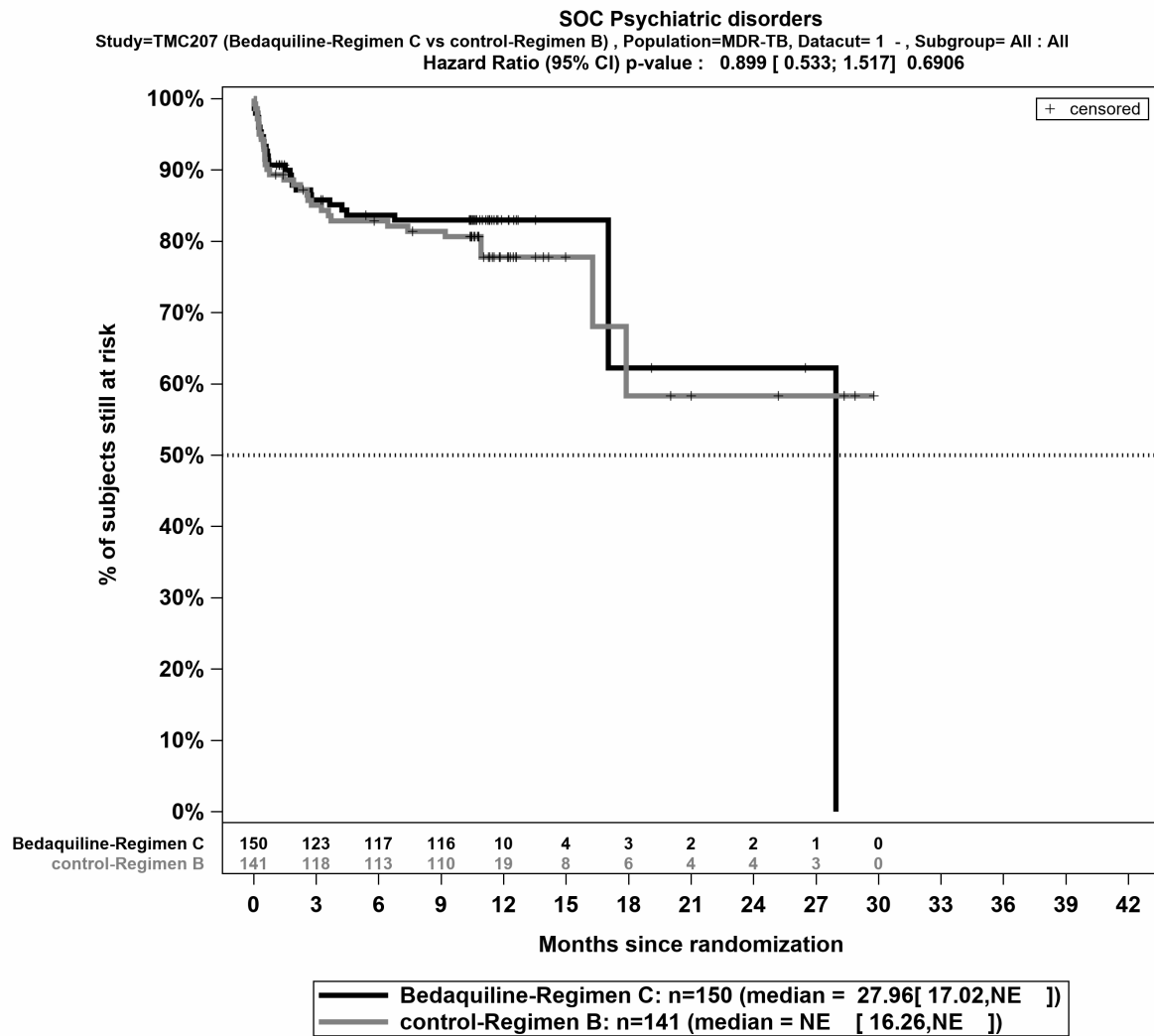
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Kopfschmerz* in der SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



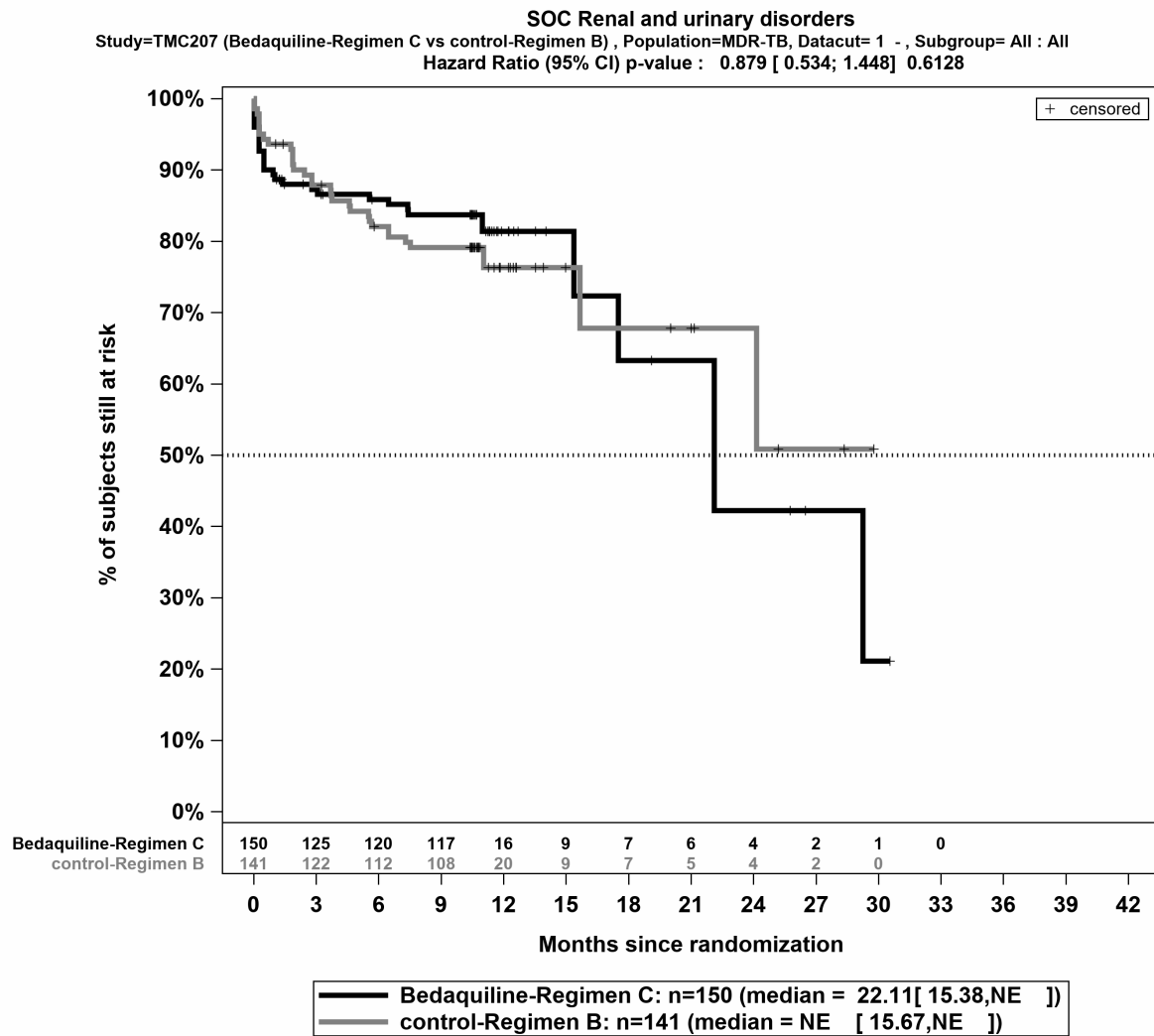
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Parästhesie* in der SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



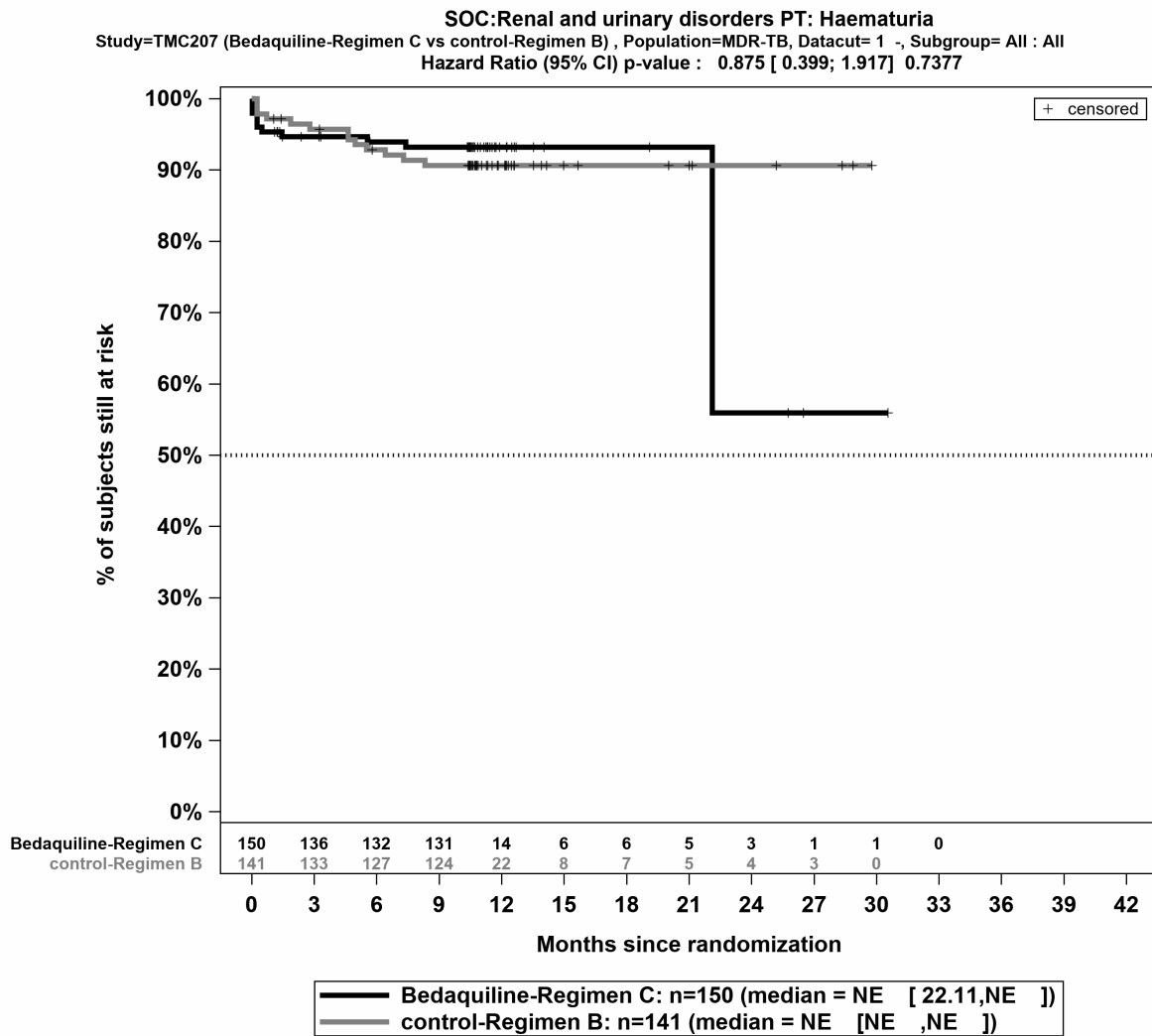
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schlechte Schlafqualität* in der SOC: *Erkrankungen des Nervensystems* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



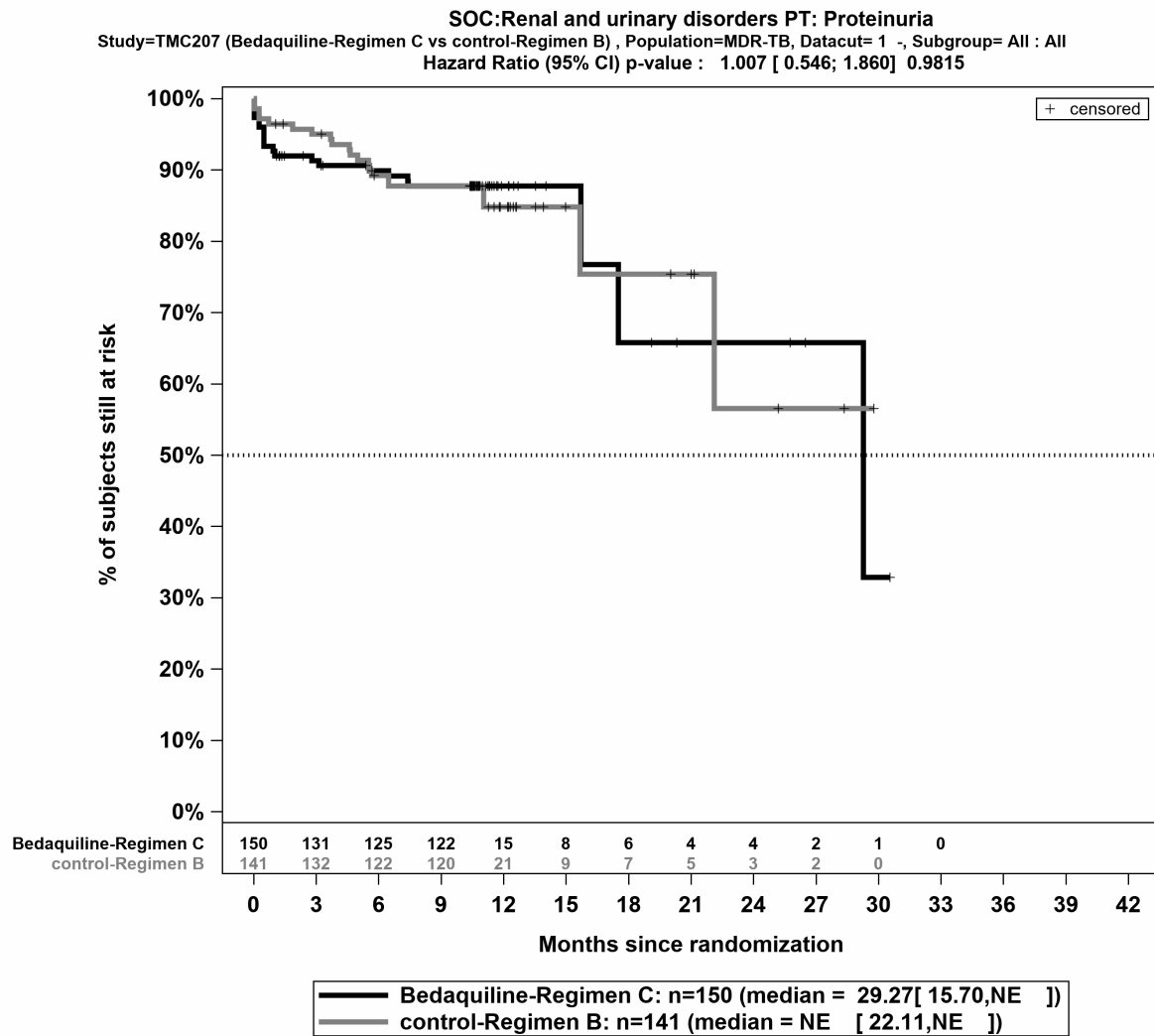
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Psychiatrische Erkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



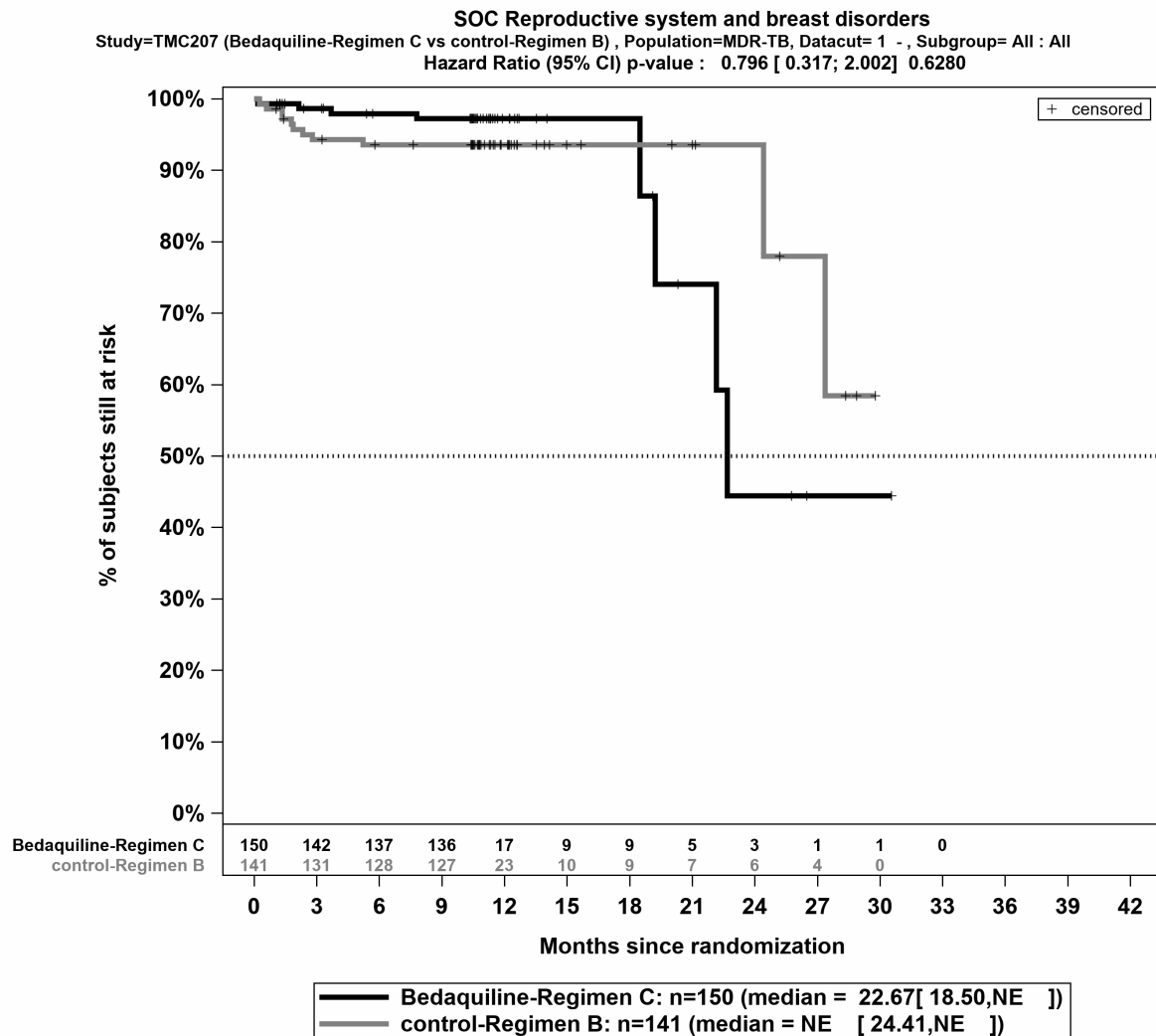
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



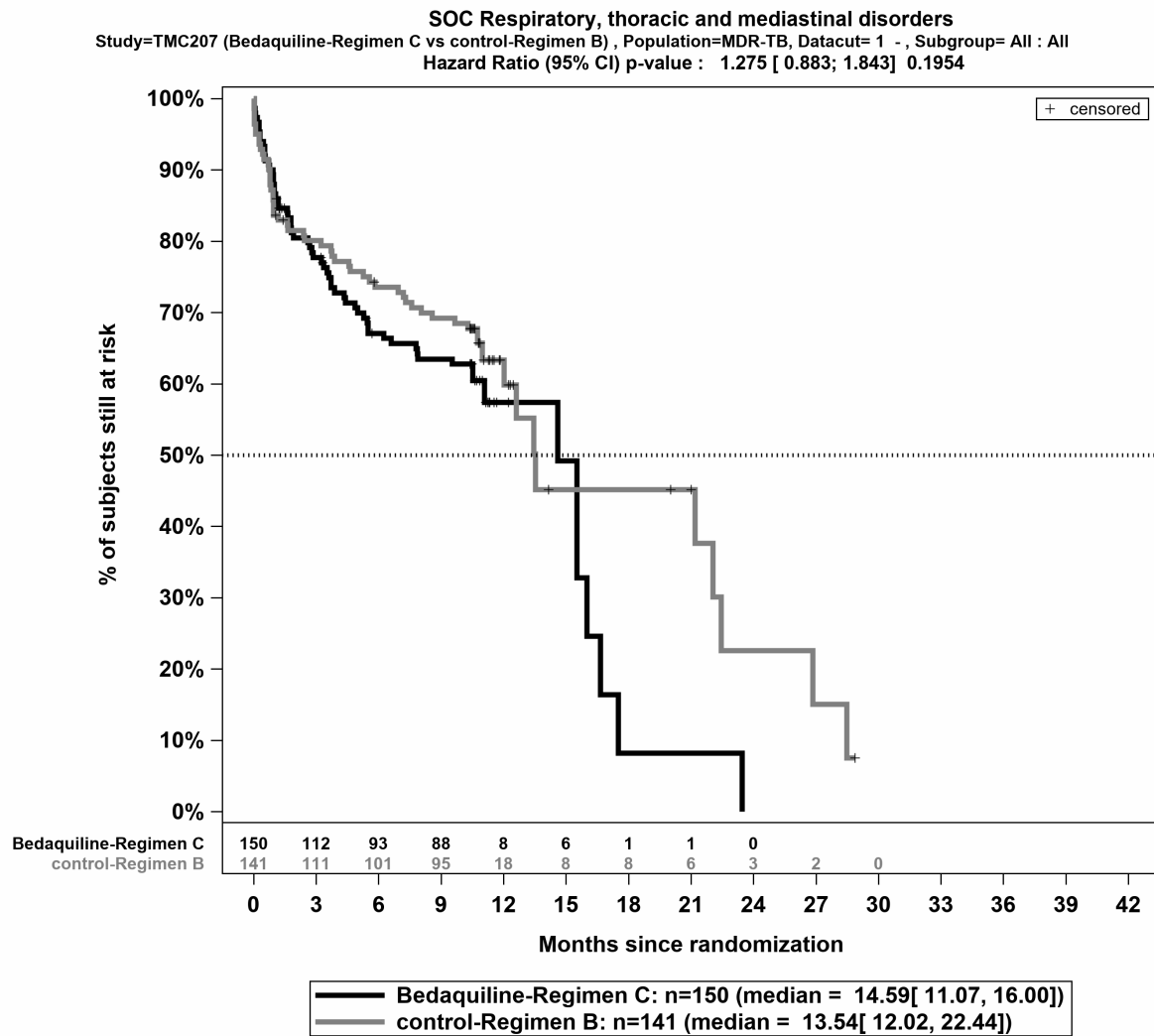
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hämaturie* in der SOC: *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



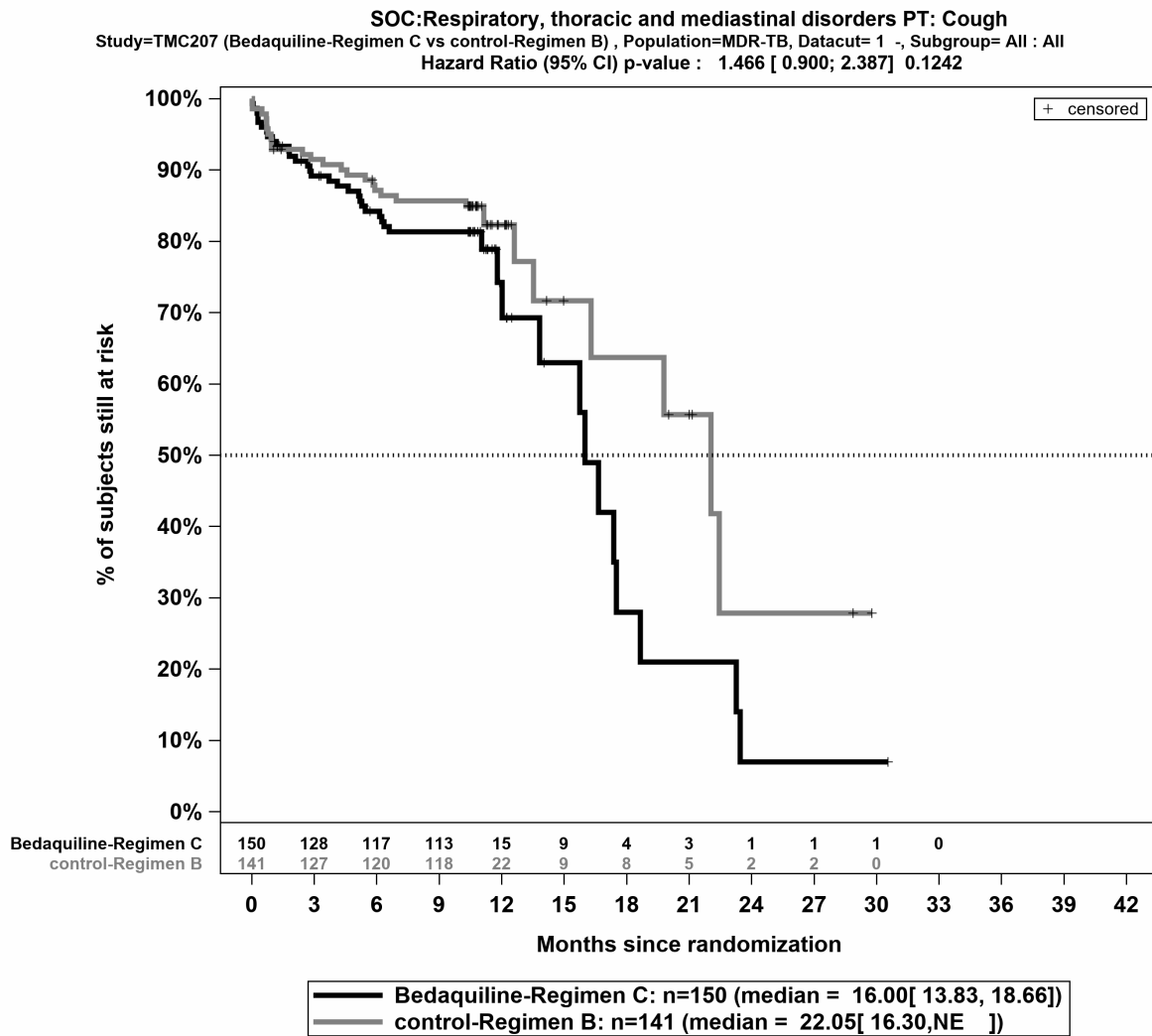
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Proteinurie* in der SOC: *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



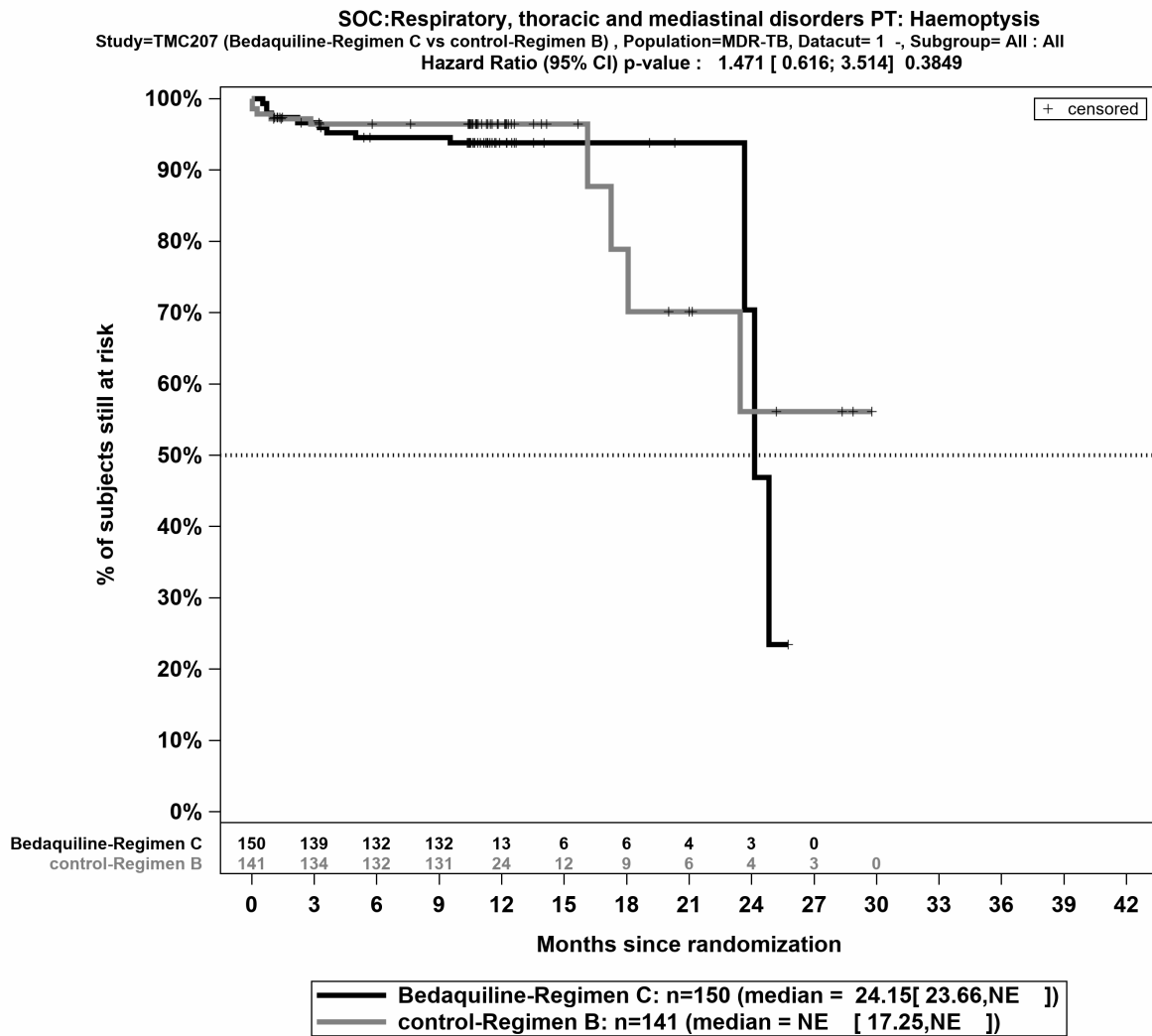
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



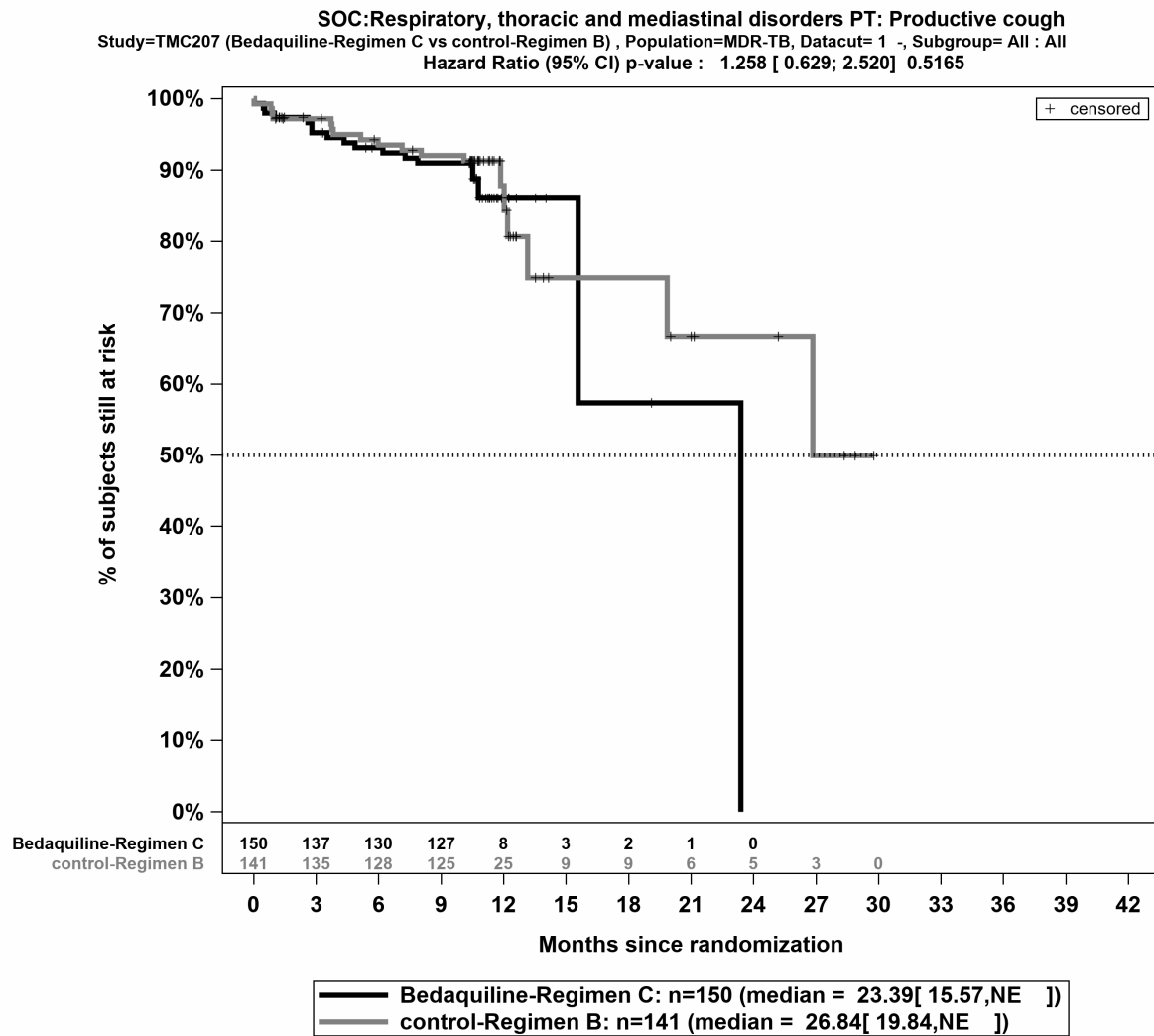
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



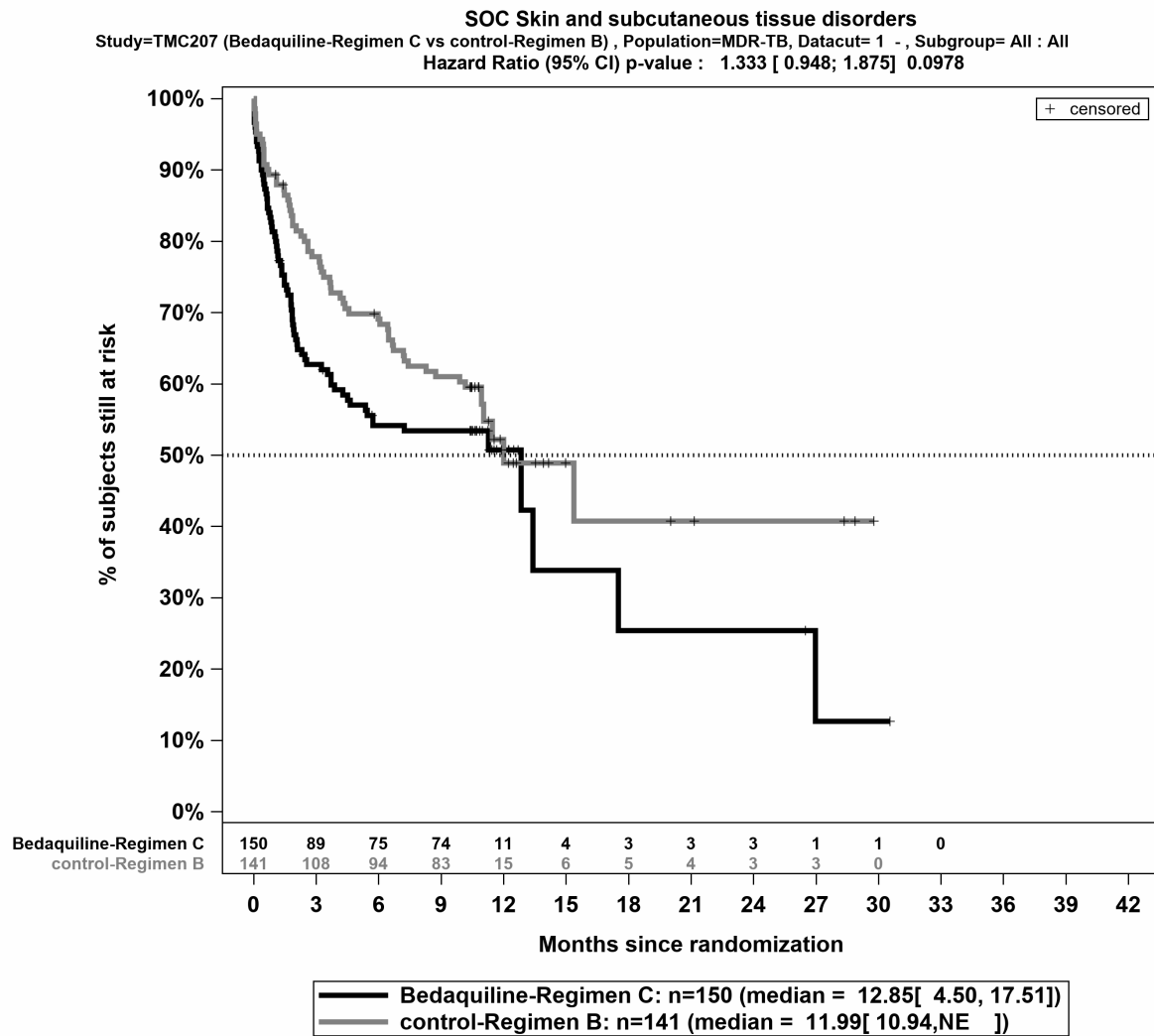
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Husten* in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



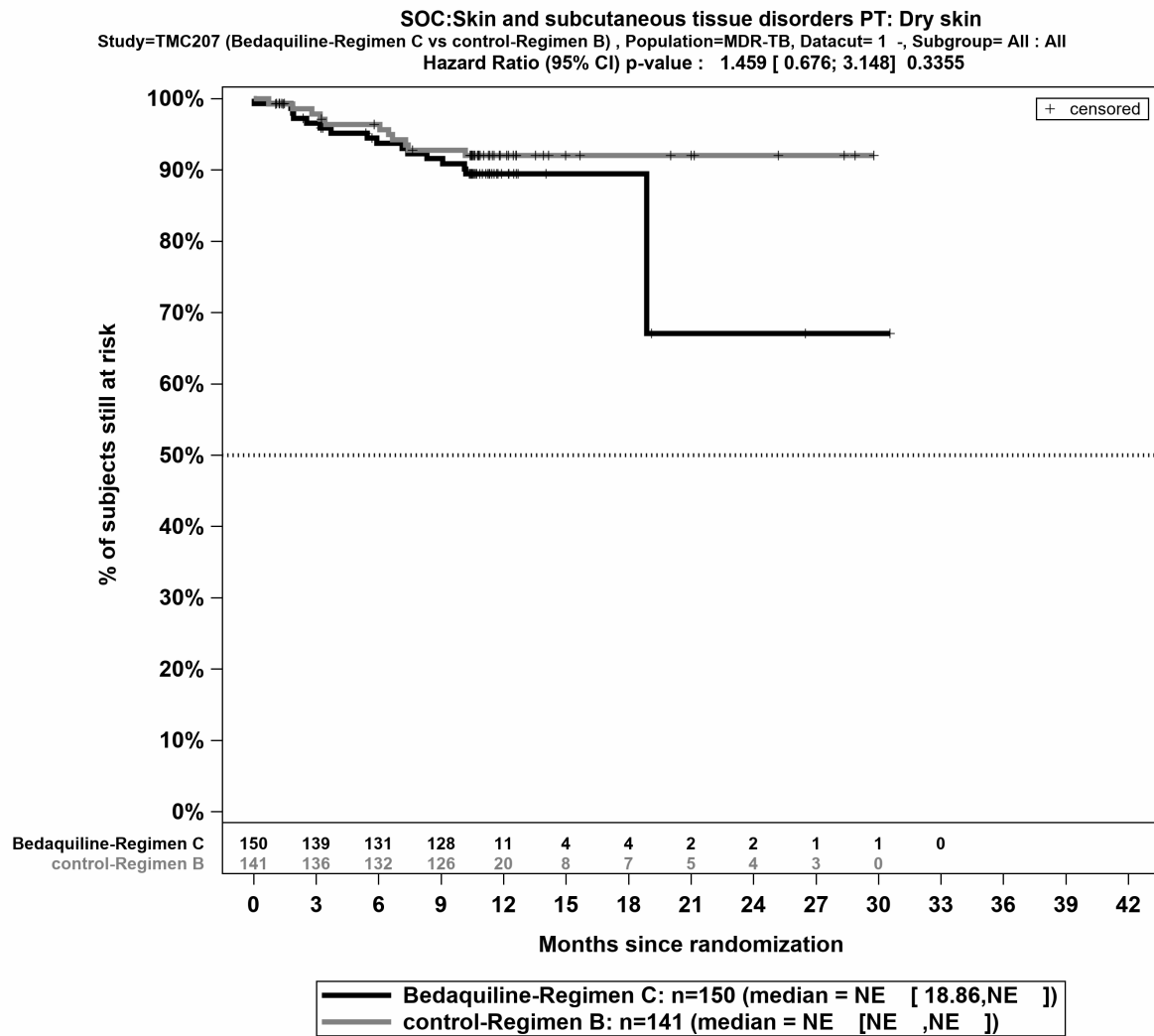
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hämoptoe* in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



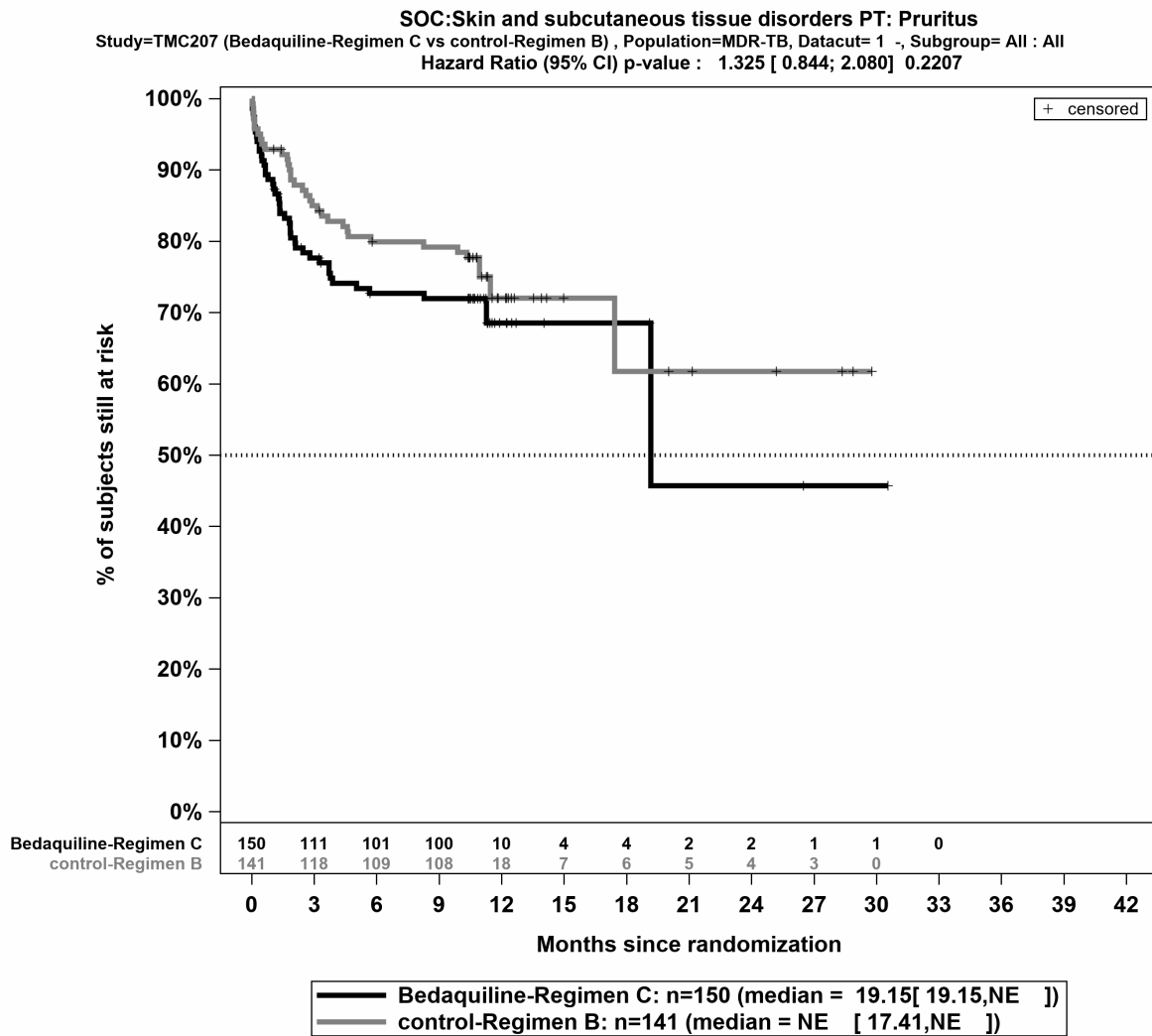
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Husten mit Auswurf* in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



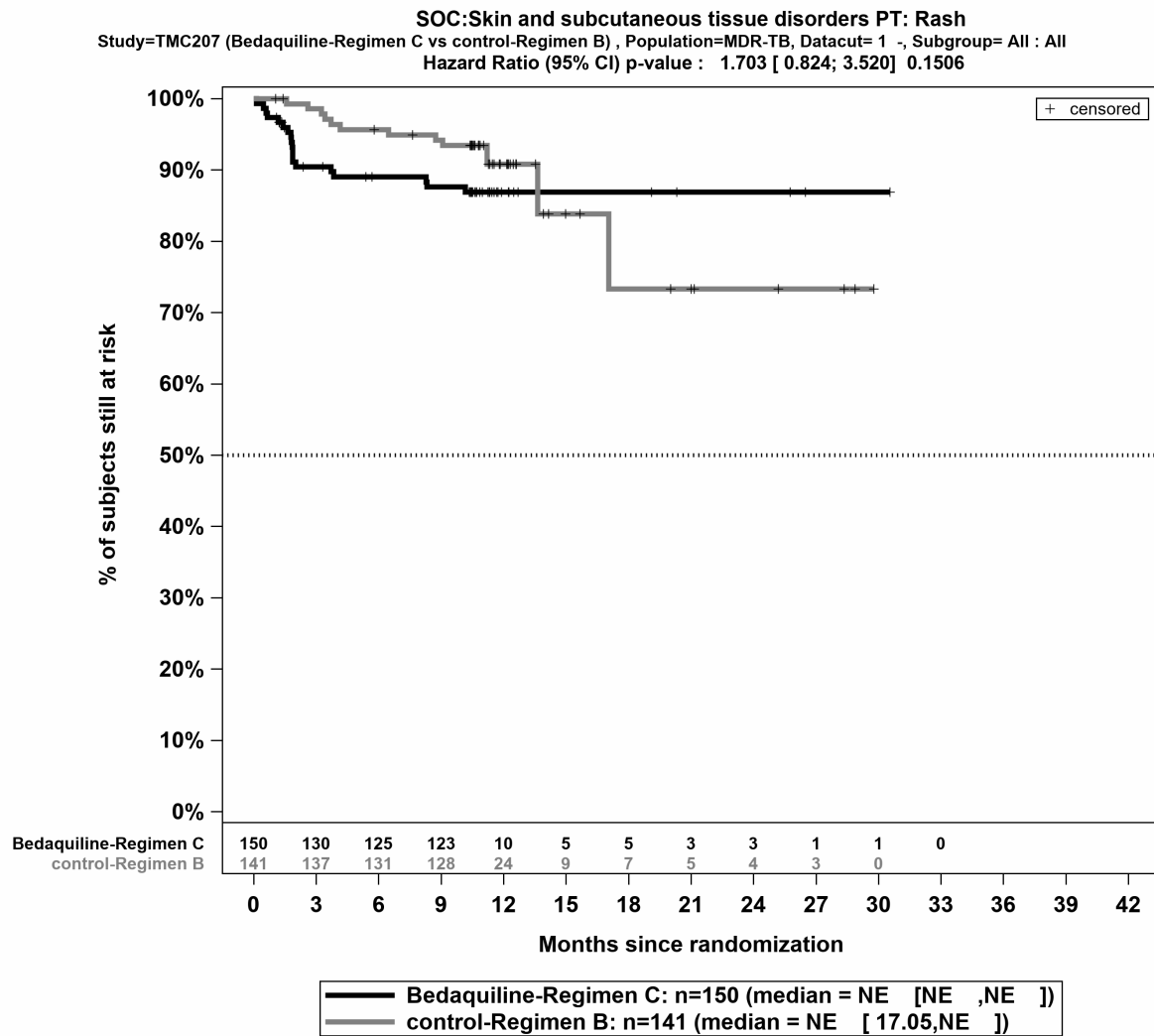
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



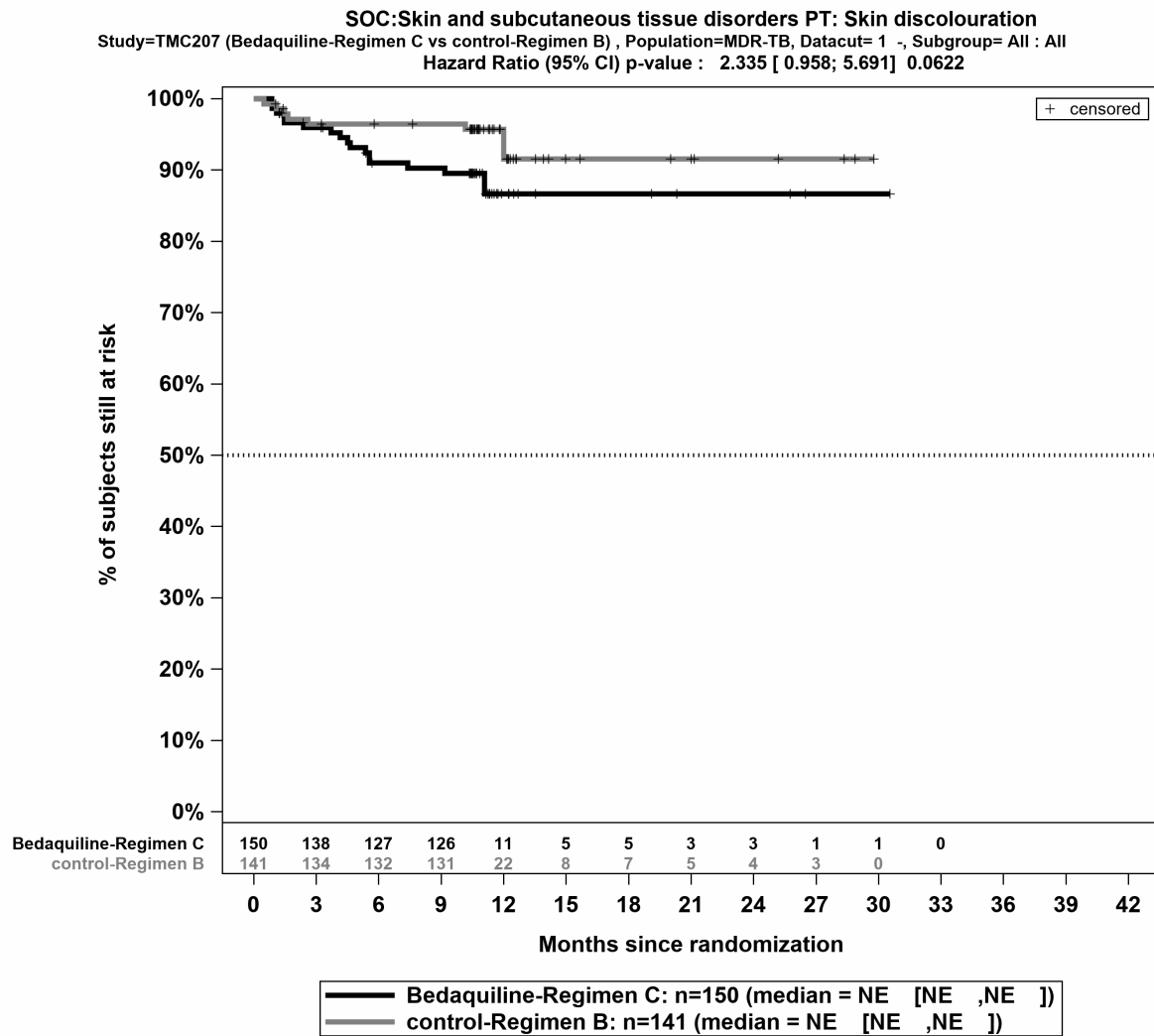
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Trockene Haut* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



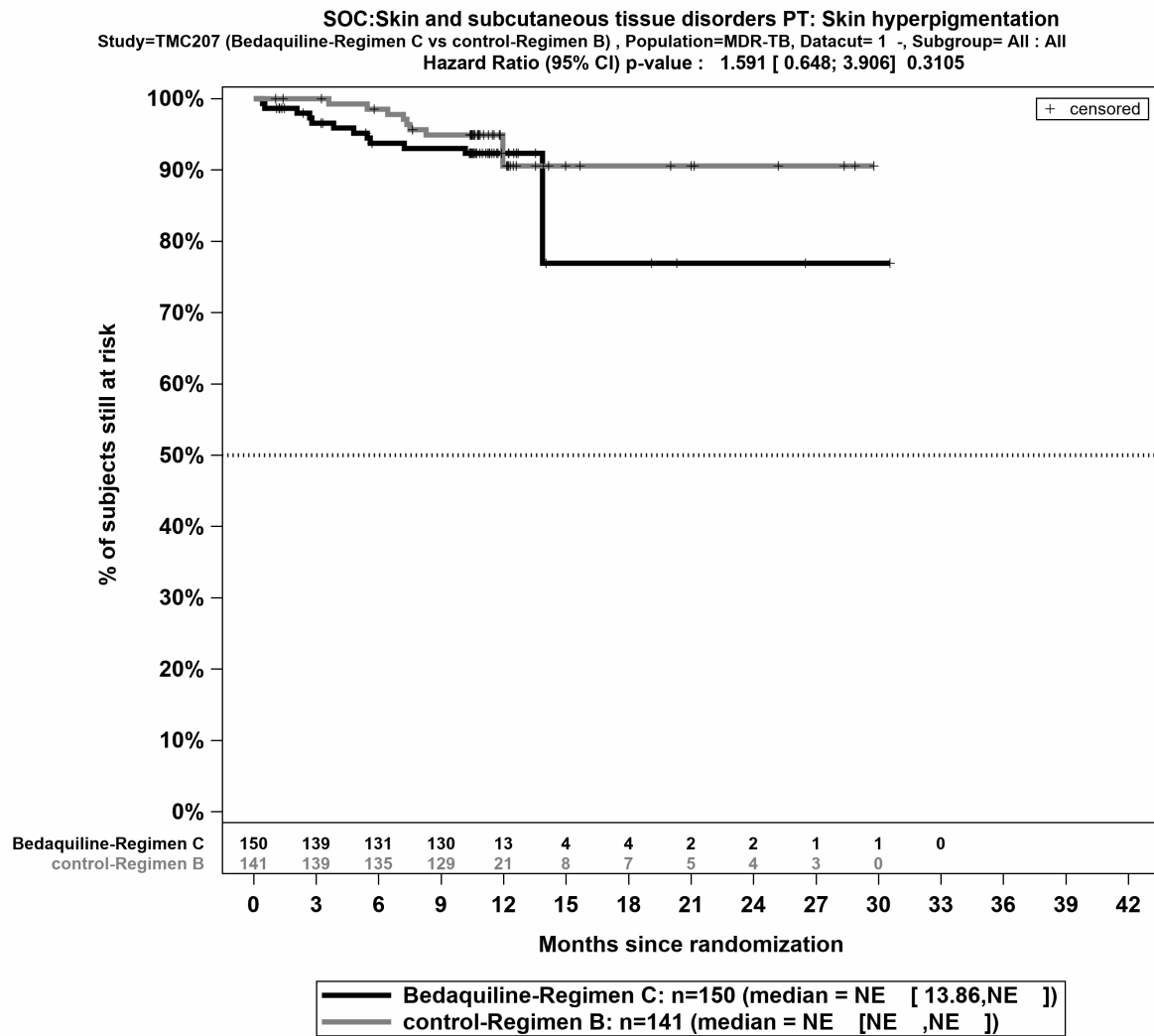
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Pruritus* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



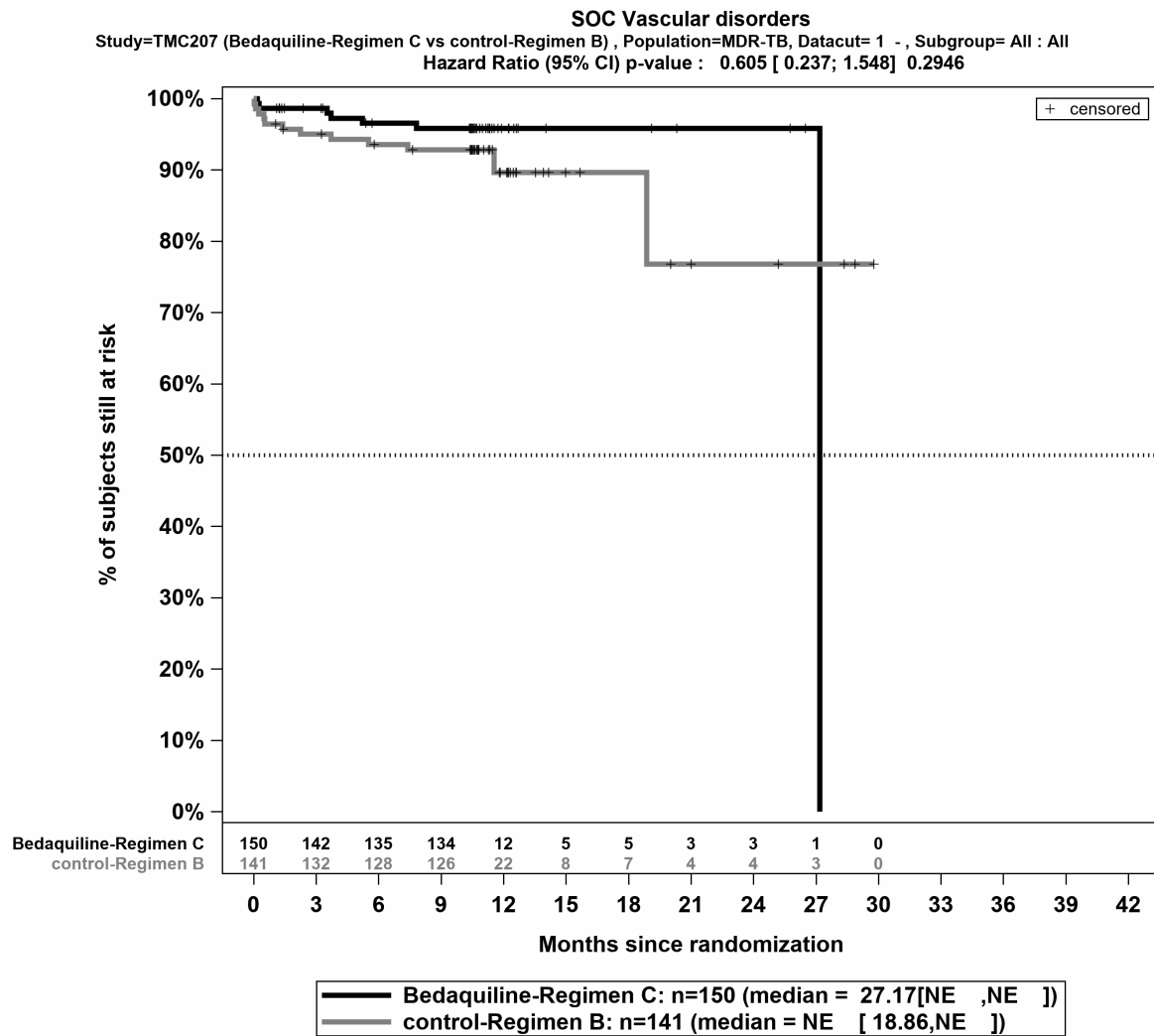
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Ausschlag* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hautverfärbung* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

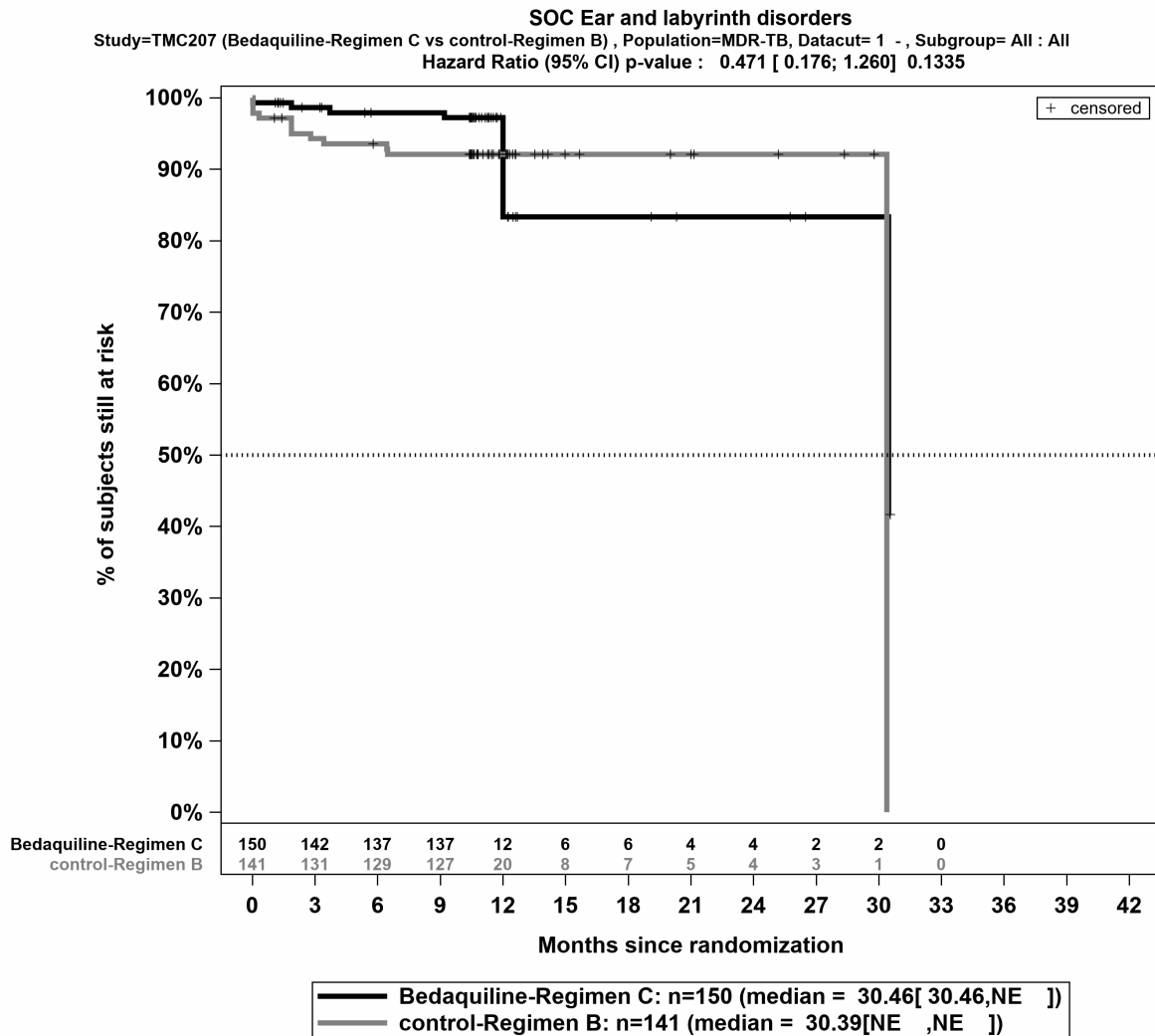


Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Haut-hyperpigmentierung* in der SOC: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

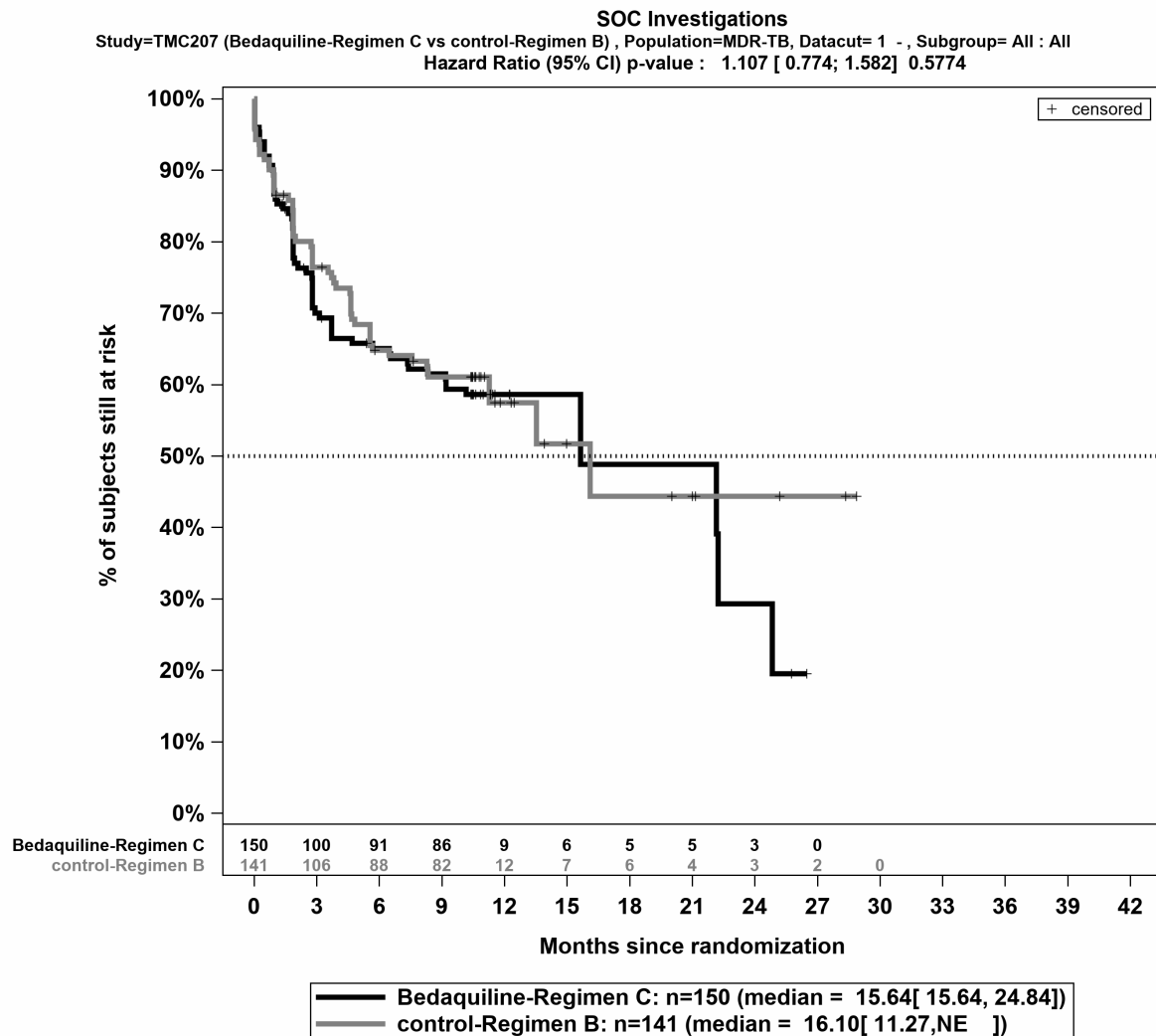


Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Gefäßerkrankungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

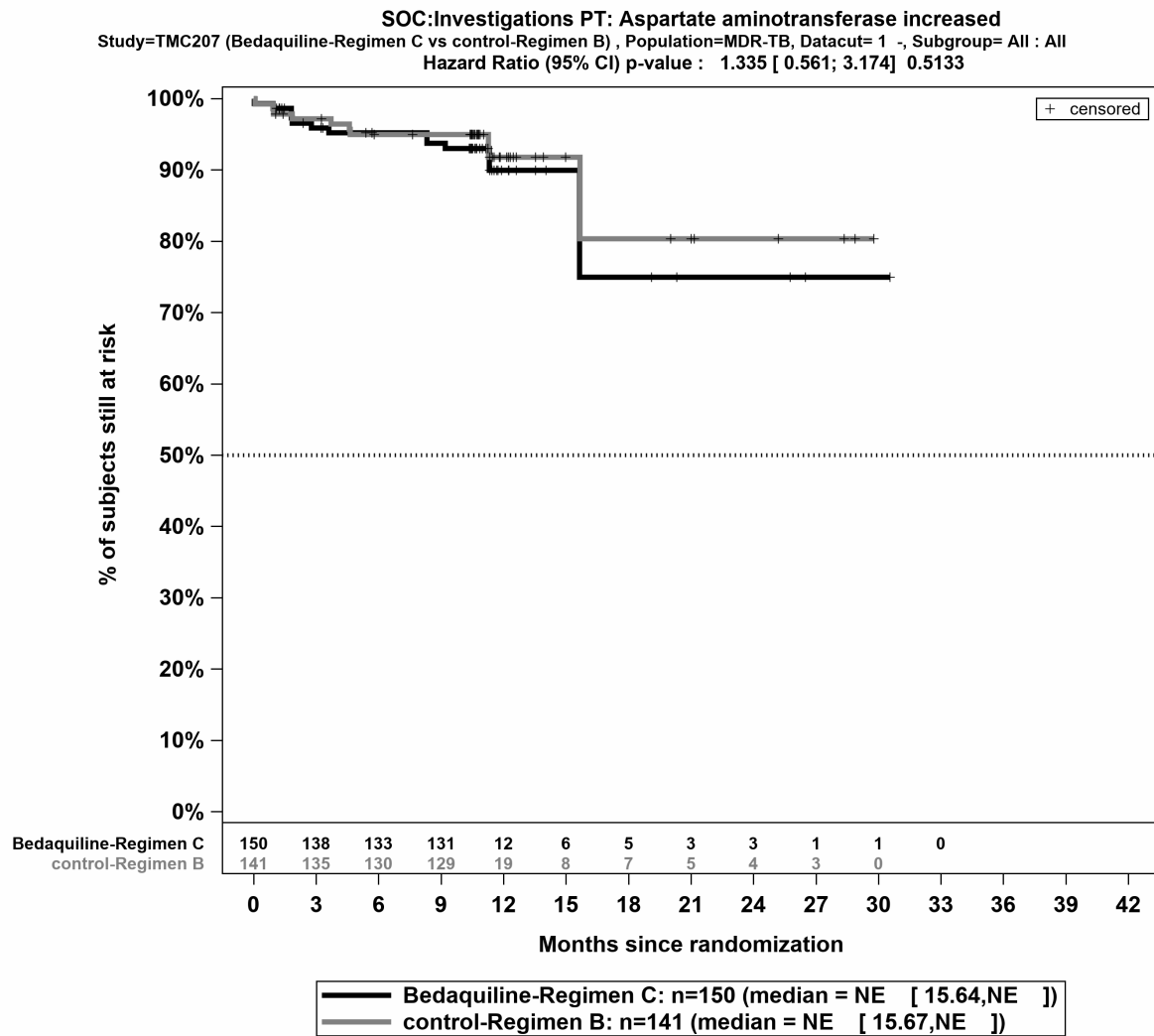
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)



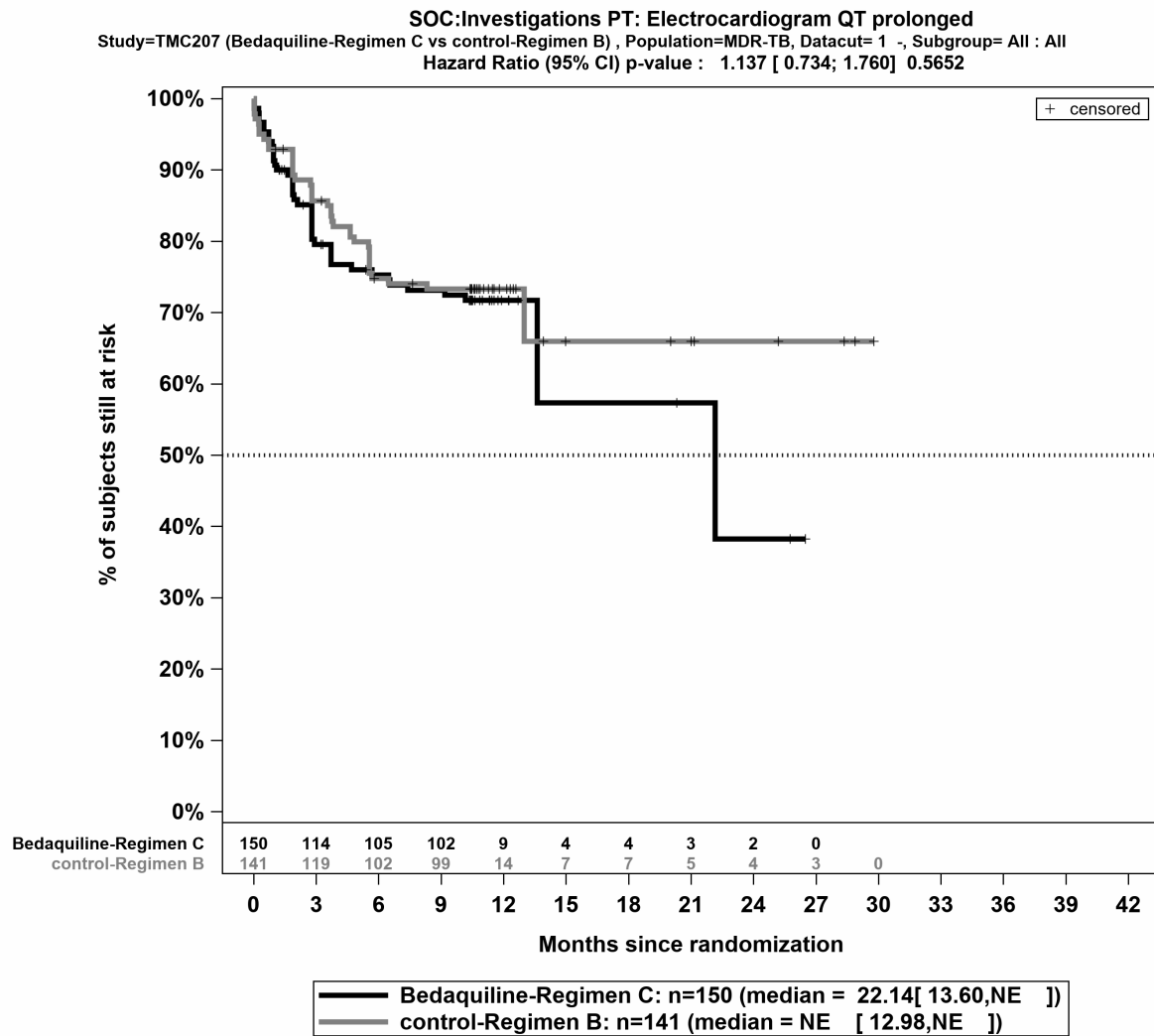
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



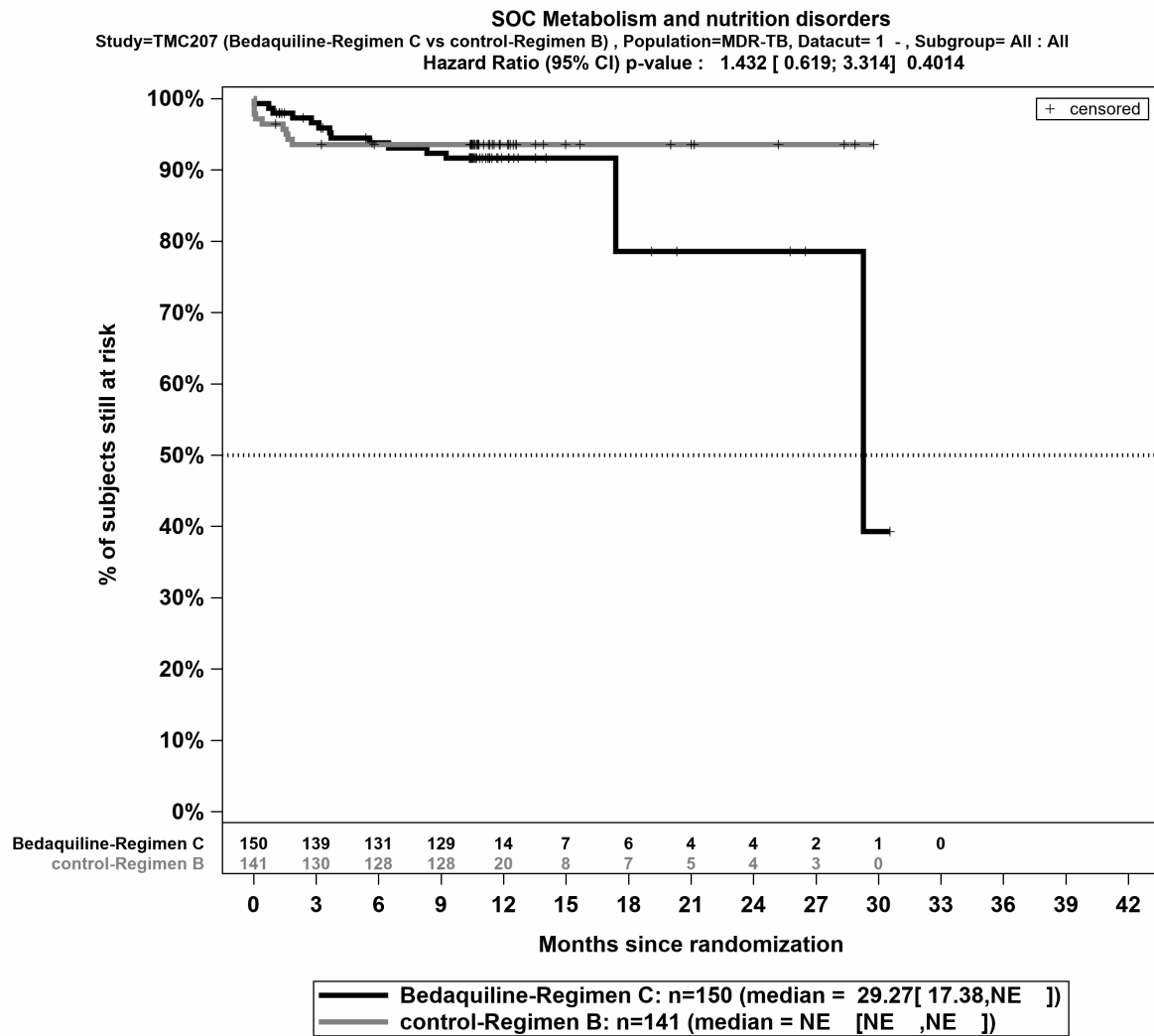
Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Aspartataminotransferase erhöht* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Elektrokardiogramm QT verlängert* in der SOC: *Untersuchungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)



Kaplan-Meier-Kurven für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* für die SOC: *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die MDR-TB-Population der Behandlungsarme B und C aus der RCT STREAM STAGE 2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finale Analyse (bis zu Woche 132)

Anhang 4-I: Modul 4A des Nutzendossiers Bedaquilin aus dem Verfahren 2019-01-15-D-433

Das vollumfängliche Modul 4A des Nutzendossiers Bedaquilin aus dem Verfahren 2019-01-15-D-433 ist dem separaten Anhang *2019-01-14_Modul4A_Bedaquilin* zu entnehmen.