

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bedaquilin (neues Anwendungsgebiet: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, 12 bis < 18 Jahre)**

Vom 6. August 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
	<b>2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....</b>	<b>4</b>
	<b>2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo®) gemäß Fachinformation.....</b>	<b>4</b>
	<b>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....</b>	<b>4</b>
	<b>2.1.3 Kurzfassung der Bewertung .....</b>	<b>8</b>
	<b>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>9</b>
	<b>2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>9</b>
	<b>2.4 Therapiekosten.....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>11</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 27. Januar 2020 hat Bedaquilin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Bedaquilin wurde zur Behandlung bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Februar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Bedaquilin mit dem neuen Anwendungsgebiet (SIRTURO wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.) eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Bedaquilin nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bedaquilin (Sirturo®) gemäß Fachinformation**

Sirturo wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet der jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.*

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bedaquilin wie folgt bewertet:

Jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie liegt für jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für jugendliche Patienten mit MDR-TB liegen Ergebnisse der Studie C211 (Interimsbericht) vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie bzw. background regime, BR) bei jugendlichen Patienten mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB. Es liegen Daten für die Alterskohorte 1 ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre; jüngster eingeschlossener Patient war 14 Jahre alt) vor. Die Patienten dieser Teilpopulation ( $n=15$ ) wurden mit Bedaquilin über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt.

Als primärer Endpunkt wurden in der Studie C211 Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit während der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin erhoben. Darüber hinaus wurden u.a. die Morbiditätspunkte „Erregerfreiheit im Auswurf“, „Abklingen der TB-Symptomatik – beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal“ und „Rückfälle“ erfasst.

Da es sich bei der vorliegenden Studie C211 um eine offene und nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm handelt, wird grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht zusätzlich die Evidenz der Studie C208 ein, einer abgeschlossenen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-IIb-Studie, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler MDR-TB mit positivem Sputumabstrich evaluiert wurde. Die Studie C208 wurde zur frühen Nutzenbewertung von Bedaquilin zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler MDR-TB herangezogen (Beschluss vom 4. Juli 2019).

Die EMA (European Medicines Agency) stimmte aufgrund vergleichbarer Biologie zwischen Jugendlichen und Erwachsenen sowie ähnlicher pharmakokinetischer Daten einer Zulassungserweiterung in Form eines Evidenztransfers zu.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende *Mycobacterium tuberculosis* Infektion berücksichtigt wird.

Für die frühe Nutzenbewertung wird dem Evidenztransfer jedoch in diesem Fall aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt: Es liegt kein patientenrelevanter Endpunkt vor, anhand dessen eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre. Der von der EMA begründete Evidenztransfer beruht neben der vergleichbaren Biologie zwischen Jugendlichen und Erwachsenen vor allem auf einer vergleichbaren systemischen Exposition, gemessen anhand pharmakokinetischer Parameter. Es handelt sich hierbei nicht um patientenrelevante bzw. für patientenrelevante Endpunkte validierte Surrogate zur Ableitung des Zusatznutzens. Weiterhin kann die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und Krankheitssymptomatik zwischen Studie C211 und C208 nicht beurteilt werden. Es bestehen Unterschiede bzw. Unklarheiten in den Patientencharakteristika zwischen den Studien, darunter u.a. bezüglich der Symptomatik, der Krankheitsschwere und der Resistenzsituation der beiden Studienpopulationen. Die kürzere Beobachtungsdauer und geringe Größe der Studie C211 (Interimsdaten bis Woche 24; Sockeltherapie nicht abgeschlossen) im Vergleich zu Studie C208 (Studiendauer 120 Wochen) erschwert darüber hinaus eine Übertragung der Erwachsenenenddaten auf Jugendliche. Aufgrund der genannten großen Unsicherheiten ist ein Evidenztransfer patientenrelevanter Endpunkte aus der direkt vergleichenden Studien C208 von Erwachsenen auf Jugendliche nicht möglich.

Als Basis der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie C211 zu Woche 24 nachfolgend abgebildet.

#### Mortalität

In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *Abklingen der klinischen TB-Symptomatik*

Das Abklingen der TB-Symptomatik sollte in Orientierung an einem Consensus Statement durch das ärztliche Prüfpersonal beurteilt werden. Obwohl eine Fremdeinschätzung der Symptomatik nicht per se patientenrelevant ist, stellt das Abklingen der TB-Symptomatik einen relevanten Aspekt einer Heilung dar.

Es wurde zu Woche 24 zusammengefasst in „vollständig abgeklungen“, „teilweise abgeklungen“, „nicht abgeklungen“, wobei unklar bleibt, wie die Kategorisierung konkret

zustande kam. Ein standardisiertes Vorgehen mit a priori definierten Kriterien zur Einteilung war bei der multizentrischen Studie nicht vorgesehen. Einzelne Symptome wurden jedoch in den Studienunterlagen nicht dargestellt.

Aufgrund der unklaren Operationalisierung kann der Endpunkt nicht bewertet werden.

#### *Erregerfreiheit im Auswurf*

In der Studie C211 wurden für den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ nur Personen mit bestätigter MDR-TB und *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT)-auswertbaren Proben im Studienverlauf ausgewertet.

Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie sah den Nachweis der Erregerfreiheit durch zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Sputum-Kulturen in einem Mindestabstand von 25 Tagen vor. In der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose werden vor Aufhebung der Isolierung drei negative mikroskopische Sputumproben empfohlen.

Die Erregerfreiheit ist aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr Grundvoraussetzung für eine Aufhebung der Isolierung. Die Dauer der Isolierung der Patienten hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und ist patientenrelevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch weder zur Lebensqualität, noch zur Hospitalisierung Daten erhoben. Die Dauer der Isolierung ist neben der Erregerfreiheit auch von weiteren Faktoren abhängig. Daher ist es fraglich, inwiefern allein der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“ in der vorliegenden Operationalisierung Informationen über die tatsächliche Dauer der Isolierung der Patienten liefern kann.

Insgesamt haben von den 11 Personen (73,3 % bezogen auf die ITT-Population) mit bestätigter MDR-TB einen erbrachten Erregernachweis während des Screenings oder bis zu 6 Monate vor Screening. Der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ konnte nur bei 8 Personen (53,3 %) der ITT-Population ausgewertet werden. Bei diesen Personen konnte eine bestätigte MDR-TB nachgewiesen werden und es waren im weiteren Studienverlauf MGIT-auswertbare Proben vorhanden. Es bleibt unklar, ob der teilweise fehlende Nachweis einer MDR-TB auf die unklare Resistenzsituation in Verbindung mit einem Ansprechen auf die vor Baseline begonnene Sockeltherapie zurückzuführen ist und inwiefern demnach die Ergebnisse zum Endpunkt Erregerfreiheit in der Studie C211 durch die Sockeltherapie beeinflusst werden. Bei 6 Personen (40 %) konnte eine Erregerfreiheit festgestellt werden.

In Anbetracht der genannten Limitationen ist der Endpunkt Erregerfreiheit im Auswurf insgesamt nicht bewertbar.

#### *Rückfall*

Der Endpunkt „Rückfall“ beruht wie der Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ auf einem objektiven standardisierten labordiagnostischen Verfahren, das nur bei Personen mit bestätigter TB und MGIT-fähigen Proben durchgeführt werden kann (n=8). Es werden die Rückfälle (also bestätigte positive Auswurfproben mit Erregern des *Mycobacterium tuberculosis*) nach erfolgreicher Kulturkonversion untersucht. Der Bezug zur Heilung fehlt. Es bleibt auch unklar, ob Rückfälle gezählt werden, wenn im Anschluss erneut eine Erregerfreiheit nachgewiesen werden konnte. Da beim Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ Personen, die einen Rückfall erleiden, überschrieben werden, gehen Rückfälle indirekt in die Auswertung mit ein, weshalb dieser Endpunkt durch den Endpunkt „Erregerfreiheit im Auswurf“ mit umfasst ist. Auf eine Darstellung des Endpunkts im Beschluss wird aus diesem Grund verzichtet und der Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

### Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie C211 nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden sowohl für die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR als auch für die gesamte Studiendauer (24-wöchige Behandlungsphase (Bedaquilin + BR) + Nachbeobachtungsphase (nur BR)) bis zum Datenschnitt vom 14. November 2017 (mediane Beobachtungszeit ca. 40 Wochen) erfasst.

Die Anzahl an Personen mit UE war bei beiden Beobachtungszeiträumen sehr vergleichbar, obwohl die Gesamtstudiendauer um ca. 16 Wochen länger war als die 24-wöchige Behandlungsphase mit Bedaquilin + BR. Bei 93,3 % der Personen traten UE, bei ca. 26,7 % UE Schweregrad  $\geq 3$ , bei 13,3 % schwerwiegende UE und bei 33,3 % UE von besonderem Interesse auf. Kein UE führte zum Abbruch der Bedaquilin-Therapie, jedoch mussten bei 33,3 % der Personen Medikamente der Sockeltherapie abgebrochen werden.

Ergebnisse für einen längeren Beobachtungszeitraum wurden nicht vorgelegt, weshalb eine umfassende Beurteilung der Langzeitfolgen der Behandlung derzeit nicht abschließend möglich ist.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie zur Behandlung jugendlicher Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (*multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, liegen auf Basis der Studie C211 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Erregerfreiheit im Auswurf“, „Abklingen der TB-Symptomatik – beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal“ und „Rückfälle“ erfasst.

Aufgrund von Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung, des einarmigen Studiendesigns, der geringen Fallzahl und der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer des vorliegenden Datenschnitts von 24 Wochen sind die Endpunkte nicht bewertbar. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Es wurden weiterhin keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Dem vom pharmazeutischen Unternehmer angestrebten Evidenztransfer wird unter anderem angesichts der unklaren Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und Krankheitssymptomatik zwischen den Studien C208 und C211 und der mit 24 Wochen

bedeutend geringeren Beobachtungsdauer der Studie C211 gegenüber Studie C208 (120 Wochen) für die frühe Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten, der kurzen Studiendauer und dem hohen Verzerrungspotential der einarmigen Studie C211 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Bedaquilin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie C211 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl, der geringen Anzahl an auswertbaren Fällen sowie der für dieses Anwendungsgebiet kurzen Beobachtungsdauer eingeschränkt. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Sirturo® mit dem Wirkstoff Bedaquilin. Bedaquilin hat eine Zulassung als Orphan Drug.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „jugendliche Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose (multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann.“

Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie C211, in der jugendliche Patienten mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB mit Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt wurden.

Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. In der Studie C211 traten keine Todesfälle auf. Aus den Daten zur Morbidität und den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Dem vom pharmazeutischen Unternehmer angestrebten Evidenztransfer von der Erwachsenen-Studie C208 auf die zu bewertende Studienpopulation der Jugendlichen wird unter anderem angesichts der insgesamt unklaren Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und der unterschiedlichen Krankheitssymptomatik zwischen den Patienten der Studien C208 und C211 und der mit 24 Wochen bedeutend geringeren Beobachtungsdauer der Studie C211 gegenüber Studie C208 (120 Wochen) für die frühe Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Es wird zusammenfassend für Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie bei der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose bei Jugendlichen ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG.

Der pharmazeutische Unternehmer berechnet die Anzahl der Patienten mit MDR-TB anhand eines Berichts des Robert-Koch-Instituts (RKI) zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2018. Unter der Annahme einer konstanten Wachstumsrate werden die Patientenzahlen für das Jahr 2020 extrapoliert. Bezugnehmend auf eine Sonderauswertung des RKI wird der Anteil der Patienten von 12 bis unter 18 Jahren mit pulmonaler Tuberkulose ermittelt.

Die Berechnung der Zielpopulation von Bedaquilin ist transparent dargestellt und überwiegend nachvollziehbar. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich Limitationen in der Datenlage und der Übertragbarkeit multiresistenter Fälle in den gemeldeten Fällen auf die Altersgruppe der Jugendlichen. Unter Berücksichtigung der angeführten Unsicherheiten ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Fallzahlen in der GKV-Zielpopulation dennoch als plausibel anzusehen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sirturo<sup>®</sup> (Wirkstoff: Bedaquilin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sirturo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2020).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die Anwendung von Sirturo® ist auf 24 Wochen begrenzt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bedaquilin	Woche 1 – 2: 1 x täglich Woche 3 – 24: 3 x wöchentlich	80	1	80

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bedaquilin	Woche 1 – 2: 400 mg Woche 3 – 24: 200 mg	200 – 400 mg	2 – 4 x 100 mg	80	188 x 100 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bedaquilin	24 Tabletten	3.625,39 €	1,77 €	0,00 €	3.623,62 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 13. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bedaquilin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juni 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	16. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juni 2020 14. Juli 2020 21. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken