

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Teil der Kombinationstherapie bei Kindern ab fünf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	17
4.2.1 Fragestellung	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	34
4.2.5.3 Meta-Analysen	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	59
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	60
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	64
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	66

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	67
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	67
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	67
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	67
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	68
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	71
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	78
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	80
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	80
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	99
4.3.2.3.3.1	Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.2	Abklingen der klinischen TB-Symptomatik– weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.3	Erregerstatusbezogene Endpunkte.....	105
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	128
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	128
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	128
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	131
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	132
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	132
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	132
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	132

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	133
4.6	Referenzliste.....	134
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	139
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	143
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	145
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	148
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	166
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	174

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen.....	19
Tabelle 4-2: Sockeltherapien im Studienverlauf in Kohorte 2 (N = 15).....	20
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	24
Tabelle 4-4: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 2 der Studie C211	38
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	65
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	66
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	68
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen	
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-32: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-37: Empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen.....	91
Tabelle 4-38: Sockeltherapien im Studienverlauf in Kohorte 2 (N = 15).....	93
Tabelle 4-39: Anzahl der Sockeltherapien im Studienverlauf (N = 15)	94
Tabelle 4-40: Vorbehandlung mit Antituberkulotika in der Kohorte 2 (N = 15).....	96
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	99
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Gesamtüberlebens - weitere Untersuchungen	99
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für Mortalität - weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-44: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zu Woche 24 - weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-45: Abklingen der klinischen TB-Symptomatik - weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abklingen der klinischen TB-Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse zum Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik zu Woche 24 - weitere Untersuchungen	103
Tabelle 4-48: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 2 der Studie C211	106
Tabelle 4-49: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion) - weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (bestätigte) Erregerfreiheit im Auswurf in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen	108
Tabelle 4-52: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 - weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-55: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis - weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vorteilhaftes Behandlungsergebnis in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	114
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 24 - weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-58: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis auf Patientenebene zu Woche 24	115
Tabelle 4-59: Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, jegliche UE nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer	120
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, schwere unerwünschte Ereignisse (DMID-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer	123
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer	123
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer	124
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24	126

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	132
Tabelle 4-68: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-69: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten für erregersstatusbezogene Endpunkte in Kohorte 2 der Studie C211	37
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4-4: Grafische Übersicht zum Studiendesign C211	89
Abbildung 4-5: Patientenfluss nach Status des Erregernachweises in Kohorte 2 der Studie C211	106
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ - Interimsanalyse zu Woche 24 der C211.....	111
Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie C211, Kohorte 2.....	173

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	Atrioventrikulär
BDQ	Bedaquilin
BMI	Body Mass Index
BPM	Schläge pro Minute (engl. <i>beats per minute</i>)
BR	Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>)
bzw.	beziehungsweise
CFZ	Clofazimin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CONSORT	Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)
CSR	Clinical Study Report
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DOT	Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>)
DS-TB	Arzneimittelsensitive Tuberkulose
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMB	Ethambutol
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	Grundgesetz

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
ICH-GCP	Grundsätze der guten klinischen Praxis (engl. <i>International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice</i>)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon-Gamma-Release-Assay
INH	Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>)
ITT	Intention to treat
IUATLD	Internationale Vereinigung gegen Tuberkulose und Lungenerkrankungen (engl. <i>The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kanamycin
LFX	Levofloxacin
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MXF	Moxifloxacin
mg	Milligramm
MGIT	Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>)
mITT	Modified Intention to treat
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NTP	Nationales Tuberkulose-Programm (engl. <i>National Tuberculosis Program</i>)
PAS	Para-Aminosalicylsäure
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PK	Pharmakokinetik
PopPK	Populationspharmakokinetik
prä-XDR-TB	Prä-extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Abkürzung	Bedeutung
PT	Bevorzugte Bezeichnung (engl. <i>Preferred Term</i>)
PTO	Prothionamid
PZA	Pyrazinamid
qd	täglich
QTcF	Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall
RBCs/HPF	Red Blood Cells per High Power Field
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RMP	Rifampicin
RR	Relatives Risiko
RR-TB	Rifampicin-resistente Tuberkulose
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB V	Sozialgesetzbuch fünftes Buch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>)
s. o.	siehe oben
SOC	Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
tiw	dreimal die Woche
TREND	Transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Abkürzung	Bedeutung
WHO ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
XDR-TB	Extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>)
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*, MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, bewertet werden.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), welches als Reserveantibiotikum in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Es werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIS ergänzt werden. Zusätzlich wird auf der Internetseite des G-BA gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bedaquilin nur solche Studien relevant, welche die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation setzt sich aus Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen pulmonalen MDR-TB-Erkrankung zusammen.

Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, kontrollierte Studien (engl. *Randomized Controlled Trial*, RCT) der Evidenzstufe 1b mit der Intervention Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie (engl. *Background Regime*, BR) berücksichtigt.

In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Studiendauer muss mindestens 24 Wochen betragen. 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 Studie C211 wird gemäß den in der VerFO des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (1). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie C211.

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

Da keine direkt vergleichende Evidenz im hier relevanten Anwendungsgebiet von Bedaquilin vorliegt, wird ausschließlich die zulassungsbegründende einarmige Studie C211 im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

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

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie bei Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren vergleichbar zu dem, welches bei den jugendlichen und erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der erwachsenen Population aus der RCT C208 und der jugendlichen Population (Kohorte 1) der C211 keine neuen sicherheitsrelevanten Warnsignale auf. Auch die EMA folgt dieser Auffassung und befürwortet, die Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf pädiatrische Probanden zu extrapolieren (2).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der MDR-TB handelt es sich um eine schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen derzeit nur sehr begrenzt therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, so dass der Bedarf an neuen, mit andersartigen Wirkansätzen ausgestatteten Wirkstoffen groß ist. Ein Grund für die begrenzte Verfügbarkeit an wirksamen Medikamenten ist, dass der Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner speziellen Eigenschaften im Zellwandaufbau und hier insbesondere aufgrund seiner „Ummantelung“ besonders widerstandsfähig und damit weitestgehend unangreifbar für Antibiotika ist. Gegen die wenigen wirksamen Medikamente entwickelt *M. tuberculosis* zunehmend Resistenzen, so dass es zu einer Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien kommt.

Primäres Therapieziel ist die Heilung der MDR-TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Kombinationstherapie, die möglichst zeitnah die TB-Erreger bekämpfen soll. Nur wenn die TB ausgeheilt ist, können Tod, Rückfälle, Übertragung und die Entwicklung von (weiteren) Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Aufgrund der bei einer MDR-TB vorliegenden Resistenzsituation ist das bei Kindern mit einer unkomplizierten DS-TB zum Einsatz kommende Standardbehandlungsregime, bestehend aus einer zweimonatigen Dreifach- (INH, RMP, PZA) und einer viermonatigen Zweifachtherapie (INH, RMP), zur Behandlung der MDR-TB nicht geeignet. Daher kommen hier die sogenannten „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) zum Einsatz. Für fast alle der derzeit bei Kindern und Jugendlichen eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie gibt es so gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik. Laut deutscher S2k – Leitlinie haben alle Medikamente „eine geringere oder weniger klar belegte Effektivität und meist ein deutlich höheres Risiko unerwünschter Wirkungen als die Erstrang-Antituberkulotika“ (3). Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapie-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

regime bei Kindern sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist (4).

Insgesamt wird ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** von Bedaquilin für Kinder im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 15 Kilogramm abgeleitet, da die Datenlage eine Quantifizierung derzeit nicht zulässt.

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

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen für den Wirkstoff Bedaquilin als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und einem Mindestkörperge-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

wicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann, zu bestimmen.

Bei Bedaquilin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), welches als Antibiotikum in einer besonderen Resistenzsituation zum Einsatz kommt.

Patientenpopulation

Die relevante Patientenpopulation umfasst pädiatrische Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen multiresistenten pulmonalen Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Eine mikrobiologisch bestätigte MDR-TB ist definiert als die klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder Gedeihstörung, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie oder Spielunlust, etc.) zusammen mit dem Nachweis von *M. tuberculosis* (entweder durch kulturelle oder molekulare Verfahren), wobei die Erreger eine genotypische (z. B. mittels *GeneXpert*) oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin (RMP) aufweisen müssen.

Da die MDR-TB bei Kindern auch als paucibazilläre Form (d. h. die Erregerdichte ist relativ gering, siehe auch Modul 3A) auftreten kann und die jungen Patienten teilweise kein Sputum produzieren können, ist in dieser Patientenpopulation gemäß internationalen und nationalen Leitlinien nicht zwingend ein Erregernachweis erforderlich, um eine MDR-TB-Behandlung einzuleiten. In diesen Fällen wird von einer wahrscheinlichen MDR-TB gesprochen. Eine wahrscheinliche MDR-TB ist definiert als das klinische Erscheinungsbild einer TB (Symptome s. o.) in Kombination mit dem immunologischen Nachweis einer TB (z. B. positiver Interferon-Gamma-Release-Assay [IGRA] Test) und eine dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Indexfall basierend auf einem standardisierten Fragebogen (5).

Intervention

Die zur Bewertung stehende Intervention ist die medikamentöse Therapie der MDR-TB mit Bedaquilin in Kombination mit einer antituberkulösen Sockeltherapie. Bedaquilin muss gemäß FI mit mindestens drei Wirkstoffen kombiniert werden, gegen die das Isolat *in vitro* empfindlich reagiert. Sofern keine *in vitro*-Tests vorliegen, kann Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Wirkstoffen gegeben werden, gegen die das Isolat wahrscheinlich empfindlich ist (3).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

unter 18 Jahren basiert auf dem Körpergewicht und ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-1: Empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen

Körpergewicht	Dosierungsempfehlung	
	Woche 1 bis 2	Woche 3 bis 24
Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg	160 mg oral einmal täglich	80 mg oral dreimal pro Woche
Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg	200 mg oral einmal täglich	100 mg oral dreimal pro Woche
Größer oder gleich 30 kg	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche

Quelle: (6)

In der Studie C211 wurde Bedaquilin in der Kohorte 2 in der nachfolgenden Dosierung untersucht:

- Woche 1 bis 2: 200 mg einmal täglich
- Woche 3 bis 24: 100 mg dreimal pro Woche

Behandlungsdauer

Die gesamte Behandlungsdauer mit Bedaquilin beträgt 24 Wochen gemäß Fachinformation.

Sockeltherapie

Die Auswahl und Dosierung der Sockeltherapie in der Studie C211 folgt dabei den Leitlinienempfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*, WHO) sowie des Nationalen Tuberkulose-Programms (engl. *National Tuberculosis Program*, NTP) und entspricht dem aktuellen lokalen Therapiestandard der Studienzentren.

In der Kohorte 2 der Studie C211, auf welche sich die vorliegende Nutzenbewertung bezieht, besteht die Sockeltherapie aus drei bis acht antituberkulotischen Medikamenten (exklusive Bedaquilin) und kann in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Empfindlichkeitstestung, die erst während der Studie verfügbar sind, dem Krankheitsverlauf, etwaigen Lieferengpässen bei den Medikamenten sowie Arzneimittelunverträglichkeiten und -toxizitäten angepasst werden. Die Medikamentengabe erfolgt in der Studie C211 unter direkter Beobachtung (engl. *Directly Observed Therapy*, DOT).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

In der Studie C211 kommen in der Kohorte 2 folgende Sockeltherapien zum Einsatz:

Tabelle 4-2: Sockeltherapien im Studienverlauf in Kohorte 2 (N = 15)

	Baseline ¹	Open Label - Behandlungsphase	Nachbeobachtungs- phase
<i>Aminoglykoside</i>			
Amikacin	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)
Kanamycin	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)
<i>Fluorchinolone</i>			
Levofloxacin	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Moxifloxacin	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
<i>Weitere Antituberkulotika</i>			
Capreomycin	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)
Clofazimin	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)
Cycloserin	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
Ethambutol	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)
Ethionamid	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)
Isoniazid	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	7 (46,7 %)
Linezolid	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)
Para-Aminosalicylsäure (PAS)	4 (26,7 %)	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)
Prothionamid	3 (20,0 %)	4 (26,7 %)	4 (26,7 %)
Pyrazinamid	13 (86,7 %)	13 (86,7 %)	13 (86,7 %)
Terizidon	8 (53,3 %)	9 (60,0 %)	9 (60,0 %)

¹ Sockeltherapie zur Baseline: alle Sockeltherapien, die in den ersten 14 Tagen der Bedaquilin-Gabe verabreicht wurden

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)

Die Behandlung mit den Medikamenten der Sockeltherapie wird nach Ende der Therapie mit Bedaquilin fortgesetzt.

Vergleichstherapie

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht festgelegt, da es sich bei Bedaquilin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Bei der zulassungsbegründenden Studie C211 handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie. Gemäß deutscher S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter erfolgt die Therapie patientenindividuell in Abhängigkeit des Erregerresistenzprofils und soll beim Vorliegen einer MDR-TB mit fünf Wirkstoffen aus der Gruppe der Nicht-Standardtherapie begonnen werden (3).

Endpunkte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *unerwünschte Ereignisse* auf Grundlage der in der Studie C211 erhobenen klinischen Endpunkte. Diese sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 ausführlich dargestellt.

Mortalität

- *Gesamtüberleben*

Morbidität

- *Abklingen der klinischen TB-Symptomatik*
- *Erregerstatusbezogene Endpunkte*
 - *Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf*
 - *Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf*
 - *Vorteilhaftes Behandlungsergebnis*

Sicherheit und Verträglichkeit

- *Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse (Division of Microbiology and Infectious Diseases [DMID] Grad ≥ 3)*
- *Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin / eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie führen*
- *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Abfragen (engl. Standardized MedDRA Queries, SMQ):*
 - *Akute Pankreatitis*
 - *Rhabdomyolyse / Myopathie*
 - *Schwere Ereignisse der Haut*
 - *Torsades de Pointes / QT-Verlängerung*
 - *Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber*
 - *Weitere Untersuchungen*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- *Sehschärfe*
- *Hörvermögen*

Im Rahmen der Studie C211 werden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Studientypen

Die zulassungsbegründende einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie C211 ist die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Bedaquilin in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet eingeschlossen werden kann. Die Gesamtstudiendauer beträgt 120 Wochen, die im vorliegenden Nutzendossier präsentierten Daten bilden den Stand der Interimsanalyse zu Woche 24 ab. Die methodische Qualität der Studie 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 Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Es werden Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB berücksichtigt, für die ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie.

Dosierung

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung basieren auf der Summary of Product Characteristics (SmPC), da diese Informationen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vollständig in die Fachinformation implementiert sind. Gemäß SmPC wird Bedaquilin in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Kombination mit der Sockeltherapie in Abhängigkeit des Körpergewichtes der Patienten wie folgt angewandt:

Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg

- Woche 1 bis 2: 160 mg einmal täglich
- Woche 3 bis 24: 80 mg dreimal pro Woche

Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg

- Woche 1 bis 2: 200 mg einmal täglich
- Woche 3 bis 24: 100 mg dreimal pro Woche

Größer oder gleich 30 kg

- Woche 1 bis 2: 400 mg einmal täglich
- Woche 3 bis 24: 200 mg dreimal pro Woche

Vergleichstherapie

Da es sich bei Bedaquilin um ein Orphan Drug handelt, wurde keine Vergleichstherapie festgelegt.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfo des G-BA sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen (1). Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.4.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Studientyp

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Wird keine Evidenz dieser Güte gefunden, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Es werden nur Studien mit einer kontrollierten Behandlungsphase von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Eine Übersicht für die Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Nr.	Einschlusskriterien	Nr.	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	E1	Patienten mit pulmonaler MDR-TB im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren	A1	Population abweichend	Konsistenz mit dem zu bewertenden AWG
Intervention	E2	Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie gemäß Fachinformation	A2	Intervention abweichend	Konsistenz mit der Fachinformation (7)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine	Orphan Drug
Endpunkte	E4	Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO (1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Studientyp	E5	RCT	A5	Nicht randomisierte vergleichende Studien, einarmige Kohortenstudien, Fallserien und Meta-Analysen	Darstellung der bestmöglichen Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel Bedaquilin
Studiendauer	E6	Mindestens 24 Wochen	A6	< 24 Wochen	Konsistenz mit der Fachinformation (7)
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen, Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7	Abweichende Publikationstypen	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA (1)
Studienstatus	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8	Abweichender Studienstatus	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikationssprache	E9	Volltexte in Englisch oder Deutsch	A9	Volltexte nicht Englisch oder Deutsch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
<p>CONSORT: Konsolidierte Standards für klinische Studienberichte (engl. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), mg: Milligramm, RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>), SGB V: Sozialgesetzbuch fünftes Buch, TREND: transparente Berichterstattung von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien (engl. <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs</i>), VerFO: Verfahrensordnung des G-BA</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchdatum: 15.02.2021). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suche dient der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (siehe Tabelle 4-3). Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt.

Da Bedaquilin nur in der Indikation MDR-TB gemäß Fachinformation eingesetzt wird, wird auf die Einschränkung der Indikation in der Suchstrategie verzichtet.

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der VerFO empfohlene Filter für RCT nach Wong (8) genutzt. Bei der Suche in *MEDLINE* werden die Treffer mit den zusätzlich durch den Cochrane-Suchfilter (9) gefundenen Treffer ergänzt. Die Recherche in *Cochrane CENTRAL* wird nicht durch Suchfilter weiter eingeschränkt. Zeitraum, Art der Publikation oder die Sprache werden jeweils nicht eingegrenzt.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-A für die jeweilige Datenbank dokumentiert.

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) 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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.

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA, (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Bedaquilin bzw. den Synonymen für die Studie C211

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

durchsucht (Suchzeitraum: 15.02.2021 bzw. 15.03.2021).

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

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 bzw. 4.3.2.3.4 für weitere Untersuchungen dargestellt.

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

Eine Dokumentation der Suchstrategie nach Ergebnisberichten in Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) ist nicht erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Website 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 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) 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 15.03.2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff- (Bedaquilin), der Handelsname (SIRTURO[®]) und die Produktbezeichnung (TMC207) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet MDR-TB bei Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren.

Da keine relevante RCT gefunden wird, erfolgen in Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Einträge.

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.

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. 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 (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages 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 (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche 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 (Tabelle 4-10) eingeschlossen.

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 nicht vergleichenden Studie C211 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.

Die Verzerrungspotenziale der Studien bzw. Endpunkte werden entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Kann eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wird dies als niedriges Verzerrungspotenzial angesehen. Ist von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten, wird dies als hohes Verzerrungspotenzial gewertet. Dieser Fall muss auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorliegen (z. B. wenn kein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen verfügbar sind).

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

Bei der in diesem Dossier herangezogenen Datenquelle handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene nicht bestimmt. Auf Endpunktebene wird davon ausgegangen, dass die erregersstatusbezogenen Endpunkte ein geringes Verzerrungspotenzial aufweisen, da sie auf Laborwerten beruhen, welche objektiv ausgewertet werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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 Studie werden ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2 und Anhang 4-E dokumentiert.

Die Darstellung der Studie entspricht den in diesem Dossier zitierten Items nach TREND (Transparente Berichterstattung von nicht randomisierten Studien, engl. *Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs*). Dazu werden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik und zu den Resultaten gemacht.

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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

Patientencharakteristika

Für die relevante Studie C211 werden folgende demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer dargestellt, sofern diese in der Studie erhoben und berichtet werden:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Ethnizität
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Land

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Anomalie in den Baseline Albumin-Werten
- Kavernen (pathologische Veränderung des Lungengewebes in Form von Hohlräumen, die durch Gewebeseinschmelzung entstanden sind) (10)
- Ausmaß der vorhandenen Resistenz von *M. tuberculosis*
- Vorherige Behandlung mit TB-Medikamenten der Nicht-Standardtherapie (Zweitrangmedikamente)

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Zu berücksichtigen ist, dass die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten der Studie C211 auf einer Interimsanalyse zu Woche 24 (Datenschnitt: 10. Januar 2019) beruhen und die vollständige MDR-TB-Therapie noch nicht abgeschlossen ist. Zwar endet die Behandlung mit Bedaquilin zu Woche 24, die Sockeltherapie wird allerdings noch fortgesetzt. Die Gesamtauswertung zu Woche 120 erfolgt erst, wenn alle vier Kohorten die Studie C211 vollständig beendet haben. Dies wird nach jetzigem Kenntnisstand voraussichtlich nicht vor dem Jahr 2026 der Fall sein.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte bei schweren und häufig letal verlaufenden Erkrankungen angesehen. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer und zweifelsfreier Patientenrelevanz. Das Gesamtüberleben stellt gemäß Verfahrensordnung des G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (1).

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wird in der Studie C211 erhoben.

Das Gesamtüberleben in der Studie C211 ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Falls der Studienteilnehmer lebt oder sein Gesundheitszustand unbekannt ist, werden die Daten auf Basis des letzten dokumentierten Datums, zu dem der Studienteilnehmer lebt, zensiert.

Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung des Gesamtüberlebens geben, wird der Lebendstatus bis Woche 120 nach Baseline weiterhin abgefragt.

Morbidität

Abklingen der klinischen TB-Symptomatik

Patientenrelevanz

Bei Kindern treten häufig TB-typische Symptome auf. Dazu zählen beispielsweise anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Gedeihstörungen, persistierendes Fieber unklarer Ursache, reduzierter Spieltrieb und Nachtschweiß. Damit einher geht ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl. Das Abklingen der klinischen TB-Symptomatik ist von unmittelbarer Patientenrelevanz, da diese Verbesserung des Gesundheitszustandes von den Patienten direkt spürbar ist und der Leidensdruck hierdurch merklich sinkt.

Operationalisierung

Das Abklingen der TB-Symptomatik wird in der Studie C211 im Rahmen der umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt erhoben und ist Bestandteil des kombinierten Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“. Mit dem Protokoll-Amendment Nr. 5 vom 08. November 2018 wird klargestellt, dass die umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt nach dem Konsensus-Statement von Seddon et al. durchzuführen ist und eine Beurteilung der TB-Symptomatik enthalten soll. Mit dem Protokoll-Amendment wird die Erfassung der TB-spezifischen Symptomatik als separate Evaluation in den Visitenplan aufgenommen, um entsprechend post-Baseline Daten sammeln zu können. In diesem Kontext wird die Präsenz typischer TB-Symptome wie anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Gedeihstörung, anhaltendes unerklärtes Fieber, anhaltende unerklärte Lethargie, reduzierter Spieltrieb, Nachtschweiß, Pneumonie, unerklärte Hepatosplenomegalie oder Symptome, die einer Sepsis ähneln, untersucht.

Mit dem Protokoll-Amendment Nr. 5 werden die TB-spezifischen Symptome während der 24-wöchigen *Open Label*-Behandlungsphase mit Bedaquilin zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Screening (=Baseline), Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 24 sowie im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs. Der Prüfarzt dokumentiert bei den entsprechenden Visiten im eCRF, ob das jeweilige TB-Symptom „vorhanden“, „nicht vorhanden“ oder „nicht bewertet oder unbekannt“ ist. Hierbei handelt es sich um eine subjektive, klinische Einschätzung durch den Arzt.

Erregerstatusbezogene Endpunkte

Im Folgenden werden die Endpunkte aufgeführt, die vollumfänglich oder teilweise auf der Auswertung des kulturellen Erregernachweises basieren.

Bei Kindern liegen in vielen Fällen keine suffizienten Ergebnisse für den kulturellen Erregernachweis vor, so dass erregerstatusbezogene Endpunkte häufig nicht ausgewertet werden können. Dies liegt zum einen daran, dass insbesondere jüngere Kinder oftmals kein Sputum, das als Untersuchungsmaterial für den Erregernachweis in Flüssigkultur (MGIT) verwendet wird, produzieren können. Zum anderen kann die MDR-TB bei Kindern als paucibazilläre Form auftreten, so dass keine Erreger nachgewiesen werden können. Aus diesem Grund kommen auch

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

nicht alle in der Kohorte 2 der Studie C211 eingeschlossenen Patienten für die Auswertung der ausschließlich erregerspezifischen Endpunkte infrage.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten der Studie C211 aus Kohorte 2, welche auswertbare Daten für erregerspezifische Endpunkte aufweisen:

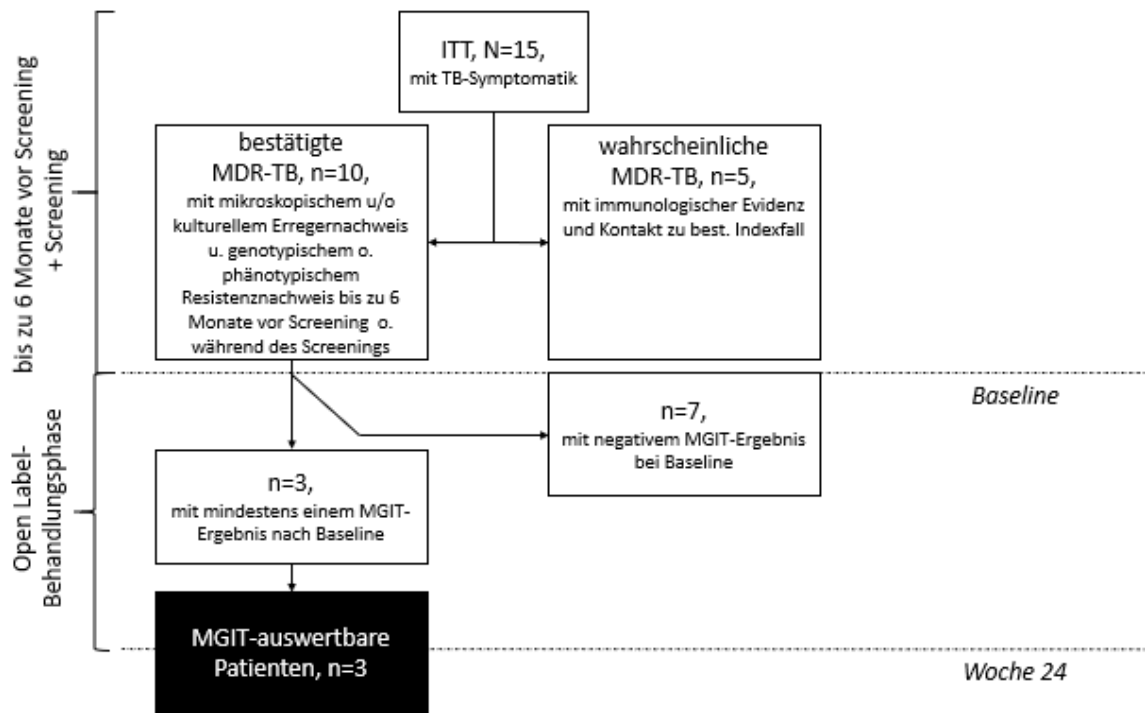


Abbildung 4-1: Anteil der Patienten mit auswertbaren Daten für erregerspezifische Endpunkte in Kohorte 2 der Studie C211

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*)

Quelle: Eigene Abbildung (11, 12)

Insgesamt sind 15 Patienten in die Kohorte 2 der Studie C211 eingeschlossen. Zehn davon weisen eine bestätigte MDR-TB auf, wobei der erforderliche positive Erregernachweis entweder während des Screenings oder bis zu sechs Monate vor Screening erbracht wurde. Drei von diesen zehn Patienten haben nach Baseline mindestens ein weiteres Kulturergebnis und gelten somit als MGIT-auswertbar.

Endpunkte, die ausschließlich auf dem Erregernachweis aufbauen („Bestätigte Erregerspezifität im Auswurf“, „Zeit bis zur bestätigten Erregerspezifität im Auswurf“), können nur für MGIT-auswertbare Patienten erhoben werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 2 der Studie C211

Population	n
ITT	15
> Bestätigte MDR-TB ¹	10
>> MGIT-auswertbare Patienten ²	3

¹ Eine bestätigte MDR-TB schließt alle Patienten ein, die eine TB-Symptomatik aufweisen und bis zu 6 Monate vor Screening oder während des Screenings einen positiven mikrobiologischen und/oder kulturellen Erregernachweis erbracht haben und deren genotypischer oder phänotypischer Resistenztest eine MDR-TB ergeben hat.

² MGIT-auswertbare Patienten haben eine bestätigte MDR-TB und ihr Erregerstatus (MGIT-Ergebnis) ist zur Baseline positiv (oder während des Screenings, sofern die Proben zur Baseline fehlen oder kontaminiert sind) und es liegt mindestens ein MGIT-Ergebnis nach Baseline vor.

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), TB: Tuberkulose

Quelle: Eigene Abbildung (12)

Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf

Patientenrelevanz

Die „bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ markiert das Ende der Ansteckungsfähigkeit, da der Patient fortan keine Erreger mehr aushustet und somit keine Gefahr für sein direktes Umfeld mehr darstellt. Erst dann ist eine soziale Teilhabe ohne umfangreiche Schutzmaßnahmen (siehe dazu auch Modul 3A) wieder möglich.

Der Endpunkt „bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ ist bereits im Endpunkt „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ (siehe unten) enthalten.

Operationalisierung

Der Endpunkt „bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ wird in der Studie C211 erhoben.

Für die Analyse der „bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ (bestätigte Kulturkonversion) kommen in der Studie C211 nur MGIT-auswertbare Patienten infrage. Die bestätigte Erregerfreiheit (bestätigte Kulturkonversion) ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf, deren zugrundeliegende Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen werden.

Bei Patienten mit einer bestätigten Erregerfreiheit (bestätigten Kulturkonversion) wird dieses Ergebnis überschrieben, sofern im Nachhinein wieder ein bestätigter Erregernachweis (definiert als zwei aufeinander folgende positive Kulturnachweise oder ein einmaliger positiver Kulturnachweis, sofern die Studie danach abgebrochen wird) auftreten sollte.

Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf

Patientenrelevanz

Eine pulmonale MDR-TB mit kulturellem Erregernachweis gilt als offene Form der TB und als infektiös. Die betroffenen Patienten stellen damit eine Transmissionsquelle und eine unmittelbare Gefahr für ihr direktes Umfeld dar. Zudem besteht das Risiko für den Patienten, dass sich weitere Resistenzen entwickeln, wenn die Erreger nicht möglichst frühzeitig eliminiert werden.

Die ansteckungsfähige Lungentuberkulose gehört zu den im Infektionsschutzgesetz genannten Erkrankungen (§ 34 IfSG), bei welchen umfangreiche Schutzmaßnahmen, wie schlimmstenfalls die Quarantäne, ergriffen werden können (13). Insbesondere das Grundrecht auf Freiheit der Person (Art. 2 Abs. 2 Grundgesetz [GG]) kann damit neben dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht (Art. 2 Abs. 1 GG) der Patienten empfindlich eingeschränkt werden (14). Auch die deutsche Kinder- und Jugendlichen-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Behandlung der TB führt aus, dass „alle Kinder und Jugendlichen mit Verdacht auf eine infektiöse Lungen-TB (...) bis zum Ausschluss der Infektiosität zu isolieren [sind]“. Die Entisolierung bei einer MDR-TB wird nach mindestens zwei negativen Kulturen empfohlen. (3)

Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ergibt sich aus der gesetzlich angeordneten Absonderung der Patienten mit ansteckungsfähiger Lungentuberkulose. Die damit einhergehenden umfangreichen Isolationsmaßnahmen führen zu starken Einschränkungen des privaten Lebens der Betroffenen und ihrer Angehörigen, insbesondere bei langer Dauer der Isolation. Im Nutzenbewertungsverfahren für die Population der Erwachsenen stimmte der G-BA zu, dass die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ein definierender Parameter für die Ansteckungsfähigkeit und Isolierung ist (15).

Operationalisierung

Die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ wird in der Studie C211 erhoben.

Die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ (engl. *Time to Culture Conversion*) wird für die Interimsanalyse zu Woche 24 basierend auf der Population der MGIT-auswertbaren Patienten analysiert.

Die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ ist definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (bestätigte Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden.

Bei Patienten, die keine bestätigte Erregerfreiheit während der Studie bzw. des Analysezeitraums erreichen, wird die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ zum Zeitpunkt der letzten Sputum-Untersuchung oder am Ende des Analysezeitfensters (je nachdem, was zuerst eintritt) zensiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Bei Patienten, die zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit erreichen, wird das Ergebnis „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ überschrieben, sofern sie danach wieder ein bestätigtes erregerspezifisches MGIT-Ergebnis (definiert als zwei konsekutive Sputumproben mit Erregernachweis oder einer einzelnen erregerspezifischen Sputumprobe, sofern die Studie unmittelbar danach abgebrochen wird) aufweisen. Diese Patienten werden wieder als „mit kulturell bestätigtem Erregernachweis“ gewertet und ihre zuvor ausgewiesene „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ wird überschrieben.

Vorteilhaftes Behandlungsergebnis

Patientenrelevanz

Da üblicherweise nicht alle Kinder eine mikrobiologisch bestätigte MDR-TB zu Beginn der Behandlung aufweisen, ist es in dieser Population nicht sinnvoll, „Heilung“ ausschließlich über mikrobiologische Parameter zu definieren, wie dies bei Erwachsenen umgesetzt wird. Ein Teil der Kinder wird diese Definition von Heilung aufgrund des fehlenden Erregernachweises nicht erfüllen können. Kinder und Jugendliche mit resistenter Tuberkulose gelten aufgrunddessen laut *Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children* des *Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis* als geheilt bzw. wahrscheinlich geheilt, wenn sie die Tuberkulose-Behandlung vollständig abgeschlossen haben und körperliche, radiologische und – sofern vorhanden – mikrobiologische Symptome zurückgegangen sind (16). Negative Kulturnachweise sind demnach keine zwingende Voraussetzung, um die Kriterien einer „wahrscheinlichen Heilung“ zu erfüllen.

In der Studie C211 werden die oben genannten Kriterien durch den zusammengesetzten Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ abgedeckt, der somit stellvertretend für „Heilung“ bei Kindern steht.

Die möglichst frühzeitige Heilung der pulmonalen MDR-TB ist das oberste Ziel der antituberkulösen Therapie, da somit der frühzeitige Tod des Patienten und Rückfälle verhindert werden können. Darüber hinaus ist Heilung ein wichtiger Bestandteil der TB-Präventionsmaßnahmen, da nur so die Entstehung weiterer Resistenzen sowie die Ausbreitung der MDR-TB verhindert werden können. Die Heilung, bzw. in diesem Fall das „vorteilhafte Behandlungsergebnis“, ist somit in höchstem Maße patientenrelevant. Zudem muss diesem Aspekt eine große gesellschaftliche Bedeutung beigemessen werden.

Operationalisierung

Das „vorteilhafte Behandlungsergebnis“ wird in der Studie C211 erhoben. Zum Analysezeitpunkt Woche 24 wird das vorteilhafte Behandlungsergebnis in der Studie C211 wie folgt operationalisiert:

Ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis liegt vor, wenn die folgenden drei Bedingungen zutreffen:

1. Der Patient hat die MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan bis Woche 24

abgeschlossen UND

2. der Patient weist gemäß einer umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt keine Anzeichen und Symptome einer TB-Erkrankung (inklusive Verbesserung radiologischer Ergebnisse, sofern angebracht) mehr auf UND
3. der Patient fällt in eine der folgenden drei mikrobiologischen Kategorien:
 - a. Mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) sind für das Analysezeitfenster (hier bis Woche 24) vorhanden:
Für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis muss eine bestätigte Kulturkonversion (d. h. eine bestätigte Erregerfreiheit) innerhalb des Analysezeitfensters erreicht werden. Eine bestätigte Kulturkonversion ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen werden. Die letzte der beiden Kulturen soll dabei innerhalb des Analysezeitfensters liegen, außer eine neue mikrobiologische Probe kann nicht mehr gewonnen werden.
 - b. Nach Baseline liegt keine oder nur eine Auswurfprobe vor:
Bei einem Patienten, der post-Baseline keine Sputumproben produzieren kann, wird angenommen, dass er ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ hat, sofern die Kriterien 1 und 2 erfüllt sind. Sofern der Patient eine einzige positive post-Baseline Kultur aufweist, soll die umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt im Analysezeitfenster mindestens sechs Monate nach der positiven Kultur durchgeführt werden.
 - c. Es sind mindestens zwei akzeptable post-Baseline Sputumproben verfügbar, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB ist, aber der Patient ist nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster zu produzieren:
Der Patient wird als „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ klassifiziert, sofern die letzten zwei Kulturen negativ sind und Kriterien 1 und 2 erfüllt sind.
 - d. Es liegt nur eine Auswurfprobe post-Baseline vor, deren Kulturnachweis negativ ist, welche die letzte verfügbare Probe ist:
Der Patient wird als „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ klassifiziert, sofern die Kriterien 1 und 2 erfüllt sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie nicht erhoben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE), die mit Hilfe der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfasst werden, können in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten haben. Insbesondere das Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE), die sich z. B. in einem spontanen Krankenhausaufenthalt oder einem lebensbedrohlichen Gesundheitszustand äußern, hat einen hohen Stellenwert und Patientenrelevanz. Grundsätzlich werden UE als patientenrelevant anerkannt, da sie einen „Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ messen (17).

Operationalisierung

Eine systematische Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt in der Studie C211.

Sicherheit und Verträglichkeit werden in der Studie C211 wie folgt operationalisiert:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (DMID-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie führen
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ):
 - Akute Pankreatitis
 - Rhabdomyolyse/Myopathie
 - Schwere Ereignisse der Haut
 - Torsades de Pointes/QT-Verlängerung
 - Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Die Erfassung der Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt in der Studie C211 gemäß den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Ergänzend werden die UE zur detaillierten Betrachtung nach Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*, SOC) nach bevorzugter Bezeichnung (engl. *Preferred Term*, PT) dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Die **Einstufung der Schweregrade** erfolgt in der Studie C211 gemäß DMID (*Division of Microbiology and Infectious Diseases*) *Pediatric Toxicity Tables* November 2007. Die Stufen des DMID sind folgendermaßen operationalisiert:

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

Zusätzliche Kriterien für die Einstufung der Schweregrade für Funktionsstörung der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden gemäß *Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children* des *Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis* (16) übernommen.

Des Weiteren werden **Therapieabbrüche** von Bedaquilin bzw. eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie aufgrund von UE als patientenrelevant eingestuft, da diese ebenfalls Auskunft über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie geben.

Neben den oben genannten Endpunkten werden im Rahmen der Sicherheitsanalyse zusätzlich folgende Endpunkte erhoben:

- Sehkraft: Die Sehkraft wird mit der Snellen-Sehtafel oder mit „*Hilco Kids Near Point Reading*“-Karten untersucht.
- Hörvermögen: Tests zur Untersuchung des Hörvermögens nach lokalem Standard werden, sofern möglich, bei Personen unter Behandlung mit einer injizierbaren Sockeltherapie vorgenommen. Verlust des Hörvermögens wird unterteilt in Hörverlust bei Hochfrequenzen, Verlust der Sprachfrequenzen. Zusätzlich wird in unilateral und bilateral eingeteilt.

Zur Präzisierung der UE, die z. B. im Zusammenhang mit einer Wirkstoffklasse oder einem Wirkmechanismus in Verbindung stehen könnten, werden die im Studienprotokoll präspezifizierten UESI entsprechend einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) betrachtet.

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 wer-

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

den, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- 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.

Aufgrund der geringen Patientenzahl 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 Analysemethode 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 sowohl direkter als auch

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.

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). 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.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

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, Lüthmann 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, Glennie 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- *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.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- *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 4-5: 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
Nicht zutreffend.					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)					

Es wurden keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

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

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 15.02.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)	

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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.

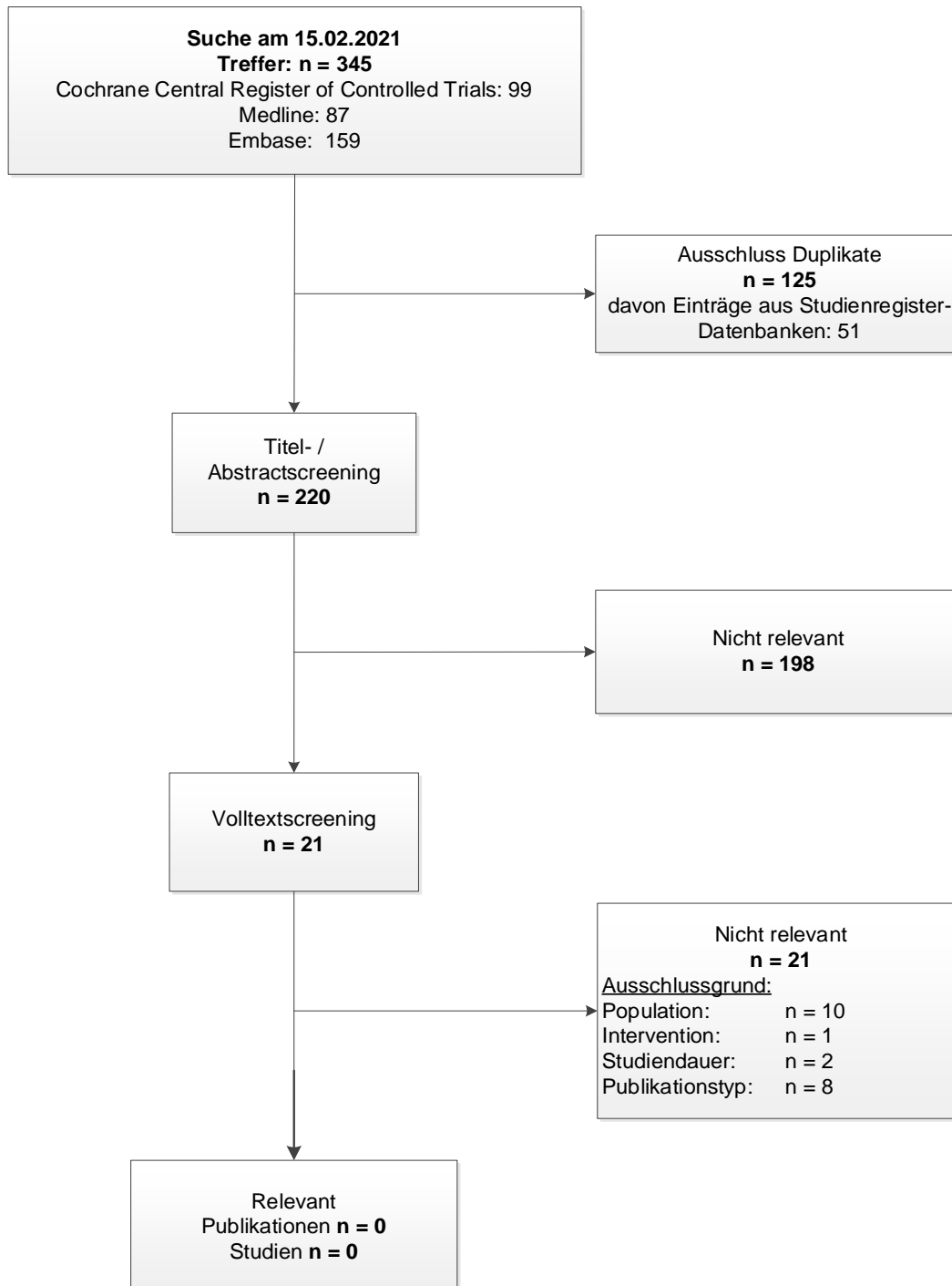
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 15.02.2021 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers nicht länger als drei Monate zurück.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nach Ausschluss von Duplikaten (n=125) werden Titel und Abstract der verbleibenden 220 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Für 21 Publikationen wurde der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) geprüft. Unter den Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde keine relevante Publikation oder RCT für die Bewertung von Bedaquilin in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet identifiziert und eingeschlossen.

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 4-6) 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 4-7: 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)
Nicht zutreffend.				
<p>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.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 15.02.2021.

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 4-6) 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 4-8: 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)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>)				

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

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 09.03.2021.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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.

Tabelle 4-9: 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])	Register- einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
<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>EU-CTR: European Clinical Trial Register, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, NCT: National Clinical Trial, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), WHO: World Health Organization</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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

Nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

Nicht zutreffend.

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

--

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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]).

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.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 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),

¹⁶ unbesetzt

nen), 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.

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.

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nicht zutreffend.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>					

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 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-23: 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>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: 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>

Nicht zutreffend.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>					

Nicht zutreffend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-28: 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>

Nicht zutreffend.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TMC207-C211 (C211)	ja	ja	laufend	120 Wochen	Bedaquilin/BR
TMC207TBC2001	nein	ja	abgeschlossen	bis 102 Wochen	Bedaquilin/BR
TMC207TBC-C4001	nein	ja	abgeschlossen	240 Wochen	Bedaquilin/BR
TMC207TBC-C4002	nein	ja	abgeschlossen	240 Wochen	Bedaquilin/BR
BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-30 entsprechen dem Stand vom 15.02.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TMC207TBC2001 TMC207TBC-C4001	Die eingeschlossenen Patienten sind über 18 Jahre alt und entsprechen somit nicht der in diesem Nutzendossier betrachteten Population.
	Die eingeschlossenen Patienten sind über 18 Jahre alt und entsprechen somit nicht der in diesem Nutzendossier betrachteten Population.
TMC207TBC-C4002	Es wurden nur zwei Patienten <12 Jahre eingeschlossen. Es fand keine separate Auswertung in dieser Subgruppe statt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

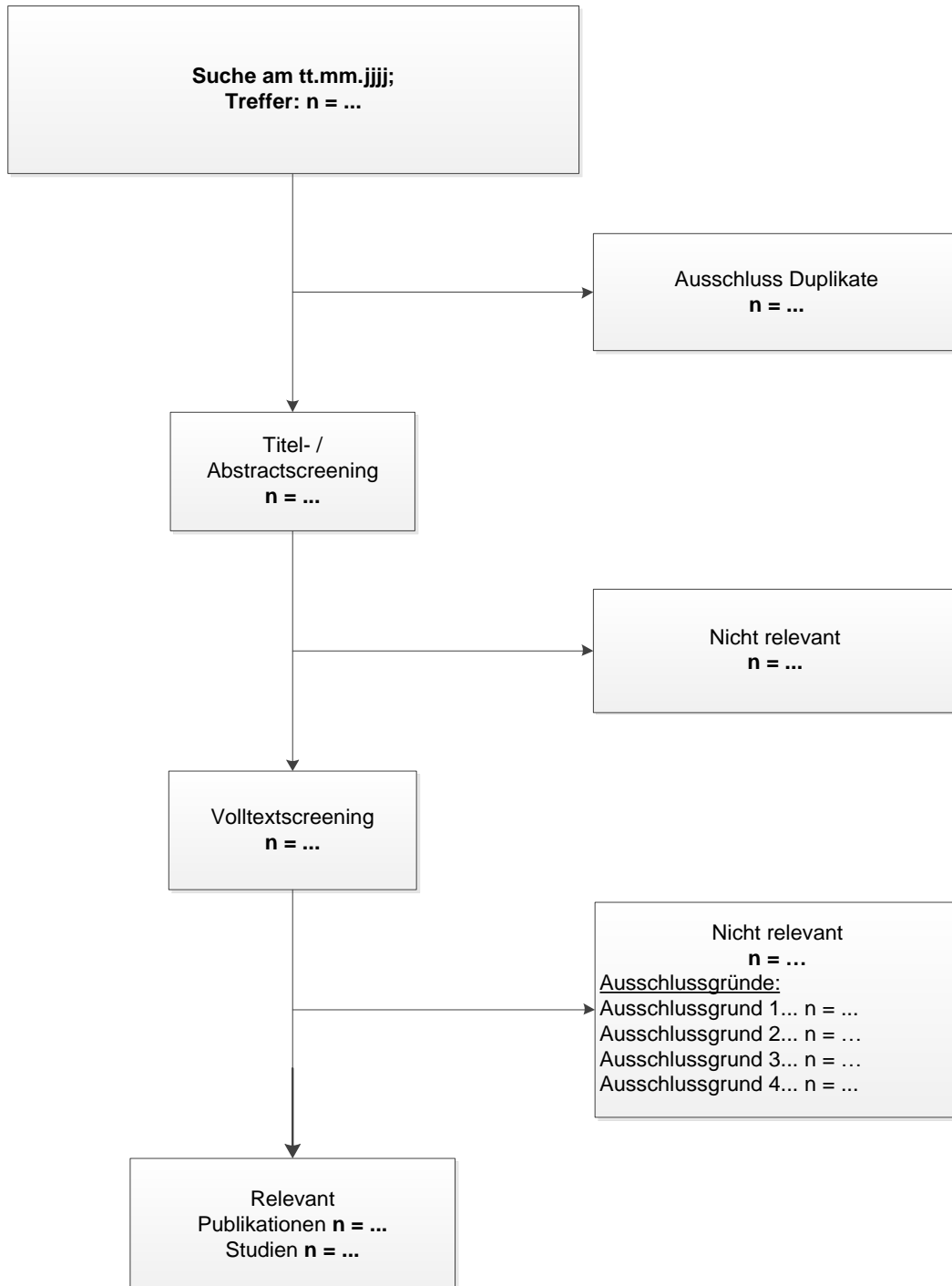


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die einarmige Studie TMC207-C211 wird aus der Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 identifiziert. Eine zusätzliche bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Orphan Drug Bedaquilin wird nicht durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.2.3.1.3 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 4-6) 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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen 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)
Studie C211	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT02354014 (18) <u>EU-CTR</u> : 2014-003372-23 (19) <u>WHO ICTRP</u> : NCT02354014 (20) CTRI/2018/03/012637 (21) <u>AMIS</u> : Synopsis TMC207-C211 (22)	ja	nein	laufend
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.				

Die einarmige Studie TMC207-C211 wird aus der Studienliste des pharmazeutischen Unternehmers in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 identifiziert. Aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wird die Studie TMC207-C211 als nicht-kontrollierte Studie eingeschlossen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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 Angaben entsprechen dem Stand vom 15.02.2021 bzw. 15.03.2021.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studie C211	ja	ja	nein	ja (5) AMIS Synopsis (22)	ja (18-21)	nein

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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Als nicht randomisierte, einarmige Studie wird die zulassungsbegründende Studie C211 dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C211	Einarmige, offene, multi-zentrische Phase II-Studie	Kinder im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren mit bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB (inkl. RR-TB, XDR-TB und prä-XDR-TB) Kohorte 1: ≥ 12 bis < 18 Jahre Kohorte 2: ≥ 5 bis < 12 Jahre Kohorte 3: ≥ 2 bis < 5 Jahre Kohorte 4: 0 Monate bis < 2 Jahre	Kohorte 2: Bedaquilin/BR (N = 15)	Screening-Phase: Bis zu 30 Tage vor Behandlungsbeginn Open Label-Behandlungsphase: Bedaquilin/BR für 24 Wochen Nachbeobachtungsphase (Follow Up-Phase): Fortführung BR bis zu Woche 120 Sofern die Behandlung mit BR vorher abgeschlossen ist, erfolgt trotzdem eine Nachbeobachtung bis Woche 120 Gesamtstudiendauer: 120 Wochen Datenschnitt: 24-Wochen-Analyse (primäre Analyse) für Kohorte 2: 10. Januar 2019	Studienzentren: Russland, Südafrika, Philippinen Zeitraum: Beginn 04. Mai 2016 (erster Patient für Studie gescreent) bzw. 18. Oktober 2016 (erster Patient für Kohorte 2 gescreent) Laufende Studie (Rekrutierung laufend)	Primäre Endpunkte: - Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin über eine 24-wöchige Behandlungszeit in jeder Alterskohorte - Pharmakokinetik von Bedaquilin über eine 24-wöchige Behandlungszeit in jeder Alterskohorte Wirksamkeitsendpunkte: - Anhaltende klinische Heilung, definiert als der Anteil an Patienten mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis zu Woche 24 und zum Studienende - Zeit bis zur ersten bestätigten Kulturkonversion, zur Konversion des Sputumabstriches oder anderer mikrobiologischer Proben - Mortalität während der Behandlungs- oder Follow Up-Phase
BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, prä-XDR-TB: prä-extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>), RR-TB: Rifampicin-resistente Tuberkulose, XDR-TB: extensiv resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>)						

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bedaquilin/BR	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
C211	2 Wochen täglich 200 mg Bedaquilin/BR + 22 Wochen 3x wöchentlich 100 mg Bedaquilin/BR + bis zu 96 Wochen Fortsetzung der MDR-TB Behandlung ausschließlich mit BR	Start einer MDR-TB-Behandlung innerhalb von 8 Wochen vor Studienstart gestattet mit folgenden Einschränkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Delamanid darf nicht innerhalb dieser 8 Wochen vor Studienstart verabreicht werden. • Azithromycin und Anti-Malaria-Chinolone dürfen nicht in den letzten 7 Tagen vor Studienstart gegeben werden. • Clofazimin darf nicht in den letzten 7 Tagen vor Studienstart gegeben werden, es sei denn, die im Protokoll definierte kurze Sockeltherapie findet Anwendung.
BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ggf.: gegebenenfalls, FI: Fachinformation, kg: Kilogramm, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), mg: Milligramm, tgl.: täglich, NV: Nicht verfügbar		

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Geschlecht n (%)	Alter (Jahre) Median (Min; Max)	Ethnizität n (%)	Körpergröße (cm) Median (Min; Max)	Körpergewicht (kg) Median (Min; Max)	Body Mass Index (BMI) Median (Min; Max)	Land n (%)
C211, ITT-Population								
Bedaquilin/BR	15	9 w (60) 6 m (40)	7 (5; 10)	Asiatisch: 1 (6,7) Schwarz: 9 (60,0) Weiß: 5 (33,3)	119,0 (112,0; 147,0)	22,60 (13,9; 35,5)	16,20 (11,1; 18,8)	Philippinen: 1 (6,7) Russland: 5 (33,3) Südafrika: 9 (60,0)
BMI: Body Mass Index, cm: Zentimeter, ITT: Intention to treat, kg: Kilogramm, Max: Maximum, ME: Median, Min: Minimum, MW: Mittelwert, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, m: männlich, NV: nicht verfügbar, w: weiblich Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)								

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Charakteristika – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anomalie in den Baseline Albumin-Werten, n (%)	Kavernen n (%)	Ausmaß der Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> MDR-TB, n (%)	Vorherige Behandlung mit Zweitlinien-TB Medikamenten n (%)
C211, ITT-Population					
Bedaquilin/ BR	15	hoch: 2 (13,3) normal: 13 (86,7)	≥ 2 cm in einer Lunge: 3 (20,0) keine Kavernen oder < 2 cm: 12 (80,0)	10 Patienten mit bestätigter MDR-TB : ○ 5 MDR _{H&R} ¹ -TB (33,3) ○ 5 MDR _{RR} ² -TB (33,3) 3 Patienten mit wahrscheinlicher MDR-TB : ○ 1 MDR _{H&R} ¹ -TB (6,7) ○ 2 pre-XDR-TB ³ (13,3) 1 Patient mit DS-TB ⁴ (6,7) 1 Patient mit anderer TB ⁵ (6,7)	1 nein (6,7) 14 ja (93,3)
<p>¹ Resistenz gegenüber INH und RMP</p> <p>² Resistenz gegenüber RMP</p> <p>³ Resistenz gegenüber Injectables</p> <p>⁴ Ein Patient wurde aufgrund einer wahrscheinlichen MDR-TB in die Studie eingeschlossen und behandelt. Mittels GeneXpert-Test, dessen Probe an Tag -1 gewonnen wurde und der an Tag 1 ausgewertet wurde, wurde dieser Patient als DS-TB klassifiziert. Somit war der Patient nicht mehr für die Studie geeignet.</p> <p>⁵ Ein Patient wurde aufgrund einer wahrscheinlichen MDR-TB in die Studie eingeschlossen und behandelt, allerdings hatte dieser Patient einen positiven Kulturnachweis für nicht tuberkulöse Mykobakterien (die Ergebnisse waren nach Baseline verfügbar), somit war der Patient nicht mehr für die Studie geeignet.</p> <p>Ausmaß der Resistenz:</p> <p>DS-TB, wenn der Erreger sensitiv auf Isoniazid oder Rifampicin reagiert, oder nur auf Rifampicin;</p> <p>RR-TB, wenn der Erreger resistent gegenüber Rifampicin ist (Isoniazid Sensitivitätsnachweis fehlt oder ist sensitiv);</p> <p>MDR-TB_{H&R}, wenn der Erreger resistent gegenüber Isoniazid und Rifampicin ist;</p> <p>Pre-XDR-TB, wenn der Erreger resistent gegenüber Isoniazid und Rifampicin ist und zudem resistent gegenüber mindestens einem Fluorchinolon und sensitiv auf Kanamycin/Amikacin und Capreomycin reagiert ODER sensitiv auf die Fluorchinolone und resistent auf Kanamycin/Amikacin und / oder Capreomycin reagiert.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), cm: Zentimeter, INH: Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>), MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe, neg.: negativ, pos.: positiv, TB: Tuberkulose, XDR-TB: extensiv-resistente Tuberkulose (engl. <i>Extensively Resistant Tuberculosis</i>)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Anomalie in den Base- line Albumin-Werten, n (%)	Kavernen n (%)	Ausmaß der Resistenz von <i>M. tuberculosis</i> MDR-TB, n (%)	Vorherige Behandlung mit Zweit- linien-TB Medikamenten n (%)
Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Studiendesign C211

Die C211-Studie ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben und entweder bereits eine MDR-TB-Therapie begonnen haben oder bei denen eine entsprechende Therapie eingeleitet werden soll. Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist ausschließlich die **Kohorte 2** als Teil der Studie C211, welche die Patientenpopulation der Fünf- bis unter Zwölfjährigen umfasst. In dieser Studie werden auch Patienten mit einer Rifampicin-resistenten TB (RR-TB) eingeschlossen, da diese wie eine MDR-TB behandelt und *de facto* einer MDR-TB gleichgesetzt wird. (23)

Eine mikrobiologisch **bestätigte MDR-TB** ist definiert als die klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder Gedeihstörung, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie oder Spielunlust, etc.) zusammen mit dem Nachweis von *M. tuberculosis* (entweder durch kulturelle oder molekulare Verfahren), wobei die Erreger eine genotypische (z. B. mittels *GeneXpert*) oder phänotypische Resistenz gegenüber mindestens Rifampicin (RMP) aufweisen müssen. Die zugrundeliegende Probe kann bis zu sechs Monate vor dem Screening oder während der Screening-Phase gewonnen worden sein.

Da die MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen auch als paucibazilläre Form auftreten kann und die jungen Patienten teilweise kein Sputum produzieren können, ist in dieser Patientenpopulation gemäß internationalen und nationalen Leitlinien nicht zwingend ein Erregernachweis erforderlich, um eine MDR-TB-Behandlung einzuleiten. Eine **wahrscheinliche MDR-TB** ist definiert als das klinische Erscheinungsbild einer TB (Symptome s. o.) in Kombination mit dem immunologischen Nachweis einer TB (z. B. positiver IGRA Test bei Screening, falls kein positiver IGRA Test innerhalb von zwei Monaten vor dem Screening vorliegt) und eine dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Indexfall basierend auf einem standardisierten Fragebogen (5). Diese Dokumentation wird beim Screening vorgenommen. Von einer Exposition zu einem MDR-TB Indexfall wird grundsätzlich ausgegangen, wenn das Kind Kontakt zu einem infektiösen MDR-TB-Patienten hat, der innerhalb der letzten zwölf Monate entweder in dem gleichen Haushalt geschlafen oder täglichen Kontakt mit dem Kind hatte. Der Fragebogen umfasst zehn Fragen, die entweder mit „ja“ oder „nein“ bzw. „unbekannt“ beantwortet werden sollen. Die Antworten werden mit 1 für „ja“ oder 0 für „nein“ bzw. „unbekannt“ gewichtet, so dass sich schließlich ein Expositions-Wert ergibt. Ein Wert ≥ 4 wird als klinisch signifikante Exposition zu einem MDR-TB-Indexfall im Sinne der Einschlusskriterien gewertet. Ebenso muss der pulmonale MDR-TB Resistenzstatus des Indexfalls (MDR-,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

prä-XDR- oder XDR-TB) im Fragebogen dokumentiert werden, da dieser ausschlaggebend für die Sockeltherapie des Kindes ist (24).

Für die Studie C211 ist geplant, dass insgesamt mindestens 60 Kinder und Jugendliche mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB eingeschlossen werden. Vorgesehen sind **vier Alterskohorten** mit jeweils 15 Patienten:

- Kohorte 1: ≥ 12 bis < 18 Jahre
- **Kohorte 2: ≥ 5 bis < 12 Jahre** (Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung)
- Kohorte 3: ≥ 2 bis < 5 Jahre
- Kohorte 4: 0 Monate bis < 2 Jahre

Während die Patienten der Kohorten 1 und 2 zeitgleich eingeschlossen werden, erfolgt der Studieneinschluss für die Kohorten 3 und 4 sequenziell in Abhängigkeit der Interimsdaten zur Sicherheit und Pharmakokinetik (PK) aus den vorhergehenden Kohorten. Die Kohorte 1 hat die Studie zwischenzeitlich beendet. Mit Stand Anfang Februar 2021 sind 4 Patienten in die Kohorte 3 eingeschlossen, Kohorte 4 rekrutiert noch nicht.

Die Daten bezüglich Sicherheit und Pharmakokinetik in jeder Alterskohorte werden zu jeweils zwei Zeitpunkten überprüft. Zunächst, wenn sieben Patienten Woche zwei und im zweiten Schritt, wenn mindestens zwölf Patienten Woche zwölf sowie vier Patienten Woche 24 erreicht haben. Sowohl die erste als auch die zweite Datenerhebung werden genutzt, um die Sicherheit und Pharmakokinetik in den jeweiligen Kohorten zu analysieren. Weiterhin dient jeweils die zweite Analyse in Kohorte 2 und 3 als Entscheidungsgrundlage, ob die Patientenrekrutierung der nachfolgenden Altersgruppen (Kohorte 3 bzw. Kohorte 4) begonnen und welche Bedaquilin-Dosierung in Anlehnung an die vorangegangenen Analyseergebnisse verabreicht werden kann.

Dauer der Studie C211 und Analysezeitraum für die Kohorte 2

Die Studie C211 ist am 04. Mai 2016 gestartet (Screening des ersten Patienten) und läuft derzeit noch. Die Studiendauer für jede Kohorte beträgt jeweils 120 Wochen (exklusive Screening-Phase).

In dem vorliegenden Nutzendossier werden aus der Studie C211 ausschließlich die **Woche 24-Daten** mit *Cut Off*-Datum 10. Januar 2019 (letzter Patient/letzter Kontakt) der Kohorte 2 dargestellt, nachdem alle Patienten der Kohorte 2 die Untersuchungen der Woche 24 absolviert oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Diese Interimsanalyse stellt den präspezifizierten primären Analysezeitpunkt für diese Kohorte dar und ist Gegenstand der EMA-Zulassung.

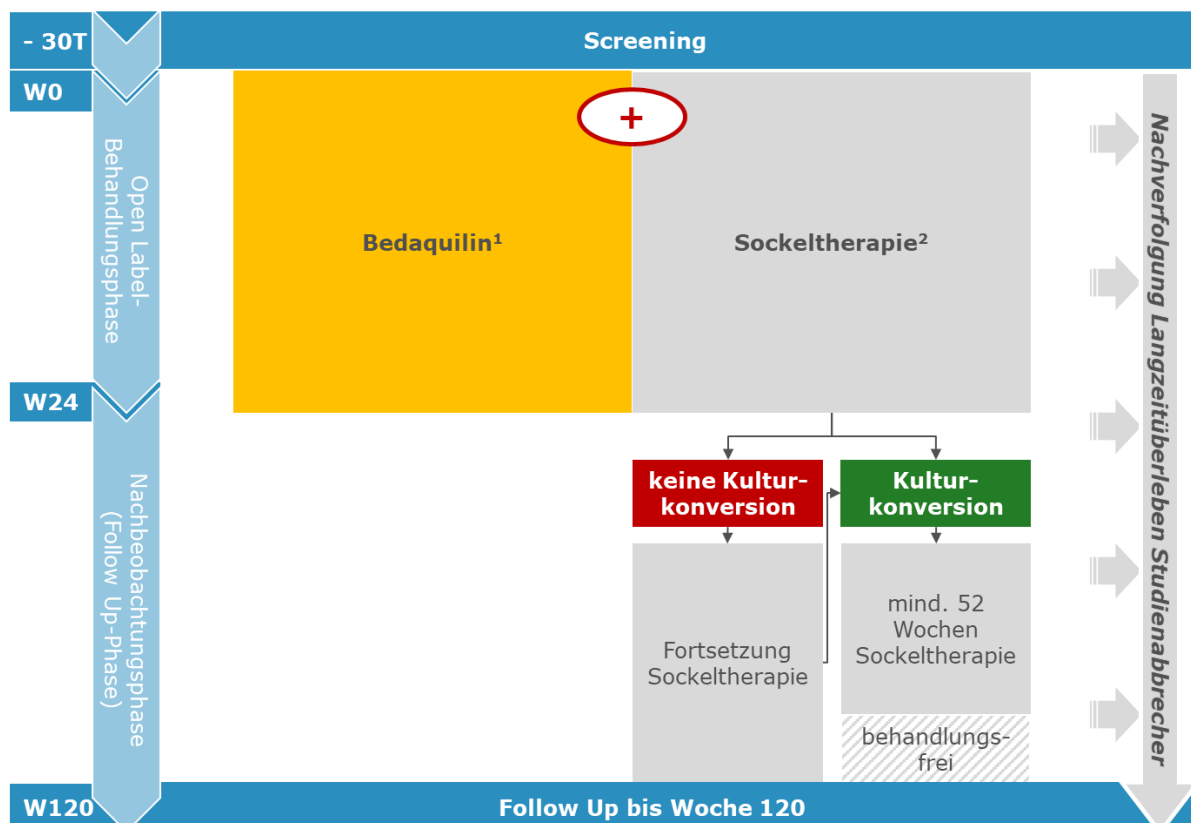
Zum Zeitpunkt des *Cut Off*-Datums 10. Januar 2019 beträgt die mediane Gesamtbehandlungszeit der mITT-Population der Kohorte 2 70 Wochen (Spanne: 24,3; 92,3 Wochen). Die finale Analyse zu allen Kohorten wird durchgeführt, wenn auch alle Studienteilnehmer der Kohorte 4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

die letzte Studiervisite (Woche 120) absolviert oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben (5). Dies wird nach jetzigem Kenntnisstand voraussichtlich nicht vor dem Jahr 2026 der Fall sein.

Das Studiendesign ist für alle Alterskohorten identisch. Die Studie C211 besteht neben der Screening-Phase (30 Tage vor Baseline) aus einer 24-wöchigen *Open Label*-Behandlungsphase und einer sich anschließenden 96-wöchigen Nachbeobachtungsphase (*Follow Up*-Phase). Die Gesamtstudiendauer beträgt somit für alle Studienteilnehmer 120 Wochen (exklusive Screening-Phase).

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über das Studiendesign der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II-Studie C211.



¹ Eine Unterbrechung der Bedaquilin – Gabe für mehr als 14 Tage sollte vermieden werden und Dosisanpassungen von Bedaquilin sind nicht erlaubt. Eine Fortsetzung der Bedaquilin – Therapie nach einer Unterbrechung von mehr als 14 Tagen ist per Protokoll – Amendment Nr. 4 vom 13. Juni 2017 erlaubt, sofern dies medizinische begründbar und mit dem Sponsor besprochen wird.

Im Falle, dass die Bedaquilin - Gabe während der Anfangsdosis unterbrochen werden muss, gilt Folgendes:

- Für ≤ 14 Tage: Die Bedaquilin Anfangsdosis sollte fortgesetzt werden (Wiederaufnahme der Behandlung ausgehend von der letzten wahrgenommenen Visite vor der Therapieunterbrechung);

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- Für > 14 Tage: Die Bedaquilin – Behandlung sollte von Tag 1 neu gestartet werden: Anfangsdosierung 1 x täglich für zwei Wochen, gefolgt von Erhaltungsdosis 3 x wöchentlich für 22 Wochen. In diesem Fall sollten die Studienuntersuchungen und der Visitenplan ebenfalls bei Tag 1 neu gestartet werden.

Im Falle, dass die Bedaquilin – Gabe während der Erhaltungsdosis unterbrochen werden muss, gilt Folgendes:

- Für ≤ 30 Tage: Die Bedaquilin – Gabe sollte mit der Erhaltungsdosierung (3 x wöchentlich) fortgesetzt werden (Wiederaufnahme der Behandlung ausgehend von der letzten wahrgenommenen Visite vor der Therapieunterbrechung, z. B. Therapieunterbrechung an Tag 26, 10 Tage Unterbrechung, aber Wiederaufnahme der Behandlung an Tag 27);
- Für ≥ 30 Tage: Die Bedaquilin – Behandlung sollte von Tag 1 neu gestartet werden, um einen vollständigen Bedaquilin – Behandlungszyklus von 24 Wochen zu erzielen: Anfangsdosierung 1 x täglich für zwei Wochen, gefolgt von Erhaltungsdosis 3 x wöchentlich für 22 Wochen. In diesem Fall sollten die Studienuntersuchungen und der Visitenplan ebenfalls bei Tag 1 neu gestartet werden.

² Mit dem Protokoll Amendment Nr. 4 vom 13. Juni 2017 wird den Studienteilnehmern die Option auf eine verkürzte Sockeltherapie gem. aktualisierter WHO-Leitlinie aus dem Jahr 2016 (25) ermöglicht. Zum Zeitpunkt des *Cut-Off*-Datums kommt in der Kohorte 2 die kurze Sockeltherapie allerdings nicht zur Anwendung.

Abkürzungen: mind. = mindestens; W = Woche; T = Tage;

Abbildung 4-4: Grafische Übersicht zum Studiendesign C211

Quelle: (23)

Open Label-Behandlungsphase

Während der *Open Label*-Behandlungsphase wird Bedaquilin für **24 Wochen** in Kombination mit der Sockeltherapie (BR) gegeben. Die Sockeltherapie wird bei allen Patienten nach Abschluss der Therapie mit Bedaquilin fortgesetzt.

Nachbeobachtungsphase (Follow Up-Phase)

Die **96-wöchige** Nachbeobachtungsphase erstreckt sich bis zur Woche 120 und setzt sich zusammen aus der Behandlung mit der Sockeltherapie (Bedaquilin ist nicht mehr Bestandteil des Regimes) sowie ggf. einer behandlungsfreien *Follow Up*-Phase, sofern die Gesamtbehandlungsdauer nicht über 120 Wochen geht.

Langzeitbeobachtung des Überlebens bei Studienabbrechern

Studienabbrecher werden hinsichtlich des Überlebens ebenfalls für 120 Wochen post-Baseline nachbeobachtet, sofern sie nicht vollständig aus der Studie ausscheiden (Entzug der Einwilligung/Zustimmung) (5). Die Nachbeobachtung zum Überleben dient ausschließlich der Erhebung des Lebensstatus (am Leben/gestorben) und der Sammlung bestimmter unerwünschter Ereignisse (UE, die zum Tod führen unabhängig von der Todesursache und einem Zusammenhang mit der Studienmedikation). Die Prüfarzte sind aufgefordert, die Informationen zum Überleben während der Nachbeobachtungsphase alle sechs Monate zu berichten (23).

Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Bedaquilin

Alle Patienten erhalten für 24 Wochen Bedaquilin In der Kohorte 2 beträgt die Dosierung von Bedaquilin unabhängig vom Körpergewicht der Patienten

- 200 mg einmal täglich in den ersten zwei Wochen und
- 100 mg drei Mal pro Woche in den folgenden 22 Wochen.

In dieser Kohorte 2 kommt somit die Hälfte der zugelassenen Dosierung der Jugendlichen (Kohorte 1) und Erwachsenen zur Anwendung. Bedaquilin wurde in Form einer neuen 20 mg Tablette verabreicht, welche bei Bedarf in Wasser dispergiert werden kann.

Bedaquilin muss mit mindestens drei Wirkstoffen kombiniert werden, gegen die das Isolat *in vitro* empfindlich reagiert. Sofern keine *in vitro*-Tests vorliegen, kann Bedaquilin in Kombination mit mindestens vier anderen Wirkstoffen gegeben werden, gegen die das Isolat wahrscheinlich empfindlich ist.

Eignung des verwendeten Dosierungsregimes von Bedaquilin

Das in der Studie C211 untersuchte Dosierungsregime von Bedaquilin weicht teilweise von der in der SmPC von Bedaquilin empfohlenen Dosierung für Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis unter achtzehn Jahren ab. Im Folgenden werden daher die Art, Gründe und Auswirkungen der Modifikation der Bedaquilin-Dosierung erläutert und dargelegt, warum die Darstellung der Gesamtpopulation der Kohorte 2 im Rahmen des vorliegenden Dossiers dennoch als sachgerecht erachtet wird.

Art der Modifikation

Anders als in der Studie C211 untersucht, sieht die SmPC für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren eine Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichtes der Patienten vor. In der C211 wurden hingegen unterschiedliche Dosierungen in verschiedenen Alterskohorten untersucht, ohne eine weitere Differenzierung nach dem Körpergewicht vorzunehmen.

Tabelle 4-37: Empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Kindern und Jugendlichen

Körpergewicht	Dosierungsempfehlung	
	Woche 1 bis 2	Woche 3 bis 24
Größer oder gleich 15 kg bis weniger als 20 kg	160 mg oral einmal täglich	80 mg oral dreimal pro Woche
Größer oder gleich 20 kg bis weniger als 30 kg	200 mg oral einmal täglich	100 mg oral dreimal pro Woche
Größer oder gleich 30 kg	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche

Quelle: (6)

In der Kohorte 2 wurden alle eingeschlossenen Patienten unabhängig von ihrem Körpergewicht mit der Dosierung 200 mg einmal täglich in Woche 1 bis 2 und 100 mg dreimal pro Woche in Woche 3 bis 24 behandelt. Vier Patienten wiesen ein Körpergewicht von weniger als 20 kg auf, so dass bei ihnen gemäß SmPC eine geringere Dosierung angezeigt gewesen wäre. Zwei Patienten wogen mehr als 30 kg und hätten gemäß SmPC eine höhere Dosierung erhalten sollen.

Gründe für die Modifikation der Bedaquilin-Dosierung im Rahmen des Zulassungsprozesses

Die Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichtes bei Patienten unter 18 Jahren hat sich im Rahmen des Zulassungsprozesses ergeben, im Kontext dessen umfangreiche pharmakokinetische Modelle und Simulationen eingereicht wurden.

Ziel in der Kohorte 2 war es, eine vergleichbare Exposition von Bedaquilin zu den Erwachsenen zu erzielen. Die Simulationen mit der in Kohorte 2 untersuchten Posologie haben allerdings gezeigt, dass die durchschnittliche Exposition bei Kindern in der Gewichtsgruppe 15 - 20 kg im Vergleich zu den Erwachsenen höher ist. Da die neue 20 mg-Tablette in Wasser dispergiert oder mit Nahrung gemischt verabreicht werden kann, war es aus Sicht der EMA handhabbar, Kinder mit einem Gewicht von 15 – 20 kg mit einer geeigneteren Dosis zu behandeln. Daher wurde seitens der EMA eine Neubewertung der Dosisbereiche vorgeschlagen, so dass bei Kindern mit einem Körpergewicht von 15 – 20 kg die empfohlene Dosis nun 160 mg qd / 80 mg tiw. beträgt. Die Exposition ist laut EMA immer noch etwas höher als bei Erwachsenen, liegt aber näher an der Erwachsenenexposition als die Dosierung 200 mg qd / 100 mg tiw. (2)

Auswirkungen

Mit einem Gewicht von 19,9 kg bzw. 18,9 kg zur Baseline waren drei der vier Patienten nur knapp unter der in der SmPC benannten Gewichtsgrenze von 20 kg. Lediglich ein Patient war mit 13,9 kg zur Baseline deutlich leichter, dieser hat allerdings die Behandlung zu Woche 24 protokollgemäß beenden können und es sind keine Schwere Unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Ein Patient mit 18,9 kg Körpergewicht hat die Bedaquilin-Behandlung frühzeitig aufgrund einer wiederholt auftretenden Lebertoxizität abgebrochen (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.3.3.3.4), welche allerdings wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit Bedaquilin stand. Die anderen beiden Patienten mit einem Gewicht von 19,9 kg bzw. 18,9 kg zur Baseline beendeten die Bedaquilin-Therapie protokollgemäß zu Woche 24, wobei ein Patient eine verlängerte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Prothrombinzeit DMID-Grad ≥ 3 im Studienverlauf aufwies, welche als nicht im Zusammenhang mit Bedaquilin stehend eingestuft wurde.

Die EMA stellt zusammenfassend fest, dass in der Kohorte 2 eine Lebertoxizität bei Patienten mit einem Körpergewicht um die 20 kg aufgetreten ist. (2)

Beide Patienten, die mehr als 30 kg zur Baseline wogen, haben die Bedaquilin-Behandlung zu Woche 24 protokollgemäß beendet und konnten ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.3.3.3) aufweisen, so dass bei diesen Patienten nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Behandlungsregime nicht oder weniger wirksam gewesen ist.

Zusammenfassung

Die Empfehlung einer neuen Dosierung für Kinder in der Gewichtsklasse von 15 bis unter 20 kg hat sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Basis der pharmakokinetischen Modelle und Simulationen ergeben und wurde in dieser Form nicht in der Kohorte 2 der Studie C211 untersucht. Die eingeschlossenen Patienten mit weniger als 20 kg liegen mit einem Körpergewicht von 18,9 bzw. 19,9 kg nur knapp unter der von der EMA festgelegten Gewichtsgrenze. Die hepatotoxischen Ereignisse sind zudem auch bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 20 kg aufgetreten. Bei einem deutlich leichteren Patienten mit 13,9 kg Körpergewicht wurden keine schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder hepatotoxische Ereignisse gemeldet. Außerdem wurde bei den Patienten über 30 kg Körpergewicht keine verminderte Wirksamkeit festgestellt.

Da es sich bei der Studie C211 um eine einarmige Studie handelt, wird kein Vergleich vorgenommen. Zudem liegt ein sehr kleines Patientenkollektiv vor. Insgesamt werden die Ergebnisse rein deskriptiv beschrieben. Um die bestverfügbare Evidenz darzustellen, erscheint es im vorliegenden Fall daher angemessen, auf einen Zuschnitt der Patientenpopulation zu verzichten.

Sockeltherapie

Die Auswahl und Dosierung der Sockeltherapie in der Studie C211 folgt den Leitlinienempfehlungen der WHO sowie des NTP und entspricht dem aktuellen lokalen Therapiestandard des jeweiligen Studienzentrums (siehe unten).

Mit Einführung der aktualisierten WHO-Leitlinien zur Behandlung der MDR-TB im Jahr 2016 können Patienten fortan mit einem kürzeren MDR-TB-Regime für insgesamt neun bis zwölf Monate behandelt werden, sofern vordefinierte Kriterien erfüllt sind, u. a. dürfen Patienten nicht mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie vorbehandelt sein (25). In der Studie C211 wird mit dem Protokoll Amendment Nr. 4 vom 13. Juni 2017 diese verkürzte Therapieoption grundsätzlich auch für die Studienteilnehmer ermöglicht („kurze Sockeltherapie“). In der Kohorte 2 kommt diese kurze Sockeltherapie zum Zeitpunkt des *Cut Off*-Datum 10. Januar 2019 allerdings nicht zur Anwendung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

In der Kohorte 2 erhalten alle Studienteilnehmer mit positivem kulturellen Erregernachweis nach erfolgter Kulturkonversion für mindestens 52 weitere Wochen ihre Sockeltherapie. Studienteilnehmer ohne positiven Kulturnachweis erhalten eine Sockeltherapie in Übereinstimmung mit den WHO- oder NTP-Leitlinien (5). Die Therapiedauern können in Abhängigkeit vom Therapieansprechen variieren (25) und sind gem. Leitlinien nicht einheitlich definiert (26).

Die Sockeltherapie kann in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Empfindlichkeitstestung, die erst während der Studie verfügbar sind, dem Krankheitsverlauf, etwaigen Lieferengpässen bei den Medikamenten sowie Arzneimittelunverträglichkeiten und -toxizitäten angepasst werden. Die Medikamentengabe erfolgt in der Studie C211 unter direkter Beobachtung (DOT).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der verwendeten Sockeltherapien in den verschiedenen Studienphasen:

Tabelle 4-38: Sockeltherapien im Studienverlauf in Kohorte 2 (N = 15)

	Baseline ¹	Open Label - Behandlungsphase	Nachbeobachtungs- phase
<i>Aminoglykoside</i>			
Amikacin	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)
Kanamycin	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)
<i>Fluorchinolone</i>			
Levofloxacin	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Moxifloxacin	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
<i>Weitere Antituberkulotika</i>			
Capreomycin	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)
Clofazimin	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)
Cycloserin	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
Ethambutol	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)
Ethionamid	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)
Isoniazid	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)	7 (46,7 %)
Linezolid	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)
Para-Aminosalicylsäure (PAS)	4 (26,7 %)	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)
Prothionamid	3 (20,0 %)	4 (26,7 %)	4 (26,7 %)
Pyrazinamid	13 (86,7 %)	13 (86,7 %)	13 (86,7 %)
Terizidon	8 (53,3 %)	9 (60,0 %)	9 (60,0 %)
¹ Sockeltherapie zur Baseline: alle Sockeltherapien, die in den ersten 14 Tagen der Bedaquilin-Gabe verabreicht wurden			

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Insgesamt gibt es nur wenig Veränderungen hinsichtlich der zum Einsatz gekommenen Sockeltherapien im Studienverlauf. Während der Behandlungsphase mit Bedaquilin bestand die Sockeltherapie bei allen Patienten aus mindestens drei Medikamenten. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick zu der Anzahl der TB - Medikamente in den verschiedenen Studienphasen.

Tabelle 4-39: Anzahl der Sockeltherapien im Studienverlauf (N = 15)

Anzahl der TB-Medikamente in der Sockeltherapie	Baseline ¹	Open Label - Behandlungsphase	Nachbeobachtungsphase
3	1 (6,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4	4 (26,7 %)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
5	2 (13,3 %)	6 (40,0 %)	6 (40,0 %)
6	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	1 (6,7 %)
7	6 (40,0 %)	5 (33,3 %)	3 (20,0 %)
8	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)
9	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)
10	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)

¹ Sockeltherapie zur Baseline: alle Sockeltherapien, die in den ersten 14 Tagen der Bedaquilin-Gabe verabreicht wurden

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)

Endpunkte

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine einarmige *Open Label*-Studie mit dem Hauptziel, die Pharmakokinetik sowie Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen in unterschiedlichen Altersgruppen zu untersuchen. Da es sich bei den vorliegenden Daten um eine Interimsanalyse zu Woche 24 handelt, können keine Aussagen zu dem finalen Behandlungsergebnis getroffen werden, da hierfür die komplette MDR-TB-Therapie inkl. Sockeltherapie abgeschlossen sein muss.

Folgende Endpunkte werden in der C211 erhoben:

Primäre Endpunkte

- Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin im Zeitraum der 24-wöchigen *Open Label*-Behandlungsphase
- PK von Bedaquilin über die 24-wöchige *Open Label*-Behandlungsphase

Wirksamkeitsendpunkte

- Anhaltende klinische Heilung, definiert als der Anteil an Patienten mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis zu Woche 24 und zum Studienende

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- Zeit bis zur ersten bestätigten Kulturkonversion, zur Konversion des Sputumabstriches oder anderer mikrobiologischer Proben
- Mortalität während der Behandlungs- oder Follow Up-Phase

Gemäß der im Studienprotokoll beschriebenen Endpunkte ergeben sich für die Auswertung der Interimsdaten zu Woche 24 für das vorliegende Nutzendossier folgende patientenrelevante Endpunkte:

Patientenrelevante Endpunkte

- Gesamtüberleben
- Abklingen der klinischen TB-Symptomatik
- Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf
- Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf
- Vorteilhaftes Behandlungsergebnis
- Sicherheit und Verträglichkeit

Die Endpunkte „bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“, „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ und „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ stellen erregerstatusbezogene Endpunkte dar, d. h. hierfür werden Ergebnisse von Patienten mit mikrobiologisch auswertbaren Proben („MGIT-auswertbar“, siehe Abschnitt 4.2.5.2) für die Auswertung herangezogen.

Studienpopulation in der Kohorte 2

Für die Kohorte 2 der Studie C211 werden 17 Patienten gescreent, von denen 15 Patienten im Alter von fünf bis zehn Jahren mit einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB eingeschlossen werden. Das Vorliegen einer bestätigten oder wahrscheinlichen MDR-TB wird während der Screening-Phase erfasst. Die eingeschlossenen Patienten erhalten alle mindestens eine Bedaquilin-Gabe, so dass alle 15 Patienten in die ITT-Population (alle Patienten mit mindestens einer Bedaquilin-Gabe, Auswertungskollektiv für die Sicherheitsanalysen) eingeschlossen wurden. Die modifizierte ITT-Population (mITT) schließt Patienten ohne wahrscheinliche oder bestätigte MDR-TB aus. Die mITT-Population der Kohorte 2 umfasst 13 Patienten, da bei zwei Patienten nach Baseline eine abweichende Diagnose gestellt wurde (siehe unten) (5).

Die eingeschlossenen Patienten in der Kohorte 2 sind im Median sieben Jahre alt, zu 60,0 % weiblich und weisen zu 60,0 % eine schwarze Hautfarbe auf. Die meisten Patienten (12 Patienten, 80,0 %) haben keine Kavernen zur Baseline, zwei Patienten (13,3 %) weisen erhöhte Albumin-Werte auf. Hauptsächlich werden zur Baseline Husten (9 von 15 Patienten), Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit (jeweils 8 von 15 Patienten), Nachtschweiß und nicht-kardialer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Brustschmerz (jeweils 8 von 15 Patienten), gesunkenes Interesse an der Umwelt (5 von 15 Patienten) sowie Fieber und Gedeihstörung (jeweils 4 von 15 Patienten) berichtet, womit die eingeschlossenen Patienten die üblichen Symptome einer pulmonalen TB zeigen. Es werden keine kardiovaskulären Erkrankungen berichtet (5).

Die Einschlusskriterien erlauben eine Vorbehandlung mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie, diese ist allerdings auf einen Zeitraum von acht Wochen vor Baseline begrenzt. 14 von 15 Patienten haben vor Studienbeginn bereits eine Vorbehandlung mit Medikamenten der Nicht-Standardtherapie erhalten, ein Patient hat noch keine Anti - TB - Medikation vor Baseline erhalten (5).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht zu den Vorbehandlungen mit Antituberkulotika vor Studieneinschluss:

Tabelle 4-40: Vorbehandlung mit Antituberkulotika in der Kohorte 2 (N = 15)

Jegliche TB - Vorbehandlung	14 (93,3 %)
Keine TB – Vorbehandlung	1 (6,7 %)
Aminoglykoside	12 (80,0 %)
Amikacin	3 (20,0 %)
Kanamycin	11 (73,3 %)
Fluorchinolone	13 (86,7 %)
Levofloxacin	13 (86,7 %)
Moxifloxacin	4 (26,7 %)
Weitere Antituberkulotika	15 (100,0 %)
Capreomycin	1 (6,7 %)
Clofazimin	2 (13,3 %)
Cycloserin	1 (6,7 %)
Ethambutol	11 (73,3 %)
Ethionamid	6 (40,0 %)
Isoniazid	8 (53,3 %)
Para-Aminosalicylsäure (PAS)	4 (26,7 %)
Protionamid	2 (13,3 %)
Pyrazinamid	14 (93,3 %)
Rifampicin	1 (6,7 %)
Terizidon	8 (53,3 %)

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Von den 15 in die Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten haben zehn Patienten eine bestätigte MDR-TB und drei Patienten eine wahrscheinliche MDR-TB (basierend auf den Empfindlichkeitstests des Indexfalls). Das Ausmaß der Resistenz gestaltet sich bei den eingeschlossenen Patienten wie folgt:

- Bestätigte MDR-TB (insgesamt 10 Patienten)
 - 5 MDR-TB-Fälle mit Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin (in den Studiendokumenten als MDR-TB_{H&R} bezeichnet)
 - 5 RR-TB-Fälle mit einer Resistenz gegenüber Rifampicin (in den Studiendokumenten als MDR-TB_{RR} bezeichnet)

Von diesen zehn Patienten mit einer bestätigten MDR-TB sind wiederum drei Patienten MGIT-auswertbar (zu den weiteren Ausführungen siehe dazu Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

- Wahrscheinliche MDR-TB (insgesamt 3 Patienten)
 - 1 wahrscheinlicher MDR-TB-Fall mit Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin
 - 2 wahrscheinliche prä-XDR-TB-Fälle mit Resistenz gegenüber injizierbaren Zweitrangmedikamenten

Die Resistenzsituation der Patienten wird im Falle einer wahrscheinlichen MDR-TB durch die dokumentierte Exposition zu einem mikrobiologisch bestätigten MDR-TB-Indexfall basierend auf einem standardisierten Fragebogen ermittelt (5).

Bei einem eingeschlossenen Patienten wird der TB - Erreger als arzneimittelsensitiv (DS-TB) diagnostiziert, ein weiterer Patient ist mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien infiziert. Beide Diagnosen basieren auf GeneXpert – bzw. Kulturergebnissen, welche erst nach Baseline verfügbar sind. Diese beiden Patienten müssen die Bedaquilin – Behandlung und die Studie protokollgemäß nach Bekanntwerden der Ergebnisse frühzeitig beenden, allerdings wird das Überleben bis Woche 120 regelmäßig abgefragt. Der DS-TB-Patient wird an Tag 209 der Studie als *Lost to follow up* klassifiziert.

Insgesamt haben 10 Patienten die 24-wöchige *Open Label*-Behandlungsphase mit Bedaquilin plus Sockeltherapie vollständig abgeschlossen. Diese 10 Patienten verbleiben nach dem *Cut off*-Datum in der Studie und setzen ihre Therapie mit der Sockeltherapie fort. Drei Patienten brechen die Bedaquilin-Gabe vorzeitig aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE) ab (die ausführliche Beschreibung der UE, die zum Therapieabbruch führten, finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.4), verbleiben aber in der Studie und setzen die Sockeltherapie fort. (5).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie umfasst eine heterogene Patientenpopulation mit Patienten aus Asien, Südafrika und Russland. Diese Population ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da ein Großteil der erwachsenen Patienten, die in Deutschland an einer MDR-TB leiden, im Ausland geboren sind (27). Es gibt keine Hinweise, dass sich die Resistenzmuster bei einer MDR-TB in Deutschland von denen der Studienländer stark unterscheiden. Diese Erkenntnis kann auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden, da sich diese in erster Linie bei den erwachsenen Patienten anstecken. Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Ethnie eines Patienten keinen Einfluss auf das Ansprechen von Bedaquilin hat (7). Für den Therapieerfolg bei der MDR-TB ist die Auswahl eines geeigneten Therapieregimes in Abhängigkeit der jeweiligen Resistenzsituation sowie die vollständige Beendigung der gesamten Therapie maßgeblich. Beides ist in der Studie gewährleistet und wird sorgfältig überwacht, so dass sich die Ergebnisse auf jeden Versorgungskontext, in dem diese beiden Parameter berücksichtigt werden, übertragen lassen.

Die in die Studie C211 eingeschlossenen Kinder würden ebenso in der deutschen Versorgung einer MDR-TB-Therapie zugeführt werden, da die deutsche Leitlinie vorgibt, dass auch wahrscheinliche MDR-TB-Fälle behandlungsbedürftig sind. Des Weiteren entspricht die Studie mit den zum Einsatz kommenden standardisierten Methoden, der engmaschigen Kontrolle der Sicherheit der Patienten sowie der sorgfältigen Anamnese (u. a. umfassender und standardisierter Fragebogen zur Bestimmung der Exposition zu einem Indexfall) den Standards, wie sie auch für den deutschen Versorgungskontext gegeben sind, so dass insgesamt davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse der Studie C211 auf Patienten in Deutschland übertragbar sind.

Die Zusammenstellung der Sockeltherapie orientiert sich in Deutschland sowohl für die Erwachsenen als auch für die Kinder und Jugendlichen an den WHO-Empfehlungen. Die in der Studie C211 in der Sockeltherapie zum Einsatz gekommenen Medikamente finden auch im deutschen Versorgungskontext in Abhängigkeit der spezifischen Resistenzsituation des betroffenen Patienten Anwendung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	Abklingen der klinischen TB-Symptomatik	Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf	Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf	Vorteilhaftes Behandlungsergebnis
C211	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit			
C211	nein	ja			
TB: Tuberkulose					

4.3.2.3.3.1 Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Gesamtüberlebens - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C211	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Falls der Studienteilnehmer lebt oder sein Gesundheitszustand unbekannt ist, werden die Daten auf Basis des letzten dokumentierten Datums, zu dem der Studienteilnehmer lebt, zensiert.</p> <p>Bei Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen, wird der Lebendstatus bis Woche 120 nach Baseline weiterhin abgefragt (persönlich, per E-Mail oder Telefonanruf bei einem Familienmitglied oder Arzt), sofern die Einwilligung nicht entzogen wird. Der Lebendstatus soll alle sechs Monate erhoben werden.</p> <p>Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Es werden die Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 dargestellt.</p>
ITT: Intention to treat	

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für Mortalität - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C211	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat						

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Mortalität“ handelt es sich um einen binären, objektiv messbaren Endpunkt. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingeschätzt.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

C211	n/N (%)
Bedaquilin/BR	0/15 (0)
Die Auswertung des Endpunktes Mortalität erfolgt anhand der ITT-Population der Studie C211. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe zu Woche 24 Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)	

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

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 Abklingen der klinischen TB-Symptomatik– 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 4-45: Abklingen der klinischen TB-Symptomatik - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C211	<p>Das Abklingen der TB-Symptomatik wird in der Studie C211 im Rahmen der umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt erhoben und ist Bestandteil des kombinierten Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“. Mit dem Protokoll-Amendment Nr. 5 vom 08. November 2018 wird klargestellt, dass die umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt nach dem Konsensus-Statement von Seddon et al. durchzuführen ist und eine Beurteilung der TB-Symptomatik enthalten soll.</p> <p>Zuvor wurde die TB-Symptomatik im Rahmen der Anamnese und anschließend im Rahmen der globalen Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt zu Woche 4, 12 und 24 erfasst. Mit dem Protokoll-Amendment wird die Erfassung der TB-spezifischen Symptomatik als separate Evaluation in den Visitenplan aufgenommen, um entsprechend post-Baseline Daten sammeln zu können.</p> <p>Zu den TB-spezifischen Symptomen zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltender Husten • Gewichtsverlust • Gedeihstörungen • Persistierendes Fieber unklarer Ursache • Persistierende Lethargie unklarer Ursache • Reduzierter Spieltrieb • Lungenentzündung • Hepatosplenomegalie unklarer Ursache • Symptome, die einer Sepsis ähneln • Nachtschweiß <p>Mit dem Protokoll-Amendment Nr. 5 werden die TB-spezifischen Symptome während der 24-wöchigen <i>Open Label</i>-Behandlungsphase mit Bedaquilin zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Screening (=Baseline), Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 24 sowie im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs.</p> <p>Der Prüfarzt dokumentiert bei den entsprechenden Visiten im eCRF, ob das jeweilige TB-Symptom „vorhanden“, „nicht vorhanden“ oder „nicht bewertet oder unbekannt“ ist. Hierbei handelt es sich um eine subjektive, klinische Einschätzung durch den Arzt.</p> <p>Für die Analyse von „Abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ wird die mITT-Population zu Grunde gelegt. Es werden die Ergebnisse zur Baseline sowie zum Analysezeitpunkt Woche 4, 8, 12 und 24 dargestellt. Da zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Protokoll-Amendment Nr. 5 (08. November 2018) bereits alle Patienten der Kohorte 2 in die Studie eingeschlossen waren und zuvor eine Erhebung zu Woche 8 nicht vorgesehen war, liegen zum Analysezeitpunkt Woche 8 im CSR der Kohorte 2 (<i>Cut-Off</i> Datum 10. Januar 2019) keine Ergebnisse vor.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

mITT: Modified Intention to treat, TB: Tuberkulose, eCRF: electronic Case Report Form
Quelle: (23)

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abklingen der klinischen TB-Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C211	- ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat, TB: Tuberkulose						

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die auf eine Verzerrung hindeuten.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Da es sich bei dem Endpunkt „abklingen der klinischen TB-Symptomatik“ um einen durch den Prüfarzt subjektiv erhobenen und zu bewertenden Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund der fehlenden Verblindung als „hoch“ eingeschätzt.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse zum Endpunkt Abklingen der klinischen TB-Symptomatik zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

	Vorhanden n/N (%)	Nicht vorhanden n/N (%)	Nicht bewertet / unbekannt n/N (%)
Baseline¹			
Gedeihstörung	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Nachtschweiß	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Anhaltender Husten	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Persistierendes Fieber unklarer Ursache	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Persistierende Lethargie unklarer Ursache	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Lungenentzündung	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Reduzierter Spieltrieb	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Symptome, die einer Sepsis ähneln	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Hepatosplenomegalie unklarer Ursache	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Gewichtsverlust	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Woche 4			
Gedeihstörung	1/13 (7,7)	12/13 (92,3)	0/13 (0)
Nachtschweiß	1/13 (7,7)	12/13 (92,3)	0/13 (0)
Anhaltender Husten	6/13 (46,2)	7/13 (53,8)	0/13 (0)
Persistierendes Fieber unklarer Ursache	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Persistierende Lethargie unklarer Ursache	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Lungenentzündung	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Reduzierter Spieltrieb	4/13 (30,8)	9/13 (69,2)	0/13 (0)
Symptome, die einer Sepsis ähneln	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Hepatosplenomegalie unklarer Ursache	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Gewichtsverlust	3/13 (23,1)	10/13 (76,9)	0/13 (0)
Woche 12			
Gedeihstörung	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Nachtschweiß	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Anhaltender Husten	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Persistierendes Fieber unklarer Ursache	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Persistierende Lethargie unklarer Ursache	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Lungenentzündung	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Reduzierter Spieltrieb	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Symptome, die einer Sepsis ähneln	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Hepatosplenomegalie unklarer Ursache	0/13 (0)	13/13 (100)	0/13 (0)
Gewichtsverlust	1/13 (7,7)	12/13 (92,3)	0/13 (0)
Woche 24			
Gedeihstörung	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Nachtschweiß	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Anhaltender Husten	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Persistierendes Fieber unklarer Ursache	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Persistierende Lethargie unklarer Ursache	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Lungenentzündung	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Reduzierter Spieltrieb	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Symptome, die einer Sepsis ähneln	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Hepatosplenomegalie unklarer Ursache	0/12 (0)	12/12 (100)	0/12 (0)
Gewichtsverlust	1/12 (8,3)	11/12 (91,7)	0/12 (0)
<p>¹ Der eCRF wurde im Kontext des Protokoll-Amendments Nr. 5 angepasst, als bereits alle bis auf einen Patienten der Kohorte 2 eingeschlossen waren. Daher liegen zur Baseline nur für den zuletzt eingeschlossenen Patienten Daten zu dieser Analyse der TB-Symptomatik vor. Für die anderen Patienten wurden Daten zur Symptomatik im Rahmen der Anamnese erhoben, diese sind aber nicht in diese Analyse eingegangen. Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)</p>			

In der Studie C211 sind zur Baseline sowie zur Woche 4, 12 und 24 Daten zur klinischen TB-Symptomatik verfügbar. Da der eCRF mit Blick auf Protokoll-Amendment Nr. 5 angepasst wurde, als bereits alle bis auf einen Patienten der Kohorte 2 eingeschlossen waren, liegen zur Baseline nur für einen (den zuletzt eingeschlossenen) Patienten Daten zu dieser Analyse der TB-Symptomatik vor. Dieser Patient weist keines der abgefragten Symptome zur Baseline auf.

Zu Woche 4 liegen für alle 13 Patienten der mITT-Population Daten zur TB-Symptomatik vor. Die am häufigsten beobachteten Symptome sind anhaltender Husten (46,2 %), reduzierter Spieltrieb (30,8 %) und Gewichtsverlust (23,1 %).

Zu Woche 12 liegen ebenfalls für alle 13 Patienten der mITT-Population Daten zur TB-Symptomatik vor. Lediglich bei einem Patienten (7,7 %) kann Gewichtsverlust festgestellt werden, alle anderen Symptome treten zu diesem Analysezeitpunkt nicht auf.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Zu Woche 24 liegen für 12 Patienten der mITT-Population Daten zur TB-Symptomatik vor. Für einen Patienten liegen zu Woche 24 keine Daten vor, da die Visite zu Erhebungszeitpunkt Woche 24 aufgrund einer Unterbrechung der Gabe von Bedaquilin ausgefallen ist (zu Woche 20 und 28 haben Visiten stattgefunden). Ein Patient weist Gewichtsverlust auf (7,7 %), die anderen 11 Patienten sind symptomfrei.

Da zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Protokoll-Amendment Nr. 5 (08. November 2018) bereits alle Patienten der Kohorte 2 in die Studie eingeschlossen waren, und zuvor eine Erhebung zu Woche 8 nicht vorgesehen war, liegen zum Analysezeitpunkt Woche 8 im CSR der Kohorte 2 (*Cut-Off* Datum 10. Januar 2019) keine Ergebnisse vor. Die Darstellungen im CSR basieren somit auf dem Studienprotokoll inklusive Protokoll-Amendment Nr. 4.

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

4.3.2.3.3.3 Erregerstatusbezogene Endpunkte

Im Folgenden werden die Endpunkte aufgeführt, die vollumfänglich oder teilweise auf der Auswertung des kulturellen Erregernachweises basieren.

Bei Kindern liegen in vielen Fällen keine suffizienten Ergebnisse für den kulturellen Erregernachweis vor, so dass diese Endpunkte häufig nicht ausgewertet werden können. Dies liegt zum einen daran, dass insbesondere jüngere Kinder oftmals kein Sputum, das als Untersuchungsmaterial für den Erregernachweis in Flüssigkultur (MGIT) verwendet wird, produzieren können. Zum anderen kann die MDR-TB bei Kindern als paucibazilläre Form auftreten, so dass im Untersuchungsmaterial keine Erreger nachgewiesen werden können. Aus diesem Grund kommen auch nicht alle in der Kohorte 2 der Studie C211 eingeschlossenen Patienten für die Auswertung der ausschließlich erregerstatusbezogenen Endpunkte infrage.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über die Patienten der Studie C211 aus Kohorte 2, welche auswertbare Daten für erregerstatusbezogene Endpunkte aufweisen:

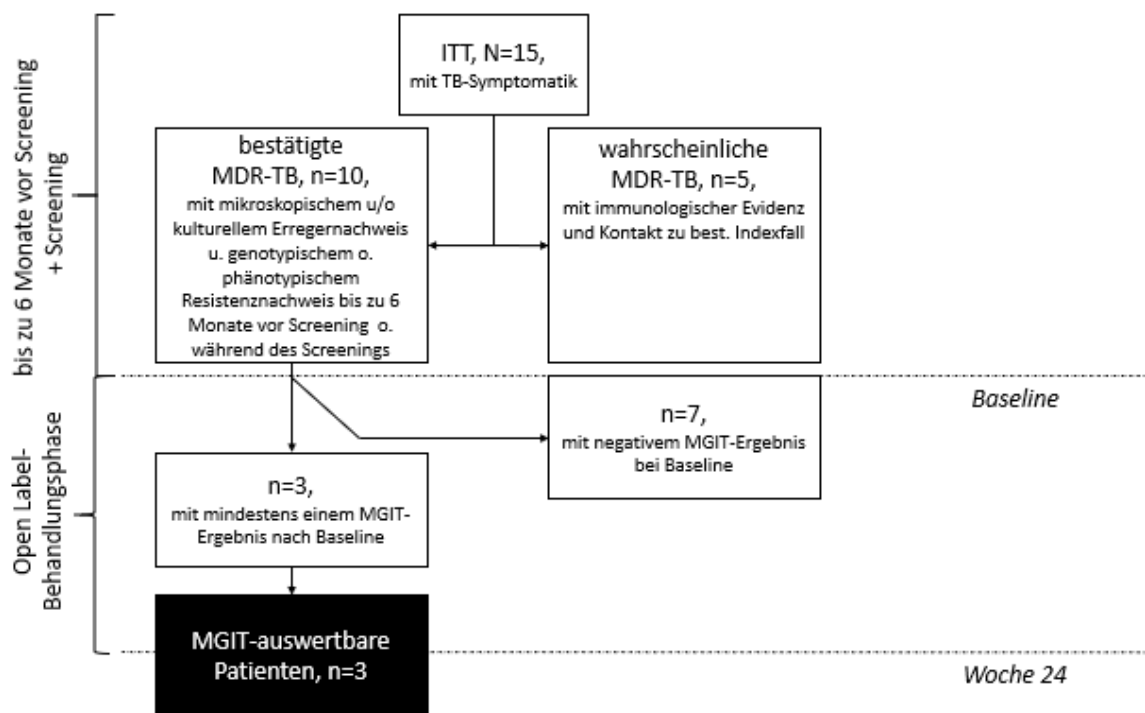


Abbildung 4-5: Patientenfluss nach Status des Erregernachweises in Kohorte 2 der Studie C211

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*)

Quelle: Eigene Abbildung (12)

Insgesamt sind 15 Patienten in Kohorte 2 der Studie C211 eingeschlossen. Zehn davon weisen eine bestätigte MDR-TB auf, wobei der erforderliche positive Erregernachweis während des Screenings oder bis zu sechs Monate vor Screening erbracht wurde. Drei von diesen zehn Patienten haben zudem zur Baseline einen positiven Kulturnachweis (oder während des Screenings, sofern die Proben zur Baseline fehlen oder kontaminiert sind) und mindestens ein weiteres Kulturergebnis nach Baseline und gelten somit als MGIT-auswertbar.

Endpunkte, die ausschließlich auf dem Erregernachweis aufbauen (bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf, Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf), können nur für MGIT-auswertbare Patienten erhoben werden.

Tabelle 4-48: MGIT-auswertbare Patienten in Kohorte 2 der Studie C211

Population	n
ITT	15
> Bestätigte MDR-TB ¹	10
>> MGIT-auswertbare Patienten ²	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

¹ Eine bestätigte MDR-TB schließt alle Patienten ein, die eine TB-Symptomatik aufweisen und bis zu 6 Monate vor Screening oder während des Screenings einen positiven mikrobiologischen und/oder kulturellen Erregernachweis erbracht haben und deren genotypischer oder phänotypischer Resistenztest eine MDR-TB ergeben hat.

² MGIT-auswertbare Patienten haben eine bestätigte MDR-TB und ihr Erregerstatus (MGIT-Ergebnis) ist zur Baseline positiv (oder während des Screenings, sofern die Proben zur Baseline fehlen oder kontaminiert sind) und es liegt mindestens ein MGIT-Ergebnis nach Baseline vor.

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), TB: Tuberkulose

4.3.2.3.3.1 Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion) – 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 4-49: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf (bestätigte Kulturkonversion) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C211	<p>Für die Analyse der „bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ (bestätigte Kulturkonversion) kommen nur MGIT-auswertbare Patienten infrage. Die bestätigte Erregerfreiheit (bestätigte Kulturkonversion) ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative mikrobiologische Kulturen aus dem Auswurf, deren zugrundeliegende Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb des Analysezeitfensters gewonnen wurden. Sofern vorhanden, müssen sämtliche zwischenzeitlich gewonnenen Kulturen ebenfalls negativ (oder kontaminiert oder fehlend) sein.</p> <p>Bei Patienten mit einer bestätigten Erregerfreiheit (bestätigten Kulturkonversion) wird dieses Ergebnis überschrieben, sofern im Nachhinein wieder ein bestätigter Erregernachweis (definiert als zwei aufeinander folgende positive Kultur nachweise oder ein einmaliger positiver Kultur nachweis, sofern die Studie danach abgebrochen wird) auftreten sollte.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT).</p> <p>Das Ergebnis der „Bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ wird für die Woche 24 für die MGIT-auswertbaren Patienten dargestellt.</p>
MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>), TB: Tuberkulose	

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (bestätigte) Erregerfreiheit im Auswurf in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C211	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat, NV: nicht verfügbar						
^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden.						

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf“ handelt es sich um einen objektiven, binären Endpunkt, der mittels standardisierter Methoden unabhängig vom Endpunkterheber im Labor ausgewertet wird. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen

	Patienten mit (bestätigter) Erregerfreiheit im Auswurf n/N (%)
C211 – Woche 24	
Bedaquilin/BR	3/3 (100,0)
Die Auswertung erfolgt auf Basis der MGIT-auswertbaren Patienten. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), mITT: Modified Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, NV: nicht verfügbar Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

Zu Woche 24 haben drei von drei Patienten eine bestätigte Kulturkonversion erreicht, sind also bestätigt erregerfrei. Dies entspricht einem Anteil von 100,0 %.

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

4.3.2.3.3.2 Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C211	<p>Die Zeit bis zu bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf (engl. <i>Time to Culture Conversion</i>) wird für die Interimsanalyse zu Woche 24 basierend auf der Population der MGIT-auswertbaren Patienten ausgewertet.</p> <p>Die Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf ist definiert als das Zeitintervall (in Tagen) von der ersten Einnahme der Studienmedikation (Bedaquilin zusammen mit der Sockeltherapie) bis zum Datum der ersten von zwei aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Auswurf (bestätigte Erregerfreiheit), die im Abstand von mindestens 25 Tagen entnommen werden. Sofern vorhanden, müssen sämtliche zwischenzeitlich gewonnenen Kulturen ebenfalls negativ (oder kontaminiert oder fehlend) sein.</p> <p>Bei Patienten, die keine bestätigte Erregerfreiheit während der Studie bzw. des Analysezeitraums erreichen, wird die „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ zum Zeitpunkt der letzten Sputum-Untersuchung oder am Ende des Analysezeitfensters (je nachdem, was zuerst eintritt) zensiert.</p> <p>Bei Patienten, die zunächst eine bestätigte Erregerfreiheit erreichen, wird das Ergebnis „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ überschrieben, sofern sie danach wieder ein bestätigtes erregerspezifisches MGIT-Ergebnis (definiert als zwei konsekutive Sputumproben mit kulturellem Erregernachweis oder einer einzelnen erregerspezifischen Sputumprobe, sofern die Studie unmittelbar danach abgebrochen wird) aufweisen. Diese Patienten werden wieder als „mit kulturell bestätigtem Erregernachweis“ gewertet und ihre zuvor ausgewiesene „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ wird überschrieben.</p> <p>Der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf erfolgt mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT).</p> <p>Das Ergebnis für „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ wird für die Woche 24 für die MGIT-auswertbaren Patienten dargestellt.</p>
MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i>)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C211	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat						

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, der mittels standardisierter Methoden unabhängig vom Endpunkterheber im Labor ausgewertet wird. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „niedrig“ eingestuft.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

C211	Patienten mit bestätigter Erregerfreiheit im Auswurf n/N (%)	Median in Tagen (Min; Max)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Bedaquilin/BR	3/3 (100)	29 (25; 56)
Die Auswertung erfolgt auf Basis der MGIT-auswertbaren Patienten. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), Max: Maximum, Min: Minimum, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl MGIT-auswertbarer Patienten in der Behandlungsgruppe zu Woche 24 Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)		

Kaplan-Meier Figure of Time to Culture Conversion (Week 24 Analysis) (Primary M=F); mITT (Study TMC207-C211 | Primary Analysis, DB Cutoff 10JAN2019) (Age Cohort: Cohort 2 [≥ 5 <12 Years of Age])

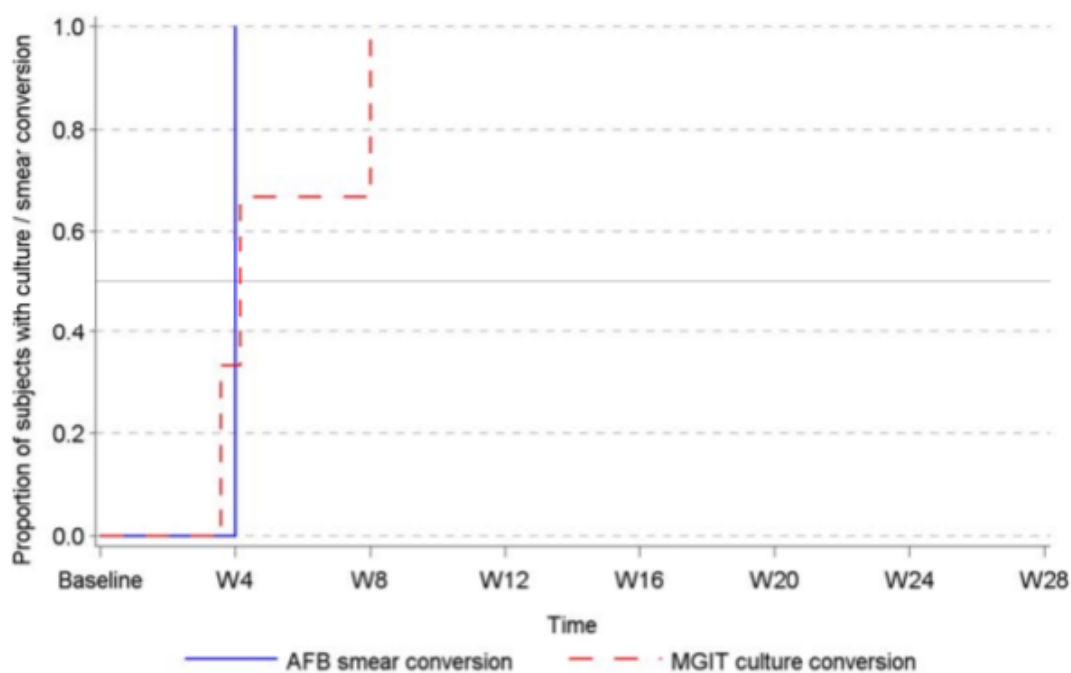


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf“ - Interimsanalyse zu Woche 24 der C211

Für die Analyse der „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ werden nur solche Patienten in die Analyse einbezogen, deren Erregerstatus mittels Kulturnachweis ausgewertet werden kann. Von den 15 in die Kohorte 2 eingeschlossenen Patienten haben zehn Patienten eine bestätigte MDR-TB, von denen sich drei Patienten als MGIT-auswertbar erweisen, da für diese Patienten nach Baseline noch mindestens ein weiteres Kulturergebnis vorliegt. Diese drei Patienten kommen daher für die Auswertung der „Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit“ infrage.

Zu Woche 24 haben drei von drei Patienten eine bestätigte Kulturkonversion erreicht, sind also bestätigt erregerfrei. Die mediane Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit beträgt 29 Tage.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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

4.3.2.3.3.3 Vorteilhaftes Behandlungsergebnis – 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 4-55: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C211	<p>Zentraler Endpunkt der MDR-TB-Therapie ist die Heilung, welche bei den erwachsenen Patienten gemäß WHO-Definition primär über eine Abfolge negativer Kulturnachweise innerhalb der letzten zwölf Behandlungsmonate gemessen wird.</p> <p>Da üblicherweise nicht alle Kinder eine mikrobiologisch bestätigte MDR-TB zu Beginn der Behandlung aufweist, ist es in dieser Population nicht sinnvoll, „Heilung“ ausschließlich über mikrobiologische Parameter zu definieren. Ein Teil der Kinder wird diese Definition von Heilung aufgrund des fehlenden Erregernachweises nicht erfüllen können.</p> <p>Kinder mit resistenter Tuberkulose gelten aufgrund dessen laut <i>Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children</i> des <i>Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis</i> als geheilt bzw. wahrscheinlich geheilt, wenn sie die Tuberkulose-Behandlung vollständig abgeschlossen haben und körperliche, radiologische und – sofern vorhanden – mikrobiologische Symptome zurückgegangen sind (16). Negative Kulturnachweise sind demnach keine zwingende Voraussetzung, um die Kriterien einer „wahrscheinlichen Heilung“ zu erfüllen.</p> <p>In der Studie C211 wird die anhaltende klinische Heilung daher über den Anteil an Patienten abgebildet, der ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ (engl. <i>favorable treatment outcome</i>) zu Woche 24 und am Studienende aufweisen kann.</p> <p>Ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis ist in der Studie C211 ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Kriterien und entspricht damit der Definition der Konsenserklärung zur „Heilung“ bzw. „wahrscheinlichen Heilung“ bei Kindern mit MDR-TB (16).</p> <p>Zum Analysezeitpunkt Woche 24 wird das vorteilhafte Behandlungsergebnis in der Studie C211 wie folgt operationalisiert:</p> <p>Ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis liegt vor, wenn die folgenden drei Bedingungen zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Der Patient hat die MDR-TB-Behandlung gemäß Behandlungsplan bis Woche 24 abgeschlossen UND 5. der Patient weist gemäß einer umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt keine Anzeichen und Symptome einer TB-Erkrankung (inklusive Verbesserung radiologischer Ergebnisse, sofern angebracht) mehr auf UND 6. der Patient fällt in eine der folgenden drei mikrobiologischen Kategorien: <ol style="list-style-type: none"> a. <u>Mikrobiologische Proben (inkl. Auswurfproben) sind für das Analysezeitfenster (hier bis Woche 24) vorhanden:</u> Für ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis muss eine bestätigte Kulturkonversion (d. h. eine bestätigte Erregerfreiheit) innerhalb des Analysezeitfensters erreicht werden. Eine bestätigte Kulturkonversion ist definiert als zwei aufeinanderfolgende negative Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen werden. Die letzte der beiden

Kulturen soll dabei innerhalb des Analysezeitfensters liegen, außer eine neue mikrobiologische Probe kann nicht mehr gewonnen werden.

- b. Nach Baseline liegt keine oder nur eine Auswurfprobe vor:
Bei einem Patienten, der post-Baseline keine Sputumproben produzieren kann, wird angenommen, dass er ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ hat, sofern die Kriterien 1 und 2 erfüllt sind. Sofern der Patient eine einzige positive post-Baseline Kultur aufweist, soll die umfassende Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt im Analysezeitfenster mindestens sechs Monate nach der positiven Kultur durchgeführt werden.
- c. Es sind mindestens zwei akzeptable post-Baseline Sputumproben verfügbar, deren Kulturnachweis negativ für MDR-TB ist, aber der Patient ist nicht in der Lage, Sputum über das gesamte Analysezeitfenster zu produzieren: Der Patient wird als „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ klassifiziert, sofern die letzten zwei Kulturen negativ sind und Kriterien 1 und 2 erfüllt sind.
- d. Es liegt nur eine Auswurfprobe post-Baseline vor, deren Kulturnachweis negativ ist, welche die letzte verfügbare Probe ist: Der Patient wird als „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ klassifiziert, sofern die Kriterien 1 und 2 erfüllt sind.

Bei der umfassenden Tuberkulose-Beurteilung durch den Prüfarzt handelt es sich um eine subjektive, klinische Einschätzung durch den Arzt, die er basierend auf den Kriterien gemäß Konsensus-Statement von Seddon et al gibt.

Das vorteilhafte Behandlungsergebnis kann nur in der finalen Analyse zu Woche 120 vollständig ausgewertet werden, da zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zu Woche 24 die Therapie mit der Sockeltherapie noch fortgesetzt wird. Die Analyse des vorteilhaften Behandlungsergebnisses zu Woche 24 wird durchgeführt, um einen vorläufigen Hinweis darauf zu bekommen, wie der Behandlungserfolg zu Woche 120 aussehen wird.

Der Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ wird zum Analyszeitpunkt Woche 24 basierend auf der ITT-Population (Missing=Failure-Methode) dargestellt.

ITT: Intention to treat, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), TB: Tuberkulose, WHO: Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*)

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle-4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vorteilhaftes Behandlungsergebnis in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C211	^a	nein	ja	ja	ja	hoch
^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden. ITT: Intention to treat						

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der Studie C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Bei dem Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der zum Teil aus subjektiv erhobenen und zu bewertenden Komponenten besteht. Daher wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung auf Endpunktebene als „hoch“ eingestuft.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 24 - weitere Untersuchungen

C211	Patienten mit vorteilhaftem Behandlungsergebnis n/N (%)
Bedaquilin/BR	6/15 (40,0)
Die Auswertung des Endpunktes „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ erfolgt anhand der ITT-Population (Missing=Failure-Methode) der Studie C211. BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, n: Anzahl gültiger Beobachtungen, N: Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe zum Analysezeitpunkt Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Die Ergebnisse für „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ nach der „Primäres Fehlen = Failure-Methode“ sind in der obigen Tabelle dargestellt. Bei diesem konservativen Ansatz werden fehlende Werte aufgrund von Studienabbruch als „kein vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ gewertet.

Nach der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin zuzüglich Sockeltherapie weisen sechs der 15 Patienten ein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ auf. Dies entspricht einem Anteil von 40,0 %.

Die Ergebnisse zum vorteilhaften Behandlungsergebnis auf Patientenebene sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4-58: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis auf Patientenebene zu Woche 24

Patient	TB-Typ	MGIT-auswertbar	Behandlung beendet zu Woche 24	umfassende Tuberkulose-Beurteilung*	Bestätigte Kulturkonversion	Vorteilhaftes Behandlungsergebnis
1	bestätigt	ja	ja	abgeklungen	ja	ja
2	bestätigt	ja	ja	abgeklungen	ja	ja
3 ¹	bestätigt	nein	nein	-	-	nein
4	bestätigt	nein	ja	abgeklungen	-	ja
5	bestätigt	nein	ja	abgeklungen	-	ja
6	bestätigt	nein	ja	abgeklungen	-	ja
7	bestätigt	nein	nein	abgeklungen	-	nein
8	bestätigt	nein	ja	abgeklungen	-	ja
9	bestätigt	ja	nein	nicht abgeklungen	ja	nein
10	wahrsch.	-	ja	teilweise abgeklungen	-	nein
11	wahrsch.	-	ja	teilweise abgeklungen	-	nein
12	wahrsch.	-	ja	teilweise abgeklungen	-	nein
13	bestätigt	nein	ja	teilweise abgeklungen	-	nein
14	DS-TB	nein	nein	-	-	nein
15	nicht tuberkulöse Mykobakterien	nein	nein	-	-	nein

* Globales TB-Assessment: Kombination aus Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptomatik und die Verbesserung radiologischer Kriterien

¹Der Patient hat die Bedaquilin-Einnahme zwischenzeitlich unterbrochen.

bestätigt: bestätigte MDR-TB, cm: Zentimeter, DS-TB: arzneimittelsensitiv, MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. *Multidrug Resistant Tuberculosis*), MGIT: Erregernachweis in Flüssigkultur (engl. *Mycobacteria Growth Indicator Tube*), TB: Tuberkulose, wahrsch.: wahrscheinliche MDR-TB

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)
--

Von den neun Patienten, die kein „vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ erreicht haben, sind in fünf Fällen die klinischen Anzeichen und Symptome der TB nach umfassender Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß Konsensus-Statement von Seddon et al. (16) noch nicht vollständig abgeklungen. Einer dieser Patienten hat dennoch eine Kulturkonversion erzielen können. Fünf Patienten haben die Bedaquilin-Behandlung zu Woche 24 nicht vollständig beendet und sind somit mit dem Status „kein vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ gewertet. Ein Patient erfüllt weder das Kriterium der vollständig abgeschlossenen Behandlung zu Woche 24 noch das vollständige Abklingen der Symptome sowie eine radiologische Verbesserung.

Da es sich bei dem vorliegenden Datenschnitt um eine Interimsanalyse zu Woche 24 handelt und die komplette MDR-TB-Therapie noch nicht abgeschlossen ist, kann das Behandlungsergebnis noch nicht abschließend ausgewertet werden. Sofern diese Patienten die Ergebnisse bis Woche 120 aufrechterhalten, ist dies mit der Definition einer Heilung bzw. wahrscheinlichen Heilung gemäß Konsensus-Statement von Seddon et al. (16) gleichzusetzen.

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

4.3.2.3.3.4 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C211	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) werden definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit, die während des Verlaufs der Studie auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Alle UE in der Studie C211 werden entsprechend den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß MedDRA Version 20.0 berichtet. Die Einstufung in Schweregrade durch die Prüfarzte erfolgt gemäß DMID. Zusätzliche Kriterien für die Einstufung der Schweregrade für Funktionsstörung der Schilddrüse, Hörverlust, Arthralgie und Arthritis werden gemäß <i>Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children</i> des <i>Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis</i> (16) übernommen.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Empfohlene Bezeichnung	Definition
Arthralgie/Arthritis	Nicht abgedeckt von, aber analog zu DMID: <ul style="list-style-type: none"> • Grad 0 – keine Schmerzen. • Grad 1 – Schmerzen, aber keine Auswirkung auf Funktion und Bewegung. • Grad 2 – moderate Schmerzen, die sich auf die Funktion auswirken; aber in der Lage normale Aktivitäten auszuüben. • Grad 3 – schwere Schmerzen, die Aktivitäten beeinträchtigen. • Grad 4 – körperlich behindernde Schmerzen und unfähig normale Aktivitäten auszuüben.
Schilddrüsenfunktion	Wird als abnormal betrachtet, wenn das TSH über und T4 unter dem Schwellenwert „normal“ liegt, bezogen auf die Referenzwerte, die vom Labor spezifiziert werden unter Berücksichtigung des genutzten Analysegeräts und des Alters des Kindes.
Hörvermögen	ASHA-Kriterien für Hörverlust bei Nutzung von Reintonaudiometrie. Hörverlust ist definiert als die folgenden Änderungen von Baseline: <ul style="list-style-type: none"> • 20 Dezibel-Abnahme bei jeglicher Frequenz oder • 10 Dezibel-Abnahme bei jeglichen 2 angrenzenden Frequenzen oder • Reaktionsverlust bei drei aufeinanderfolgenden Testfrequenzen, bei denen zuvor Reaktionen erzielt worden sind.
ASHA: American Speech and Hearing Association; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US National Institutes of Health; TSH: Thyreotropin (engl. thyroid-stimulating hormone)	

Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht für:

- Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (DMID-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin oder BR führen

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und PT gemäß MedDRA. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 übersetzt.

Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UESI als SMQ:

- Akute Pankreatitis
- Rhabdomyolyse/Myopathie
- Schwere Ereignisse der Haut
- Torsades de Pointes/QT-Verlängerung (QTcF-Messung ≥ 500 ms unter Behandlung)
- Ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber

Die Darstellung der UESI erfolgt jeweils für:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- Jegliche UE
- Schwere UE (DMID-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin oder BR führen

Aufgrund der Bedenken bzgl. potentieller Bedaquilin-bedingter renaler kortikomedullärer Mineralisierung wird im Protokoll der Studie C211 1.) persistente Hämaturie als drei aufeinanderfolgende Urinalysen mit RBCs/HPF > 4 ohne andere offensichtliche Ursache und 2.) eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion als eine $\geq 30\%$ Abnahme der Kreatinin-Clearance von der Schwartz-Formel definiert.

Des Weiteren werden Therapieabbrüche von Bedaquilin bzw. eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie aufgrund von UE als patientenrelevant eingestuft, da diese ebenfalls Auskunft über die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie geben.

Neben den oben genannten Endpunkten werden im Rahmen der Sicherheitsanalyse zusätzlich folgende Endpunkte erhoben:

- Sehkraft: Die Sehkraft wird mit der Snellen-Sehtafel oder mit „Hilco Kids Near Point Reading“-Karten untersucht.
- Hörvermögen: Tests zur Untersuchung des Hörvermögens nach lokalem Standard werden, sofern möglich, bei Personen unter Behandlung mit einer injizierbaren Sockeltherapie vorgenommen. Verlust des Hörvermögens wird unterteilt in Hörverlust bei Hochfrequenzen, Verlust der Sprachfrequenzen. Zusätzlich wird in unilateral und bilateral eingeteilt.

Für die Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit wird die ITT-Population zu Grunde gelegt. Es werden die Ergebnisse zum Analysezeitpunkt Woche 24 dargestellt sowie ergänzend für die gesamte Studiendauer bis zum Database Cutoff 10.01.2019.

BR: Sockeltherapie (engl. *Background Regime*), DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, ms: Millisekunde, PT: bevorzugter Begriff (engl. *Preferred Term*), QTcF: nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall, RBCs/HPF: Red Blood Cells per High Power Field, SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. *Standardized MedDRA Query*), SOC: Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*), UE: unerwünschtes Ereignis, UESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C211	- ^a	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat, NV: nicht verfügbar						
^a Es handelt sich um eine einarmige Studie, die nicht verglichen wird, daher kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht bewertet werden.						

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Eine Verblindung der Endpunkterheber hat daher nicht stattgefunden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung. Darüber hinaus sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die für eine Verzerrung sprechen.

Zwar handelt es sich bei der C211 um eine nicht kontrollierte Interventionsstudie, da aber kein (indirekter) Vergleich zu einer Kontrollgruppe vorgenommen wird, können zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene keine Aussagen getroffen werden.

Da es sich bei „Sicherheit und Verträglichkeit“ um einen subjektiv vom Endpunkterheber berichteten Endpunkt handelt, ist aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

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

Die Übersicht über die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird im Folgenden für die Studie C211 dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Verträglichkeit – Übersicht über Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie C211	Bedaquilin/BR (N = 15) n (%)	Gesamte Studiendauer (N = 15) n (%)
Jegliche UE	12 (80,0)	12 (80,0)
Schwere UE (DMID-Grad ≥ 3)	8 (53,3)	8 (53,3)
Schwerwiegende UE	1 (6,7)	2 (13,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen	3 (20,0)	3 (20,0)
UE, die zum Therapieabbruch von BR führen	4 (26,7)	4 (26,7)
<p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse zu Woche 24 und die gesamte Studiendauer zum Zeitpunkt der Interimsanalyse dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)</p>		

Jegliche unerwünschten Ereignisse werden von einem Großteil aller Studienteilnehmern in der Studie C211 (80,0 %) berichtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (DMID-Grad ≥ 3) treten in der Studie C211 bei 53,3 % der Patienten auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in der Studie C211 bei 13,3 % der Patienten berichtet.

UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, treten in der Studie C211 bei 20,0 % der Patienten auf. Bei 26,7 % der Patienten werden **UE, die zum Therapieabbruch der Sockeltherapie** führen, berichtet.

Unerwünschte Ereignisse: Detaildarstellung der primären MedDRA SOC und zugehörigen PT

Im Folgenden werden für die Studie C211 die aufgetretenen *unerwünschten Ereignisse* nach primärer SOC und zugehörigen PT gemäß MedDRA dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, jegliche UE nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer

Studie C211	Bedaquilin/BR ¹ (N = 15) n (%)	Gesamte Studiendauer ² (N = 15) n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1 (6,7)	1 (6,7)
Fieber	1 (6,7)	1 (6,7)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	0	1 (6,7)
Konjunktivitis allergisch	0	1 (6,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamte SOC	0	1 (6,7)
Allergische Rhinitis	0	1 (6,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	0	3 (20,0)
Trockene Haut	0	2 (13,3)
Hautschmerzen	0	1 (6,7)
Blasiger Hautausschlag	0	1 (6,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1 (6,7)	1 (6,7)
Haematurie	1 (6,7)	1 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1 (6,7)	1 (6,7)
Erbrechen	1 (6,7)	1 (6,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	2 (13,3)	2 (13,3)
Taubheit bilateral	1 (6,7)	1 (6,7)
Taubheit unilateral	1 (6,7)	1 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	8 (53,3)	8 (53,3)
Akarodermatitis	0	2 (13,3)
Adenoiditis	1 (6,7)	1 (6,7)
Ohreninfektion	1 (6,7)	1 (6,7)
Gastroenteritis	0	1 (6,7)
Infektion der unteren Atemwege	0	1 (6,7)
Nasopharyngitis	1 (6,7)	1 (6,7)
Otitis media	2 (13,3)	2 (13,3)
Tinea faciei	0	2 (13,3)
Tinea-Infektion	1 (6,7)	1 (6,7)
Infektion der oberen Atemwege	2 (13,3)	2 (13,3)
Harnwegsinfektion	1 (6,7)	1 (6,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Windpocken	0	1 (6,7)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	3 (20,0)	3 (20,0)
Lebertoxizität	3 (20,0)	3 (20,0)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1 (6,7)	2 (13,3)
Anomales Verhalten	1 (6,7)	2 (13,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	0	1 (6,7)
Arthralgie	0	1 (6,7)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	6 (40,0)	6 (40,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (6,7)	2 (13,3)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (13,3)	2 (13,3)
Glukose im Blut erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Prothrombinzeit verlängert	5 (33,3)	5 (33,3)
Kalium im Blut erhöht	1 (6,7)	1 (6,7)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5 (33,3)	5 (33,3)
<p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (bis zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>¹: Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,86 Wochen (min; max: 0,9;24,1).</p> <p>²: Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2019. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,0 Wochen (min; max: 1,6; 92,3). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, schwere unerwünschte Ereignisse (DMID-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer

Studie C211	Bedaquilin/BR ¹ (N = 15) n (%)	Gesamte Studiendauer ² (N = 15) n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	3 (20,0)	3 (20,0)
Lebertoxizität	3 (20,0)	3 (20,0)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	5 (33,3)	5 (33,3)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Aspartataminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4 (26,7)	4 (26,7)
Prothrombinzeit verlängert	3 (20,0)	4 (26,7)
Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.		
¹ : Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,86 Wochen (min; max: 0,9;24,1).		
² : Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2019. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,0 Wochen (min; max: 1,6; 92,3). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.		
BR: Sockeltherapie, ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>), SOC: Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>), UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)		

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer

Studie C211	Bedaquilin/BR ¹ (N = 15) n (%)	Gesamte Studiendauer ² (N = 15) n (%)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	0	1 (6,7)
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Aspartataminotransferase erhöht	0	1 (6,7)
Leber- und Gallenerkrankungen		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Studie C211	Bedaquilin/BR ¹ (N = 15) n (%)	Gesamte Studiendauer ² (N = 15) n (%)
Gesamte SOC	1 (6,7)	1 (6,7)
Lebertoxizität	1 (6,7)	1 (6,7)

Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.

¹: Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,86 Wochen (min; max: 0,9;24,1).

²: Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2019. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,0 Wochen (min; max: 1,6; 92,3). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

BR: Sockeltherapie (engl. *Background Regime*), ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. *Preferred Term*), SOC: Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*), UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit aus der Studie C211, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, nach MedDRA SOC und PT zu Woche 24 und der gesamten Studiendauer

Studie C211	Bedaquilin/BR ¹ (N = 15) n (%)	Gesamte Studiendauer ² (N = 15) n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	3 (20,0) *	3 (20,0) *
Lebertoxizität	3 (20,0)	3 (20,0)

Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.

¹: Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 23,86 Wochen (min; max: 0,9;24,1).

²: Darstellung der UE für alle Personen für die Behandlungsphase mit Bedaquilin plus BR bis Woche 24 sowie der Nachbeobachtungsphase (nur BR) bis zum Datenschnitt vom 10. Januar 2019. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 61,0 Wochen (min; max: 1,6; 92,3). In die Auswertung gehen, abhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses, unterschiedliche Beobachtungszeiten der Studienteilnehmenden ein.

* 3 Patienten brechen die Bedaquilin-Einnahme dauerhaft ab, 1 von den 3 Patienten unterbricht vorher bereits kurzzeitig die Bedaquilin-Einnahme. Vier Patienten brechen die Therapie mit mindestens einem Medikament der Sockeltherapie ab.

BR: Sockeltherapie (engl. *Background Regime*), ITT: Intention to treat, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, PT: bevorzugter Begriff (engl. *Preferred Term*), SOC: Systemorganklasse (engl. *System Organ Class*), UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Für **jegliche unerwünschten Ereignisse**, die bei mehr als einem Studienteilnehmer auftraten, ergeben sich zur Interimsanalyse zu Woche 24 in der Studie C211 die häufigsten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen“. Bei **schweren unerwünschten Ereignissen** (DMID-Grad ≥ 3), die bereits ab einem betroffenen Studienteilnehmer dargestellt werden, ergeben sich für die Interimsanalyse zu Woche 24 in der Studie C211 die häufigsten UE in der SOC „Untersuchungen“.

Für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**, die bereits ab einem betroffenen Studienteilnehmer dargestellt werden, ergeben sich für die Interimsanalyse zu Woche 24 in der Studie C211 die UE für einen Studienteilnehmer in der SOC „**Leber- und Gallenerkrankungen**“

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin führen, werden in der Studie C211 bei drei Patienten berichtet.

- Ein Patient (6 Jahre, 18,9 kg) unterbricht die Bedaquilin- und Sockeltherapie-Einnahme aufgrund einer Lebertoxizität DMID-Grad 4. Nach Abklingen des schwerwiegenden UE (Dauer des UE: 79 Tage) wurde die Bedaquilin- und Sockeltherapie-Einnahme fortgesetzt, aufgrund einer erneuten Lebertoxizität DMID-Grad 4 (Dauer des UE: 34 Tage) aber erneut und dauerhaft abgebrochen. Der Patient hatte erhöhte Leberenzymwerte, aber keine klinischen Symptome im Zusammenhang mit der Lebertoxizität. Dieses UE wurde als wahrscheinlich nicht in Verbindung mit Bedaquilin stehend, aber möglicherweise in Verbindung mit der Sockeltherapie stehend eingeordnet.
- Die beiden anderen Patienten (8 Jahre und 22,6 kg bzw. 7 Jahre und 22,2 kg) hatten eine Lebertoxizität des DMID-Grad 3, welche zum dauerhaften Absetzen von Bedaquilin und einer Unterbrechung in der Einnahme der Sockeltherapie führte. Dieses UE wurde für beide Patienten als möglicherweise in Verbindung mit Bedaquilin und der Sockeltherapie stehend eingeordnet. Nach Beendigung der Bedaquilin-Therapie und Wiederaufnahme der Sockeltherapie erfuhren beide Patienten eine Lebertoxizität DMID-Grad 4 (Gesamtdauer des UE (Grad 3 und 4): 114 bzw. 166 Tage).
- Alle drei Patienten wiesen bereits eine Abweichung der Leberenzyme (Gamma-Glutamyltransferase, Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase) vor der Bedaquilin-Einnahme auf und nahmen durch die Sockeltherapie hepatotoxische Wirkstoffe ein. Es zeigen sich keine klinischen Zeichen der Lebertoxizität und die Bilirubin-Wert waren unauffällig. Nach Absetzen/Unterbrechen von Bedaquilin und der Sockeltherapie normalisierten sich die Werte der Aminotransferasen wieder. Die EMA weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Bedaquilin bereits bei Erwachsenen mit erhöhten Lebertransaminasewerten in Verbindung gebracht wurde (2).

Vier Patienten erfahren mindestens ein **UE, welches zum Abbruch der Behandlung mit einem Medikament der Sockeltherapie** führt.

Unerwünschte Ereignisse: Darstellung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (nach SMQ)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für die Studie C211 dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**akute Pankreatitis**“ werden in der Studie C211 nicht berichtet.

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**Rhabdomyolyse/Myopathie**“ werden in der Studie C211 nicht berichtet.

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**schwere Ereignisse der Haut**“ werden in der Studie C211 nicht berichtet.

Unerwünschte Ereignisse für die SMQ „**Torsades de Pointes/QT-Verlängerung**“ werden in der Studie C211 nicht berichtet. Anzumerken ist in diesem Kontext, dass kein Patient während der ersten 24 Wochen Therapie abnormale QTcF-Werte über 460 ms aufweist. Ein Anstieg von Baseline auf 30 bis 60 ms in QTcF wird bei sechs von 15 Patienten beobachtet. Kein Patient hat einen Anstieg von Baseline auf über 60 ms.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit - Übersicht über Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber (als SMQ) aus der Studie C211 mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 24

Studie C211	Bedaquilin/BR (N = 15) n (%)
Jegliche UE	8 (53,3)
Schwere UE (DMID-Grad ≥ 3)	6 (40,0)
Schwerwiegende UE	1 (6,7)
UE, die zum Therapieabbruch von Bedaquilin/BR führen	3 (20,0)
<p>Für die Analyse der UE wird die ITT-Population zu Grunde gelegt, diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der verabreichten Studienmedikation erhalten haben. Die Ergebnisse werden für die Interimsanalyse (zu Woche 24) dargestellt.</p> <p>BR: Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>), ITT: Intention to treat, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der gültigen Beobachtungen, SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage (engl. <i>Standardized MedDRA Query</i>), UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: CSR Kohorte 2 Woche 24 Interimsanalyse (5)</p>	

Für die SMQ „**ausgewählte arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber**“ werden in der Studie C211 bei acht Patienten UE (Gewicht zwischen 18,9 kg und 35,5 kg) berichtet, bei fünf Patienten schwere UE, bei einem Patienten schwerwiegende UE und drei Patienten brechen die Therapie mit Bedaquilin und der Sockeltherapie aufgrund eines UE ab. Bei fünf Patienten tritt eine verlängerte Prothrombinzeit (bei drei Patienten DMID-Grad ≥ 3) auf. Kein Ereignis der verlängerten Prothrombinzeit ist auf Bedaquilin zurückzuführen und führt auch nicht zu einem Therapieabbruch von Bedaquilin. Bei zwei der Patienten trat diese Verlängerung bereits zum Screening auf. Bei allen drei Patienten mit einer verlängerten Prothrombinzeit DMID-Grad ≥ 3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

ist die verlängerte Prothrombinzeit nur zu einem einmaligen Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase aufgetreten und kann behoben werden, während die Behandlung mit Bedaquilin fortgesetzt wird. Ein Patient hat ein DMID-Grad 1-Ereignis mit erhöhter Alanin-Aminotransferase und erhöhter Aspartat-Aminotransferase. Bei drei Patienten tritt eine Lebertoxizität auf (jeweils DMID-Grad ≥ 3), welche bei allen drei Patienten zum Therapieabbruch von Bedaquilin führt. Bei einem dieser Patienten ist die Lebertoxizität als schwerwiegende UE eingeordnet. Nach Beendigung der Bedaquilin-Behandlungsphase treten wenige zusätzliche UE dieser SMQ auf. Diese betrafen Patienten, die bereits während der Behandlung mit Bedaquilin ebenfalls Ereignisse in dieser SMQ aufwiesen.

Weitere Endpunkte

Sehschärfe

Es trat keine klinisch relevante Verschlechterung des Sehvermögens auf. Es wurden außer einer „Konjunktivitis allergisch“ (nach Beendigung der Bedaquilin-Behandlungsphase) keine UE auf Ebene der Systemorganklassen oder Preferred Terms zu Erkrankungen des Auges berichtet.

Hörvermögen

Bei zwei Personen (13,3 %) trat als UE „Taubheit“ auf, was zu einem Abbruch der Einnahme eines oder mehrerer Medikamente der Sockeltherapie führte. Bei einer Person trat an Tag 20 der Bedaquilin-Einnahme ein leichter Hörverlust bilateral (DMID-Grad 1) auf, welcher nach acht Tagen wieder abklang. Ein Tag nach Auftreten des UE wurde Kanamycin aus der Sockeltherapie abgesetzt. Bei einer Person trat an Tag 55 der Bedaquilin-Einnahme ein Hörverlust unilateral (Grad 1) auf, welcher zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 10. Januar 2019 weiterhin bestand. Sechs Tage nach Auftreten des UE wurde Kanamycin aus der Sockeltherapie abgesetzt. Bedaquilin und die restliche Sockeltherapie wurden bei diesem Patienten aufgrund von Lebertoxizität ebenfalls abgesetzt.

Gesamtschau

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil von Bedaquilin in Kombination mit der Sockeltherapie bei Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren vergleichbar zu dem, welches bei den jugendlichen und erwachsenen Patienten beobachtet werden konnte. Es treten im Vergleich zu der erwachsenen Population aus der RCT C208 und der jugendlichen Population der C211 keine neuen sicherheitsrelevanten Warnsignale auf. Auch die EMA folgt dieser Auffassung und befürwortet, die Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf pädiatrische Probanden zu extrapolieren (2).

4.3.2.3.3.4 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).

C211
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
Studiendokumente
Studienprotokoll (28)
Studienprotokoll Amendments 1-5 (23, 29-32)
Interim SAP (11)
Interim SAP Amendment (12)
CSR (5)
Publikationen
Nicht vorhanden
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT02354014 (18)
EU CTR EudraCT Number 2014-003372-23 (19)
WHO ICTRP NCT02354014 (20), CTRI/2018/03/012637 (21)
AMIS Ergebnisberichte Klinischer Prüfungen: Clinical Study Report Synopsis (22)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Zulassung des Anwendungsgebietes der Kinder im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg von Bedaquilin basiert zum einen auf der einarmigen, offenen, multi-zentrischen Phase II-Studie C211 und wird zum anderen mit der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation aus der RCT C208 und der einarmigen Studie C209 auf die jüngere Population begründet (2).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Die zulassungsbegründende Studie C211 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben. Die Studie ist gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (engl. *International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice, ICH-GCP*) konzipiert und umgesetzt und entspricht der Evidenzstufe IV gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (33). Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse einer a priori definierten Interimsanalyse der Kohorte 2 zu Woche 24, der Therapiephase mit Bedaquilin, (primäre Analyse) dargestellt. Es wird hier ein kleines Patientenkollektiv von 15 Patienten im relevanten Anwendungsgebiet untersucht, dessen vollständige MDR-TB-Therapie noch nicht abgeschlossen ist.

Bei der Studie C211 handelt es sich um eine der wenigen a priori geplanten klinischen Studien im relevanten Anwendungsgebiet. Es gibt derzeit keine Ergebnisse aus randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase II- oder -III-Studien bei Kindern mit MDR-TB. Diese begrenzte Evidenzlage spiegelt sich ebenfalls in der deutschen S2k-Leitlinie wider, in welcher an verschiedenen Stellen darauf verwiesen wird, dass sich auf Observations- und Kohortenstudien, die zum größten Teil retrospektiv sind, bezogen wird. Insbesondere die Therapie der MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen „orientiert sich an nur wenigen Studien und Empfehlungen“ (3).

Die in der Studie C211 untersuchten Endpunkte wie Mortalität, bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf, Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf sowie Verbesserung bzw. Abklingen der klinischen TB-Symptomatik (insbesondere im Kontext von Heilung) werden von der EMA als valide Endpunkte für klinische Studien in der TB erachtet (34).

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens kommt das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen auf die Population der Kinder übertragen werden kann (2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem 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.

Bei der MDR-TB handelt es sich um eine schwere Infektionskrankheit, die unbehandelt zum Tod führt. Für die medikamentöse Behandlung stehen derzeit nur sehr begrenzt therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, so dass der Bedarf an neuen, mit andersartigen Wirkansätzen ausgestatteten Wirkstoffen groß ist. Ein Grund für die begrenzte Verfügbarkeit an wirksamen Medikamenten ist, dass der Erreger der TB, das *Mycobacterium tuberculosis*, aufgrund seiner speziellen Eigenschaften im Zellwandaufbau und hier insbesondere aufgrund seiner „Umhüllung“ besonders widerstandsfähig und damit weitestgehend unangreifbar für Antibiotika ist. Gegen die wenigen wirksamen Medikamente entwickelt *M. tuberculosis* zunehmend Resistenzen, so dass es zu einer Verknappung der ohnehin nur begrenzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und effektiven Wirkprinzipien kommt.

Primäres Therapieziel ist die Heilung der MDR-TB-Erkrankung mittels einer antituberkulotischen Kombinationstherapie, die möglichst zeitnah die TB-Erreger bekämpfen soll. Nur wenn die TB ausgeheilt ist, können Tod, Rückfälle, Übertragung und die Entwicklung von (weiteren) Arzneimittelresistenzen nachhaltig verhindert werden.

Aufgrund der bei einer MDR-TB vorliegenden Resistenzsituation ist das bei Kindern mit einer unkomplizierten DS-TB zum Einsatz kommende Standardbehandlungsregime, bestehend aus einer zweimonatigen Dreifach- (INH, RMP, PZA) und einer viermonatigen Zweifachtherapie (INH, RMP), zur Behandlung der MDR-TB nicht geeignet. Daher kommen hier die sogenannten „Medikamente der Nicht-Standardtherapie“ (früher auch als „Zweitrangmedikamente“ bezeichnet) zum Einsatz. Für fast alle der derzeit bei Kindern eingesetzten Wirkstoffe der Nicht-Standardtherapie gibt es so gut wie keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik. Laut deutscher S2k – Leitlinie haben alle Medikamente „eine geringere oder weniger klar belegte Effektivität und meist ein deutlich höheres Risiko unerwünschter Wirkungen als die Erstrang-Antituberkulotika“ (3). Die bei der MDR-TB zum Einsatz kommenden Therapieregime bei Kindern sind meist unzureichend verträglich, was insbesondere der langen Behandlungsdauer, den Nebenwirkungen sowie dem Fehlen kinderfreundlicher Darreichungsformen geschuldet ist (4).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass die speziellen Bedürfnisse der Population der „Kinder“ in der MDR-TB-Therapie Beachtung finden müssen. Demzufolge ist ein Ansatz gemäß „*One size fits all*“ bei dieser Population mit einer besonderen Resistenzsituation wie der MDR-TB nicht umsetzbar. Es besteht ein dringender Bedarf an Medikamenten mit neuen und effektiven Wirkmechanismen, die zudem ggfs. kürzere, möglichst gänzlich oral verfügbare, kinderfreundlich formulierte und aus wenigen Substanzen bestehende, hochwirksame Therapieregime möglich machen und somit das Therapiespektrum bei MDR-TB entsprechend erweitern.

Neben den krankheitsspezifischen Therapieanforderungen gilt es zudem, die sozialen und emotionalen Besonderheiten dieser besonderen Patientengruppe zu berücksichtigen. Es besteht ein dringender Bedarf an neuen Antituberkulotika, die möglichst nebenwirkungsarm und besser verträglich sind, um Beeinträchtigungen in der Kindesentwicklung zu vermeiden sowie eine bestmögliche Adhärenz zu erzielen. Weiterhin ist es insbesondere für die pädiatrischen Patienten wichtig, dass diese Wirkstoffe auch in den entsprechenden Altersgruppen erprobt werden, so dass die Pharmakokinetik und somit auch die Wirksamkeit optimiert werden können.

Wie in Abschnitt 4.3.1.1 ausgeführt, ist mittels der bestverfügbaren Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Bedaquilin keine Darstellung von randomisierten vergleichenden Daten möglich, welche die Ableitung eines Zusatznutzens erlauben würden. Generell handelt es sich bei der Studie C211 um eine der wenigen a priori geplanten klinischen Studien, die im relevanten Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren durchgeführt wurde und die Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit in dieser Patientenpopulation evaluiert.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von fünf bis unter zwölf Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 15 kg mit pulmonaler MDR-TB, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann	nicht quantifizierbar

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.

Entsprechend den Vorgaben in den Abschnitten 4.2.3.1, 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wird sowohl in bibliografischen Datenbanken als auch Studienregistern sowie in Studienergebnisdatenbanken und auf der Webseite des G-BA nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die zur Bewertung von Bedaquilin im relevanten Anwendungsgebiet herangezogen werden können. Diese systematische Recherche ergibt keine Treffer.

Die Studie C211 ist die einzige Studie, die den sonstigen in 4.2.2 formulierten Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Bedaquilin entspricht.

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:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

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.

- 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, Studienregistereinträge), 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). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 20. November 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BANz AT 24.02.2021 B1, in Kraft getreten am 25. Februar 2021. 2020 [04.03.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.*
2. European Medicines Agency (EMA). *CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. SIRTURO. Procedure No. EMEA/H/C/002614/X/0036/G. 28 January 2021 2021.*
3. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. *[Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. Pneumologie. 2017;71(10):629-680.*
4. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA, et al. *Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Medicine. 2018;15(7):e1002591.*
5. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. Cohort 1 Week 24 Primary Analysis. 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. 21 October 2019. TMC207-C211. 2019.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

6. European Medicines Agency (EMA). *EPAR Produktinformation - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2021.* 2021.
7. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation. Stand: Januar 2021.* 2021. <http://www.fachinfo.de>.
8. 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):451-455.
9. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020).* 2020. <https://training.cochrane.org/handbook>.
10. Weber E, Groneberg DA, Nienhaus A, Bundschuh M. *Tuberkulose.* Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie. 2016;66(5):321-330.
11. Janssen Research & Development. *Interim Statistical Analysis Plan. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2.* 29 January 2018. 2018.
12. Janssen Research & Development. *Interim Statistical Analysis Plan. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2.* 7 March 2019. 2019.
13. IfSG. *Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten.* 2017 [11.02.2020]. https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2615.pdf%27%5D_1536138126472.
14. BMJV. *Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 28.3.2019.* 2019 [11.02.2020]. <https://www.gesetze-im-internet.de/gg/BJNR000010949.html>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit*

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bedaquilin (Bewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der Geringfügigkeitsgrenze von 1 Mio. Euro) vom 4. Juli 2019 2019 [11.10.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5852/2019-07-04_AM-RL-XII_Bedaquilin_D-433_TrG.pdf.
16. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. *Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children*. J Pediatric Infect Dis Soc. 2013;2(2):100-109.
 17. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020*. 2020 [11.03.2021]. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
 18. Janssen Research and Development LLC. *ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354014>; 2016.
 19. *EU-CTR: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB*. In: Janssen-Cilag International N. V., editor. 2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003372-23.
 20. NCT02354014. *WHO ICTRP: 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*. 2015. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354014>.
 21. CTRI/2018/03/012637. *WHO ICTRP: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Activity of TMC207 combined with Background Regimen (BR) Medications for the Treatment of Children and Adolescents aged 0 Months to 18 Years with MDR-TB*. 2018. <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22242>.
 22. Janssen Research & Development. *AMIS Ergebnisberichte Klinischer Prüfungen: Clinical Study Report Synopsis TMC207-C211 Cohort 1 Week 24 Analysis. 30 July 2018*. 2018. <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2710817-1-0-A7FC56-20200914091600.pdf>.
 23. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 5. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2. 8 November 2018*. 2018.

24. Janssen Research & Development. *CRF TMC207-TIDP59-C211 Version 6.0. October 13, 2017*. 2017.
25. WHO. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update*. Geneva. World Health Organization; 2016 [3.09.2018]. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
26. WHO. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. 2nd edition ed. Geneva. 2014.
27. Robert Koch-Institut (RKI). *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018. 2019* [28.10.2019]. <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2018.pdf>.
28. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2. TMC207 (bedaquiline). 30 October 2014*. 2014.
29. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 1. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2. TMC207 (bedaquiline). 18 December 2014*. 2014.
30. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 2. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2. TMC207 (bedaquiline). 25 April 2016*. 2016.
31. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 3. 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. Protocol TMC207-C211; Phase 2. TMC207 (bedaquiline). 7 December 2016*. 2016.
32. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol Amendment 4. 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*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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. Protocol TMC207-C211; Phase 2. TMC207 (bedaquiline). 13 June 2017. 2017.

33. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2017 [11.02.2020]. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.*
34. European Medicines Agency (EMA). *Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to address the clinical development of new agents to treat pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis. EMA/CHMP/EWP/14377/2008 Rev. 1. 20 July 2017. 2017 [11.11.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-address_en.pdf.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle. ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2019	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.02.2021	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquilin*.mp.	91
2	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp.	27
3	1 or 2	100
4	remove duplicates from 3	99

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (9) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (8)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bedaquilin*.mp.	853
2	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp.	139
3	1 or 2	893
4	randomized controlled trial.pt.	522876
5	controlled clinical trial.pt.	94063
6	randomized.ti,ab.	554276
7	placebo.ti,ab.	221828
8	clinical trials as topic.sh.	194656
9	randomly.ab.	352467
10	trial.ti.	236193
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1359943
12	exp animals/ not humans.sh.	4787759
13	11 not 12	1253119
14	randomized.mp.	884981
15	placebo*.mp.	237376
16	4 or 14 or 15	961056
17	3 and 13	79
18	3 and 16	43
19	17 or 18	87
20	remove duplicates from 28	87

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 January 02	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (8)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp bedaquiline/	1777
2	bedaquilin*.mp.	1860
3	(sirturo or tmc207 or tmc 207 or r207910 or r 207910).mp.	602
4	843663-66-1.rn	1657
5	845533-86-0.rn	1657
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2128
7	random*.tw.	1639518
8	placebo*.mp.	472197
9	double-blind*.tw.	219044
10	7 or 8 or 9	1900506
11	6 and 10	163
12	11 not medline.cr.	162
13	remove duplicates from 12	159

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.02.2021
Suchstrategie in Advanced Search	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR "TMC 207" OR R207910 OR "R 207910" [Other terms]
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	60

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.02.2021
Suchstrategie	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR TMC-207 OR (TMC 207) OR R207910 OR R-207910 OR (R 207910)
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.02.2021
Suchstrategie in Basic Search	bedaquiline OR sirturo OR TMC207 OR TMC 207 OR R207910 OR R 207910
Einschränkung	Keine Einschränkungen
Treffer	86 records for 73 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Anonymous. <i>Tuberculosis - TMC-207</i> . Manufacturing Chemist. 2009;80(7):24.	Studiendauer
2	Anonymous. <i>Bedaquiline (Sirturo) for multidrug-resistant tuberculosis</i> . Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2013;55(1423):66-68.	Publikationstyp
3	Arjona A, Castaner R. <i>TMC-207: Mycobacterial ATP synthase inhibitor treatment of tuberculosis</i> . Drugs of the Future. 2008;33(12):1018-1024.	Studiendauer
4	Avorn J. <i>Approval of a tuberculosis drug based on a paradoxical surrogate measure</i> . JAMA - Journal of the American Medical Association. 2013;309(13):1349-1350.	Publikationstyp
5	Chawla G, Kaul D. <i>A new hope for MDR tuberculosis-Bedaquiline</i> . Current medicine research and practice. 2014;4(5):233-234.	Publikationstyp
6	Cohen J. <i>Infectious disease. Approval of novel TB drug celebrated--with restraint</i> . Science (New York, NY). 2013;339(6116):130.	Publikationstyp
7	Cohen J. <i>Easier cure for resistant TB</i> . Science (New York, NY). 2017;355(6326):677.	Population
8	Cox E, Laessig K. <i>FDA approval of bedaquiline - The benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis</i> . New England journal of medicine. 2014;371(8):689-691.	Population
9	Crunkhorn S. <i>Trial watch: Novel antimicrobial fights TB resistance</i> . Nature Reviews Drug Discovery. 2012;11(8):590-591.	Intervention
10	Deoghare S. <i>Bedaquiline: A new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis</i> . Indian journal of pharmacology. 2013;45(5):536-537.	Population
11	Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R, et al. <i>Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: Long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance</i> . Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56(6):3271-3276.	Population
12	Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, De Los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. <i>Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline</i> . New England journal of medicine. 2014;371(8):723-732.	Population
13	Ecker-Schlipf B. <i>Tuberculosis: Inhibition of the mycobacterial ATP synthase as new treatment option</i> . Arzneimitteltherapie. 2010;28(7-8):243-244.	Population
14	Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachatre M, Marigot-Outtandy DB, C., French M. D. R. T. B. Management Group. <i>Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis</i> . European respiratory journal. 2017;49:1601799.	Population
15	Ignatius EH, Dooley KE. <i>New Drugs for the Treatment of Tuberculosis</i> . Clinics in Chest Medicine. 2019;40(4):811-827.	Publikationstyp
16	Kambili C. <i>Bedaquiline: Introducing a new drug to the MDR TB armamentarium</i> . Indian Journal of Tuberculosis. 2016;63(3):137-138.	Publikationstyp
17	Lessem E, Cox V, Furin J. <i>Bedaquiline or delamanid for rifampin-resistant tuberculosis?</i> The Lancet Respiratory Medicine. 2017;5(10):772-774.	Publikationstyp
18	Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. <i>Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality</i> . The Lancet. 2010;375(9731):2100-2109.	Publikationstyp
19	Meyvisch P, Kambili C, Andries K, Lounis N, Theeuwes M, Dannemann B, et al. <i>Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug-resistant-tuberculosis trial</i> . PloS one. 2018;13(7):e0200539.	Population
20	Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J, et al. <i>Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children</i> . British journal of clinical pharmacology. 2018;84(10):2384-2392.	Population
21	Tevendale E. <i>Diarylquinoline TMC207 as potential new therapy for multidrug-resistant tuberculosis</i> . Thorax. 2009;64(11):921.	Population

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 therapeutischen 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

Tabelle 4-68: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (4.3.1.1.3)
ClinicalTrials.gov	60	60	0
EU-CTR	9	9	0
WHO ICTRP	73	73	0
Summe	142	142	0

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden einmal aufgeführt.

Tabelle 4-69: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
001	NCT00042289	National Institute of Allergy and Infectious Diseases and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development March 2003. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	Population
002	NCT00449644	Janssen Infectious Diseases BVBA June 2007. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00449644	Population
003	NCT00523926	Tibotec BVBA May 2005. ClinicalTrials.gov: TMC207-C202: Study to Evaluate Bactericidal Activity of Multiple Oral Doses of TMC207 in Subjects With Sputum-Smear Positive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523926	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
004	NCT00828529	Tibotec BVBA February 2009. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C110: Interaction Study With Lopinavir/Ritonavir in Healthy Volunteer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828529	Population
005	NCT00910806	Tibotec BVBA June 2009. ClinicalTrials.gov: TMC207-TiDP13-C117: Interaction Study in Human Immunodeficiency Virus-type 1 (HIV-1) Infected Patients With Nevirapine (NVP) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910806	Population
006	NCT00910871	Janssen Infectious Diseases BVBA September 2009. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910871	Population
007	NCT00946842	Tibotec BVBA August 2009. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Relative Oral Bioavailability of Single Dose Administration of TMC207, Under Fed and Fasted Conditions in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946842	Population
008	NCT00992069	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. December 2009. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992069	Population
009	NCT01012284	Tibotec BVBA January 2010. ClinicalTrials.gov: A Study of TMC207 in Patients With Moderately Impaired Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012284	Population
010	NCT01215110	Global Alliance for TB Drug Development April 2010. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis (TMC207-CL001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215110	Population
011	NCT01215851	Global Alliance for TB Drug Development October 2010. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With(J-M-Pa-Z) (NC-001) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215851	Population
012	NCT01291563	Tibotec BVBA February 2011. ClinicalTrials.gov: TMC207/TBC1003 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval Under Fed Conditions https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291563	Population
013	NCT01341184	National Institute of Allergy and Infectious Diseases October 21 2011. ClinicalTrials.gov: TMC207 +/- Rifabutin/Rifampin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341184	Population
014	NCT01464762	Janssen Infectious Diseases BVBA ClinicalTrials.gov: Early Access of TMC207 in Patients With Extensively Drug Resistant or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464762	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
015	NCT01600963	Janssen Infectious Diseases BVBA March 2014. 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	Population
016	NCT01691534	Global Alliance for TB Drug Development October 2012. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity in Pulmonary Tuberculosis With Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691534	Population
017	NCT01803373	Janssen Infectious Diseases BVBA April 2013. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-Dose Administrations of Two Pediatric Formulations in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803373	Population
018	NCT02193776	Global Alliance for TB Drug Development October 23 2014. ClinicalTrials.gov: 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 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193776	Population
019	NCT02216331	Global Alliance for TB Drug Development March 2010. ClinicalTrials.gov: PK Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects (TMC207-CL002) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216331	Population
020	NCT02274389	Janssen Research and Development LLC December 24 2013. ClinicalTrials.gov: A Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274389	Intervention
021	NCT02333799	Global Alliance for TB Drug Development March 2015. 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	Population
022	NCT02354014	Janssen Research and Development LLC May 3 2016. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354014	Studientyp
023	NCT02365623	Janssen Pharmaceutical K.K. February 18 2015. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of TMC207 in Japanese Participants With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365623	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
024	NCT02409290	IUATLD Inc., Medical Research Council, Institute of Tropical Medicine - Belgium, Liverpool School of Tropical Medicine and Rede TB April 2016. ClinicalTrials.gov: The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409290	Population
025	NCT02454205	University of Cape Town, University of Limpopo, Walter Sisulu University, University of Stellenbosch and University of Cape Town Lung Institute November 12 2015. ClinicalTrials.gov: An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205	Population
026	NCT02583048	National Institute of Allergy and Infectious Diseases August 15 2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048	Population
027	NCT02589782	Medecins Sans Frontieres - Netherlands, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Global Alliance for TB Drug Development, University College - London, Drugs for Neglected Diseases, Swiss Tropical & Public Health Institute, eResearch Technology Inc., Ministry of Health - Republic of Uzbekistan, World Health Organization, Ministry of Health - Belarus, TB and HIV Investigative Network, Liverpool School of Tropical Medicine, Clinical HIV Reserach Unit - Wits Health Consortium, Rutgers - The State University of New Jersey and University of California - San Francisco January 2017. ClinicalTrials.gov: Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589782	Population
028	NCT02754765	Médecins Sans Frontières - France, Partners in Health, Harvard Medical School, Epicentre, Institute of Tropical Medicine - Belgium, Socios En Salud - Peru, Interactive Research and Development December 2016. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754765	Population
029	NCT02906007	National Institute of Allergy and Infectious Diseases August 18 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Bedaquiline in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children, and Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906007	Studienstatus
030	NCT03032367	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group, US National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Human Development and National Institute of Mental Health November 10 2016. ClinicalTrials.gov: TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032367	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
031	NCT03086486	Global Alliance for TB Drug Development November 21 2017. 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	Population
032	NCT03237182	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa June 14 2017. ClinicalTrials.gov: The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237182	Population
033	NCT03259269	Partners in Health, Médecins Sans Frontières - France, Interactive Research and Development, Harvard Medical School and Epicentre February 9 2016. ClinicalTrials.gov: Expand New Drugs for TB endTB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259269	Studientyp
034	NCT03338621	Global Alliance for TB Drug Development July 30 2018. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338621	Population
035	NCT03384641	Janssen Research and Development LLC September 26 2018. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bedaquiline (TMC207) in Participants With Multibacillary Leprosy https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384641	Population
036	NCT03474198	University College - London, National University Hospital - Singapore and Singapore Clinical Research Institute March 21 2018. ClinicalTrials.gov: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474198	Population
037	NCT03625739	Beijing Children's Hospital, Shandong University, Robert Debré Hospital and Rennes University Hospital July 1 2018. ClinicalTrials.gov: Population Pharmacokinetics of Anti-tuberculosis Drugs in Children With Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625739	Studientyp
038	NCT03678688	Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization Inc. and Bill and Melinda Gates Foundation October 25 2018. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678688	Population
039	NCT03800550	Janssen Research and Development LLC February 13 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Bedaquiline and Clarithromycin in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800550	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
040	NCT03827811	University of Cape Town, Partners in Health, Harvard Medical School and Medicines Sans Frontières January 30 2020. ClinicalTrials.gov: Pharmacometrics to Advance Novel Regimens for Drug-resistant Tuberculosis-PandrTB Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827811	Population
041	NCT03828201	Boston University, Novartis Pharmaceuticals, Pfizer, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., University of California - San Francisco, Westat, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), University of Colorado – Denver, Harvard Medical School, National Lung Hospital - Vietnam, De La Salle Health Sciences Institute- Philippines. July 2021. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine to Treat MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828201	Population
042	NCT03830671	Beijing Chest Hospital March 8 2019. ClinicalTrials.gov: The Effect of 18-month Regimen Containing 6 Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03830671	Population
043	NCT03896685	Médecins Sans Frontières - France, Partners in Health, Harvard Medical School, Epicentre, Institute of Tropical Medicine - Belgium, Socios En Salud - Peru, Interactive Research and Development. April 6 2020. ClinicalTrials.gov: Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896685	Population
044	NCT03942354	Medecins Sans Frontieres - Netherlands, University of Sussex, London School of Hygiene and Tropical Medicine, TB and HIV Investigative Network, Clinical HIV Reserach Unit - Wits Health Consortium, Ministry of Health - Belarus and Ministry of Health - Republic of Uzbekistan September 1 2019. ClinicalTrials.gov: Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942354	Population
045	NCT03959566	Michael Hoelscher, European Developing Countries Clinical Trials Partnership, Sequella Inc., Radboud University, University of California - San Francisco, German Federal Ministry of Education and Research and Ludwig-Maximilians - University of Munich January 2021. ClinicalTrials.gov: PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959566	Population
046	NCT04032730	Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa and Columbia University April 29 2018. ClinicalTrials.gov: Promoting Engagement in the Drug Resistant TB-HIV Care Continuum in South Africa PRAXIS Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032730	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
047	NCT04062201	Wits Health Consortium Ltd, Regents of the University of California, University of Cape Town and Perinatal HIV Research Unit of the University of the Witwatersrand August 22 2019. 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	Population
048	NCT04081077	Medecins Sans Frontieres - Netherlands, London School of Health and Tropical Medicine, Global Alliance for TB Drug Development, University College - London, Drugs for Neglected Diseases, Swiss Tropical and Public Health Institute, eResearch Technology Inc., Ministry of Health - Republic of Uzbekistan, World Health Organization, Ministry of Health - Belarus, TB and HIV Investigative Network, Liverpool School of Tropical Medicine, Clinical HIV Research Unit - Wits Health Consortium, Hackensack Meridian Health, University of California - San Francisco, London School of Health and Tropical Medicine Clinical Research Department, University College London Institute for Global Health, University of Liverpool, M. R. Research and Practical Centre for Pulmonology Tuberculosis September 1 2019. ClinicalTrials.gov: PRACTECAL-PKPD Sub Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081077	Population
049	NCT04087759	Janssen Research and Development LLC September 16 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Bedaquiline 100 Milligram (mg) Tablets Administered as Different Test Formulations Compared to the Commercial Tablet Formulation (F001) in Healthy Adult Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04087759	Population
050	NCT04207112	Medecins Sans Frontieres - Netherlands, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Ministry of Health, Republic of Uzbekistan, Ministry of Health, Belarus, TB & HIV Investigative Network (THINK), Liverpool School of Tropical Medicine, Clinical HIV Research Unit - Wits Health Consortium and LSHTM Clinical Research Department October 20 2020. ClinicalTrials.gov: Economic Evaluation of New MDR TB Regimens https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207112	Population
051	NCT04239326	Foundation for Innovative New Diagnostics - Switzerland March 2021. ClinicalTrials.gov: Clinical Evaluation of tNGS for Diagnosis of DR-TB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239326	Population
052	NCT04310930	The University of Queensland, Australian Government Department of Health, Children's Hospital Foundation, Cystic Fibrosis Foundation, Newcastle University, Griffith University, Erasmus Medical Center, Monash University, University of Copenhagen, Hôpital Cochin, S. A. Health, Medical Research Institute, University of Melbourne, James Cook University - Queensland (Australia) and Murdoch Childrens Research Institute March 2 2020. ClinicalTrials.gov: Finding the Optimal Regimen for Mycobacterium Abscessus Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310930	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
053	NCT04397536	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris August 29 2020. ClinicalTrials.gov: New Genomic Techniques and Management of Multi-drug-resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397536	Population
054	NCT04518228	National Institute of Allergy and Infectious Diseases, International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Mental Health, Gilead Sciences, ViiV Healthcare and Merck Sharp and Dohme Corp. October 15 2020. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228	Population
055	NCT04545788	Beijing Chest Hospital August 1 2020. ClinicalTrials.gov: Randomized Controlled Multi-center Short Course Treatment for Rifampicin Resistant Tuberculosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545788	Population
056	NCT04550832	LegoChem Biosciences Inc., Ludwig-Maximilians - University of Munich, Radboud University and University of California - San Francisco February 28 2021. ClinicalTrials.gov: PanACEA DELpazolid Dose-finding and COMbination DEVELOPMENT (DECODE) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550832	Population
057	NCT04608955	Shanghai Jiatan Pharmatech Co. Ltd November 1 2020. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Early Bactericidal Activity and Safety in Pulmonary Tuberculosis With WX-081 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608955	Population
058	NCT04629378	TASK Applied Science August 17 2020. ClinicalTrials.gov: Evaluating the EBA of Meropenem With Amoxicillin/Clavulanate and Pyrazinamide or Bedaquiline in Adults With PTB https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629378	Population
059	NCT04630145	Janssen Pharmaceutical K.K. January 7 2021. 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	Population
060	NCT04717908	Huashan Hospital January 20 2021. ClinicalTrials.gov: Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T)-PLUS https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717908	Population
EU-CTR			
061	2004-002202-30	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 2004. EU-CTR: An open label study to evaluate the effects on Mycobacterium tuberculosis, safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of R207910, in treatment naive patients with mycobacterium tuberculosis infection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2004-002202-30	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
062	2004-005142-12	Tibotec Pharmaceuticals Limited. 2005. EU-CTR: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005142-12	Population
063	2007-004462-40	Tibotec BVBA. 2007. EU-CTR: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004462-40	Population
064	2008-001135-35	The Medicines Company. 2010. EU-CTR: Maintenance of platelet inhibition with cangrelor after discontinuation of thienopyridines in patients undergoing surgery: The BRIDGE trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001135-35	Population
065	2008-008444-25	Janssen Infectious Diseases and BVBA. 2009. EU-CTR: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008444-25	Population
066	2010-021125-12	Janssen Infectious Diseases and BVBA. 2011. EU-CTR: Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	Population
067	2011-000653-23	Janssen Infectious Diseases and BVBA. 2012. EU-CTR: A Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the efficacy and safety of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000653-23	Population
068	2012-005492-13	Janssen Infectious Diseases and BVBA. 2013. EU-CTR: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005492-13	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
069	2014-003372-23	Janssen-Cilag International N. V. 2015. EU-CTR: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antimycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003372-23	Studientyp
<i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i>			
070	ChiCTR2000033611	Tuberculosis Department - Shanghai Public Health Clinical Center, 2020. WHO ICTRP: Experimental study for the safety and preliminary effectiveness of bedaquiline in children with MDR / RR tuberculosis. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=53053	Studientyp
071	CTRI/2012/03/002513	Johnson and Johnson Ltd. 2012. WHO ICTRP: A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3123	Population
072	CTRI/2017/09/009693	The international Union Against Tuberculosis and lung diseases. 2017. WHO ICTRP: The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB Version 6.2 dated feb 2015 - STREAM. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20131	Population
073	CTRI/2017/12/010751	NIH DAIDS. 2017. WHO ICTRP: IMPAACT P1108 A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination with Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents with MDR-TB Disease - IMPAACT 1108. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21455	Studientyp
074	CTRI/2018/03/012637	Janssen Research Development L. L. C. 2018. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to less than 18 years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22242	Studientyp
075	CTRI/2019/01/017310	Icmr National Institute for Research in Tuberculosis. 2019. WHO ICTRP: 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 - BEAT study. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28676	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
076	CTRI/2020/02/023108	University College Of London. 2020. WHO ICTRP: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for drug-sensitive Tuberculosis (TB). http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=38721	Population
077	CTRI/2020/06/025618	Medicins Sans Frontieres. 2020. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multi-drug-Resistant TB with Fluoroquinolone Resistance (Q) - endTB-Q. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=43443	Population
078	CTRI/2020/07/026414	Medicins Sans Frontieres. 2020. WHO ICTRP: endTB: Evaluating Newly approved Drugs for multidrug-resistant TB. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42519	Population
079	2004-002202-30	Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 2005. WHO ICTRP: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002202-30	Population
080	2004-005142-12	Tibotec Pharmaceuticals Limited. 2005. WHO ICTRP: An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses (m.d.) of TMC207 oral solution (os) and isoniazid (JH), m.d. of TMC207 os and pyrazinamide (JZ), m.d. of TMC207 os and rifampin (JR) or m. oral d. of TMC207 os and isoniazid and pyrazinamide (JHZ), compared to the 3 principle drugs of standard anti-tuberculosis treatment (HRZ) in treatment-naïve subjects with sputum-smear positive pulmonary tuberculosis. - N/A. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005142-12	Population
081	2008-008444-25	Janssen Infectious Diseases, BVBA. 2009. WHO ICTRP: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008444-25	Population
082	2010-021125-12	Janssen Infectious Diseases, BVBA. 2011. WHO ICTRP: Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	Population
083	ISRCTN17334530	World Health Organization. 2021. WHO ICTRP: Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis (ShORRT). http://isrctn.com/ISRCTN17334530	Population
084	ISRCTN78372190	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2010. WHO ICTRP: The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a multi-centre international parallel group randomised controlled trial.	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://isrctn.com/ISRCTN78372190	
085	JapicCTI-163116	Janssen Pharmaceutical K. K. 2016. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163116	Population
086	jRCT2031200268	H. Numaguchi (Janssen Pharmaceutical K.K.). 2020. WHO ICTRP: 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). https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200268	Population
087	NCT00042289	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2002. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Related Drugs During Pregnancy and Postpartum. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042289	Population
088	NCT00449644	B. Janssen Infectious Diseases. 2007. WHO ICTRP: A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Newly Diagnosed Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00449644	Population
089	NCT00523926	Tibotec and BVBA. 2007. WHO ICTRP: An Open-label Study to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of TMC207 in Treatment-naïve Subjects With Sputum Smear Positive Pulmonary Tuberculosis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00523926	Population
90	NCT00828529	Tibotec and BVBA. 2009. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label, Randomized Crossover Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Lopinavir/Ritonavir and Single-dose TMC207 in Healthy Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00828529	Population
91	NCT00910806	Tibotec and BVBA. 2009. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label, Single-sequence Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Steady-state Nevirapine and Single-dose TMC207 in HIV-1 Infected Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00910806	Population
92	NCT00946842	Tibotec and BVBA. 2009. WHO ICTRP: A Phase I, Two-Panel, Open-Label, Randomized, 3-way Crossover Trial in Healthy Subjects to Determine the Relative Oral Bioavailability of TMC207 After Single Dose Administration of TMC207 100 mg as the Phase II Clinical Trial Tablet Formulation and as a Newly Developed Tablet Formulation, Under Fed and Fasted Conditions. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00946842	Population
93	NCT00992069	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2009. WHO ICTRP: A Phase I, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interaction Study of Single-Dose TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00992069	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	NCT01012284	Tibotec and BVBA. 2009. WHO ICTRP: Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Moderately Impaired Hepatic Function. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01012284	Population
95	NCT01215110	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2010. WHO ICTRP: A Phase II Dose Ranging Trial to Evaluate the Extended Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TMC207 in Adult Patients With Newly Diagnosed, Uncomplicated, Smear-Positive, Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01215110	Population
96	NCT01215851	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2010. WHO ICTRP: A Phase II Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824, PA-824 Plus Pyrazinamide and PA-824 Plus Pyrazinamide and Moxifloxacin, in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01215851	Population
97	NCT01291563	Tibotec and BVBA. 2011. WHO ICTRP: A Double-blind, Randomized, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group Trial to Evaluate the Effect of Single-dose TMC207 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01291563	Population
98	NCT01341184	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2011. WHO ICTRP: A Phase I Open-Label Trial To Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifabutin Or Rifampin And A Single Dose Of TMC207 In Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01341184	Population
99	NCT01600963	Janssen Infectious Diseases and BVBA. 2012. WHO ICTRP: A Phase III Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01600963	Population
100	NCT01691534	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2012. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity, Safety and Tolerability of the Following: TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, TMC207 Plus PA-824 Plus Pyrazinamide, TMC207 Plus PA-824 Plus Clofazimine Alone, TMC207 Plus Pyrazinamide Plus Clofazimine, Pyrazinamide Alone, and Clofazimine Alone; in Adult Patients With Newly Diagnosed, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691534	Population
101	NCT01803373	Janssen Infectious Diseases, BVBA. 2013. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label, Randomized, 3-way Crossover Study in 3 Panels of Healthy, Adult Subjects to Assess the Relative Bioavailability of TMC207 Following Single-dose Administration of Two Pediatric Formulations Using a 100 mg Tablet Formulation as the Reference, With and Without Food. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01803373	Population
102	NCT02193776	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2014. WHO ICTRP: A Phase 2 Open-Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide During 8 Weeks of Treatment in Adult Subjects With Newly Diagnosed	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02193776	
103	NCT02216331	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2014. WHO ICTRP: A Phase I Open-label Trial to Investigate the Pharmacokinetic Interaction Between Rifapentine or Rifampicin and a Single Dose of TMC207 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02216331	Population
104	NCT02274389	Janssen Research and Development L. L. C. 2014. WHO ICTRP: Bedaquiline Patient Registry: Prospective Patient Registry of Patients Exposed to Bedaquiline In the United States. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02274389	Intervention
105	NCT02333799	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2015. WHO ICTRP: A Phase 3 Open-label Trial Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB) or Treatment Intolerant / Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333799	Population
106	NCT02354014	Janssen Research and Development L. L. C. 2015. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With a Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for the Treatment of Children and Adolescents 0 Months to <18 Years of Age Who Have Confirmed or Probable Pulmonary MDR-TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354014	Studientyp
107	NCT02365623	Janssen Pharmaceutical K. K. 2015. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Explore the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients With Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02365623	Population
108	NCT02454205	University of Cape Town. 2015. WHO ICTRP: Evaluating a New Treatment Regimen for Patients With Multidrug-resistant TB (MDR-TB) - a Prospective Open-label Randomised Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454205	Population
109	NCT02583048	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2015. WHO ICTRP: A Trial of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, Among Participants Taking Multidrug Treatment for Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02583048	Population
110	NCT02589782	Medecins Sans Frontieres - Netherlands. 2015. WHO ICTRP: A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase II-III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid for the Treatment of Adult Patients With Pulmonary Multidrug Resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589782	Population
111	NCT02754765	Médecins Sans Frontières - France. 2016. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB): A Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754765	Population
112	NCT02906007	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2016. WHO ICTRP: A Phase I/II, Open-Label, Single Arm Study to Evaluate	Studienstatus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Bedaquiline (BDQ) in Combination With Optimized Individualized Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Therapy in HIV-Infected and HIV-Uninfected Infants, Children and Adolescents With MDR-TB Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906007	
113	NCT03032367	International Maternal Pediatric Adolescent Aids Clinical Trials Group. 2017. WHO ICTRP: TASK-002: Bioequivalence of Bedaquiline 400mg Administered in Crushed Form Compared to Tablet Form in Healthy Male and Female Adults Under Fed Conditions (BDQ Crush Study). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03032367	Population
114	NCT03086486	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2017. WHO ICTRP: A Phase 3 Partially-blinded, Randomized Trial Assessing the Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB), Pre-XDR-TB or Treatment Intolerant or Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03086486	Population
115	NCT03259269	Partners in Health. 2017. WHO ICTRP: endTB (Expand New Drugs for TB) Observational Study: Treatment of MDR-TB With Regimens Containing Bedaquiline or Delamanid. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03259269	Studientyp
116	NCT03338621	Global Alliance for T. B. Drug Development. 2017. WHO ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03338621	Population
117	NCT03384641	Janssen Research and Development L. L.C. 2017. WHO ICTRP: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Multibacillary Leprosy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384641	Population
118	NCT03474198	University College - London. 2018. WHO ICTRP: Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474198	Population
119	NCT03678688	Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization Inc. 2018. WHO ICTRP: 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03678688	Population
120	NCT03800550	Janssen Research and Development L. L. C. 2019. WHO ICTRP: A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Bedaquiline and Clarithromycin in Healthy Adult Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03800550	Population
121	NCT03828201	Boston University. 2019. WHO ICTRP: Prospective, Randomized, Partially Blinded, Phase 2 Study of the Efficacy and	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Tolerability of Bedaquiline, Delamanid, Levofloxacin, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Patients With MDR-TB. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828201	
122	NCT03896685	Médecins Sans Frontières -France. 2019. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multi-drug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896685	Population
123	NCT03942354	Medecins Sans Frontieres - Netherlands. 2019. WHO ICTRP: Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03942354	Population
124	NCT03959566	Michael Hoelscher. 2019. WHO ICTRP: 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, Uncomplicated, Smear-Positive, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959566	Population
125	NCT04062201	Wits Health Consortium Ltd. 2019. WHO ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062201	Population
126	NCT04081077	Medecins Sans Frontieres - Netherlands. 2019. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Sub-study for TB-PRACTECAL Clinical Trial (PRACTECAL-PKPD). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04081077	Population
127	NCT04087759	Janssen, Research and Development L.L. C. 2019. WHO ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04087759	Population
128	NCT04207112	Medecins Sans Frontieres - Netherlands. 2019. WHO ICTRP: Economic Evaluation of New MDR TB Regimens (PRACTECAL EE). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04207112	Population
129	NCT04310930	The University of Queensland. 2020. WHO ICTRP: Finding the Optimal Regimen for Mycobacterium Abscessus Treatment (FORMaT). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04310930	Population
130	NCT04545788	Beijing Chest Hospital. 2020. WHO ICTRP: A Randomized, Controlled, Multi-center Clinical Trial of Short Course Treatment for Newly Diagnosed Rifampicin Resistant Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545788	Population
131	NCT04550832	LegoChem Biosciences Inc. 2020. WHO ICTRP: 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	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Adult Subjects With Newly Diagnosed, Uncomplicated, Smear-Positive, Drug-sensitive Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04550832	
132	NCT04608955	Shanghai Jiatan Pharmatech Co Ltd. 2020. WHO ICTRP: 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04608955	Population
133	NCT04629378	Task Applied Science. 2020. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial to Evaluate the Early Bactericidal Activity and Safety of Mero-penem With Amoxicillin/Clavulanate Plus Either Pyrazinamide or Bedaquiline in Adults With Newly Diagnosed Rifampicin-susceptible Pulmonary Tuberculosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04629378	Population
134	NCT04630145	Janssen Pharmaceutical K. K. 2020. WHO ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04630145	Population
135	NCT04717908	Huashan Hospital. 2021. WHO ICTRP: Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T) (TB-TRUST)-PLUS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04717908	Population
136	NL6867 (NTR7045)	University Medical Center Groningen. 2018. WHO ICTRP: Pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients using bedaquiline for tuberculosis; A single dose, open-label, prospective pilot study. https://trialregister.nl/trial/6867	Population
137	PACTR2 01908619497716	Wits Health Consortium Ltd. 2019. WHO ICTRP: 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). https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=8291	Population
138	PER-010-08	Tibotec and BVBA. 2008. WHO ICTRP: A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Subjects With Newly Diagnosed Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=010-08	Population
139	PER-016-16	Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de America. 2016. WHO ICTRP: A TRIAL OF THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF BEDAQUILINE AND DELAMANID, ALONE AND IN COMBINATION, AMONG PARTICIPANTS TAKING MULTIDRUG TREATMENT FOR DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS.	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=016-16	
140	PER-020-20	Medicos Sin Fronteras - Francia. 2020. WHO ICTRP: EVALUATING NEWLY APPROVED DRUGS IN COMBINATION REGIMENS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TB WITH FLUOROQUINOLONE RESISTANCE (Q). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=020-20	Population
141	PER-038-16	Medicos Sin Fronteras - Francia. 2017. WHO ICTRP: Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB). https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=038-16	Population
142	PER-128-09	Janssen Infectious Diseases - Diagnostics and BVBA. 2010. WHO ICTRP: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=128-09	Population

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums in der Referenz

ClinicalTrials.gov: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Date on which this record was first entered in the EudraCT database

WHO International Clinical Trials Registry: Last refreshed on

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C211

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von TMC207 als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der pulmonalen multiresistenten Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren, die eine bestätigte oder wahrscheinliche MDR-TB haben.</p> <p>Primäres Ziel dieser einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II-Studie ist die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und anti-mykobakteriellen Wirksamkeit von Bedaquilin zu Woche 24 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis < 18 Jahren mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher pulmonaler MDR-TB.</p> <p>Dieser Bericht enthält die Ergebnisse der Interims-Analyse zu Woche 24 für die Kohorte 2, die Patienten im Alter von ≥ 5 bis < 12 Jahren einschließt.</p>
2	Hintergrund / Rationale	Die Ausbreitung der MDR-TB ist für Kinder in Ländern mit einer signifikanten Übertragung von MDR-TB ein zunehmendes Problem.
Methoden		
3a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien (für alle Kohorten):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Männliche oder weibliche Patienten, 0 Monate bis < 18 Jahre. Säuglinge müssen mindestens die 37. Schwangerschaftswoche erreicht haben. Das Gewicht musste bei Studienbeginn 4 kg überschreiten und, basierend auf den Standard der Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>, WHO) und dem altersgerechten Body Mass Index (BMI), innerhalb des 5. und 95. Perzentils für das Patientenalter liegen. Heterosexuelle Mädchen können teilnehmen, sofern sie nicht im gebärfähigen Alter sind oder effektive Verhütungsmaßnahmen verwenden und gewillt sind, diese Maßnahmen während der MDR-TB Behandlung und 6 Monate nach Beendigung der Bedaquilin-Therapie weiter zu praktizieren. Sexuell aktive Jungen müssen während der MDR-TB Behandlung sowie 3 Monate nach Beendigung der Bedaquilin-Therapie mindestens ein Kondom benutzen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Röntgenbild, konsistent mit der intrathorakalen Tuberkulose (TB)-Erkrankung und eine bestätigte oder wahrscheinliche pulmonale MDR-TB, inklusive prä-extensiver resistenter Tuberkulose (engl. <i>Pre-extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>, pre-XDR-TB) und extensiver resistenter Tuberkulose (engl. <i>Extensively Drug Resistant Tuberculosis</i>, XDR-TB), basierend auf der Definition der pädiatrischen pulmonalen TB im Einklang mit dem internationalen Konsens und dem lokalen Behandlungsstandard.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Bestätigte MDR-TB: Klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder fehlendes Wachstum, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie, etc.) zusammen mit dem Nachweis von <i>M. tuberculosis</i> (kulturelle oder molekulare Probe), erhoben bis zu 6 Monate vor Screening mit einem genotypischen Testverfahren (z. B. <i>GeneXpert</i>) oder phänotypischer Resistenz mindestens gegenüber Rifampicin (RMP). b. Wahrscheinliche MDR-TB: Klinische Evidenz der TB (mindestens eines der folgenden Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust oder fehlendes Wachstum, anhaltendes, unerklärbares Fieber, anhaltende, unerklärbare Lethargie, oder reduzierte Munterkeit etc.) und immunologische Evidenz einer TB (z. B. positiver Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) Test bei Screening, falls kein positiver IGRA Test bis zu zwei Monate vor dem Screening vorlag) und dokumentierte Exposition zu einem Originalfall mit einer MDR-TB (basierend auf einem standardisierten Fragebogen). <p>6. Beginn einer MDR-TB Therapie zur Baseline oder Beginn einer MDR-TB Therapie innerhalb der letzten 8 Wochen vor Baseline. Einverständnis zur Änderung des Regimes dahingehend, dass Bedaquilin eingesetzt werden kann.</p> <p>7. Dauerhaftes Absetzen von RMP mindestens 7 Tage vor der Baseline Visite.</p> <p>8. Verzicht auf Alkohol während der Behandlung mit Bedaquilin.</p> <p>9. Zustimmung zu einem Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV), sofern nicht innerhalb eines Monats vor Screening ein HIV-Test durchgeführt wurde und ein Dokument zu Bestätigung der Negativität vorgelegt werden konnte. Falls der Patient jünger als 6 Monate alt war, musste die Mutter auch einen HIV-Test durchführen.</p> <p>10. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung zur Bestätigung, dass Zweck und Ablauf der Studie verstanden wurden und die Bereitschaft besteht, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>11. Patienten müssen bereit sein die Protokollanforderungen der Studie zu erfüllen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lebenserwartung unter 6 Monaten. 2. Patienten mit einer anderen schweren Begleiterkrankung oder sich rasch verschlechterndem Gesundheitszustand (einschließlich Immunschwäche), wodurch die korrekte Teilnahme an der Studie nicht möglich ist und die Durchführung des Protokolls und die Interpretation der Studienergebnisse erschwert würde, oder die den Patienten zu einem ungeeigneten Kandidaten für eine klinische Studie macht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Schwangere oder stillende Mädchen oder solche, die während oder 6 Monate nach Einnahme von Bedaquilin schwanger werden möchten. 4. Positiver HIV-Test des Patienten (oder der Mutter, falls der Patient jünger als 6 Monate war) zu Beginn oder ein Monat vor Screening. 5. Patienten mit komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestationen der TB, einschließlich TB-Meningitis. Adenopathie oder Adenitis sind keine Ausschlusskriterien. 6. Patienten mit erheblichen Herzrhythmusstörungen, die Medikamente erfordern. 7. Patienten mit den folgenden Elektrokardiogramm (EKG)-Auffälligkeiten beim Screening: <ol style="list-style-type: none"> a. Eine deutliche Verlängerung des QT/QTc Intervalls, z. B. Bestätigung des nach Fridericia korrigierten QT-Intervalls (QTcF) Intervall > 460 ms. b. Pathologische Q-Wellen (definiert als > 40 ms oder Tiefe > 0,4 bis 0,5 mV). c. Nachweis von ventrikulärer Vor-Exzitation. d. Hinweise auf vollständigen oder unvollständigen Linkschenkelblock oder Rechtsschenkelblock im EKG. e. Nachweis eines atrioventrikulären (AV) Blocks zweiten oder dritten Grades. f. Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS-Dauer > 120 ms. g. Bradykardie definiert als eine Herzfrequenz, die ungewöhnlich niedrig für die Altersgruppe ist: <ol style="list-style-type: none"> i. < 90 Schläge pro Minute (engl. <i>beats per minute</i>, bpm) für Neugeborene < 3 Monate; ii. < 80 bpm von 3 bis 6 Monate; iii. < 70 bpm von 6 Monaten bis zu einem 1 Jahr; iv. < 60 bpm von 1 bis 3 Jahre; v. < 50 bpm von 3 bis 18 Jahre. 8. Eine oder mehr der folgenden Toxizitäten zum Zeitpunkt des Screenings definiert gemäß der Toxizitätstabelle für Erwachsene der <i>Division of Microbiology and Infectious Diseases</i> (DMID): <ol style="list-style-type: none"> a. Niedriger Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Wert \geq Grad 2 (korrigiert um Albumin). b. Bilirubin > 1,5x der oberen Normgrenze (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) oder ein \geq Common Terminology Criteria for Adverse Events (DMID)-Grad 3 bei einem der anderen vom Protokoll geforderten Labortests zur Zeit des Screenings oder 30 Tage vor Baseline. c. Alanin-Aminotransferase (ALT)- und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Level \geq 3,0x der ULN (DMID-Grad 3) bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings. d. Patienten mit erhöhtem ALT- und/oder AST-Level (bei der ersten Evaluation im Rahmen des Screenings) (> 1,5x ULN und < 3,0x ULN) könnten geeignet sein. Die Feststellung der Eignung basiert auf dem zweiten Screening von ALT/AST. <ol style="list-style-type: none"> i. Wenn die zweite Bestimmung von ALT und/oder AST einen Anstieg von < 30 % im Vergleich zum ersten Wert zeigte, konnte der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient eingeschlossen werden und die Bedaquilin Behandlung starten.</p> <p>ii. Wenn die zweite Bestimmung von ALT und/oder AST einen Anstieg von $\geq 30\%$ im Vergleich zum ersten Wert zeigte, wurde der Patient nicht eingeschlossen.</p> <p>9. Patienten, mit einem gegenwärtigen oder früheren Alkohol- oder Drogenkonsum, der nach Einschätzung der Prüfarzte die Sicherheit oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinflussen kann.</p> <p>10. Patienten, mit einem positiven Urintest auf Amphetamine, Benzodiazepine, Kokain, Cannabinoide, Opium.</p> <p>11. Patienten, mit einer bekannten oder vermuteten Überempfindlichkeit oder schwerwiegenden unerwünschten Reaktion auf die Studienmedikation Bedaquilin.</p> <p>12. Patienten, die bis zu 8 Wochen vor Studienstart in einer anderen klinischen Studie behandelt wurden.</p> <p>13. Patienten, die zuvor, im Rahmen einer klinischen Studie, eine Behandlung mit der Studienmedikation Bedaquilin erhalten haben.</p> <p>14. Einnahme einer unerlaubten Begleittherapie.</p> <p>15. Arbeitnehmer bei einem Prüf- oder einem Studienzentrum.</p> <p>16. Patienten, die basierend auf der Bewertung ihrer pulmonalen Erkrankung einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung der TB innerhalb der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin benötigen.</p> <p>17. Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² nach der Schwartz Formel zum Screening.</p> <p>18. Hämaturie (d. h., mehr als 4 Red Blood Cells per High Power Field [RBCs/HPF]) zum Screening oder innerhalb von 30 Tagen vor Baseline.</p>
3b	Methoden der Rekrutierung	NV
3c	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	Russland, Südafrika, Philippinen
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kohorte 2 (Patienten im Alter von ≥ 5 bis < 12 Jahren):</p> <p>Bedaquilin</p> <p>Woche 1 und 2: 10 Tabletten (10 x 20 mg = 200 mg) oral, einmal täglich</p> <p>Woche 3 bis 24: 5 Tabletten (5 x 20 mg = 100 mg) oral, dreimal pro Woche</p> <p>Die Sockeltherapie wurde zur Baseline in Übereinstimmung mit der WHO Richtlinie, den nationalen Versorgungsleitlinien und der medizinischen Praxis des Studienzentrums spezifiziert.</p> <p>Die meistverwendeten antibakteriellen TB-Medikamente in der Sockeltherapie umfassen Levofloxacin (LFX), Pyrazinamid, Kanamycin. Am seltensten wurden die Medikamente Amikacin, Cycloserin, Clofazimin und Capreomycin verwendet. Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlung mit Bedaquilin erfolgt die Fortsetzung der Sockeltherapie (engl. <i>Background Regime</i>, BR) für mindestens 52 Wochen nach der Kultur Konversion.</p> <p>Für Patienten, die eine unkomplizierte MDR-TB haben, kann, wie von der</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>WHO empfohlen, eine verkürzte Sockeltherapie von 36 bis 44 Wochen in Betracht gezogen werden. Basierend auf den nationalen Behandlungsstandards konnte dies Patienten mit einer wahrscheinlichen MDR-TB beinhalten. Um das Risiko einer QT-Verlängerung zu reduzieren, muss LFX anstelle von Moxifloxacin (MFX) eingesetzt werden.</p> <p>In dieser Studie besteht das verkürzte Behandlungsregimen (36 bis 44 Wochen) aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einer 16-wöchigen Initialphase mit LFX, Kanamycin (KM), Prothionamid (PTO), Clofazimin (CFZ), Hochdosis-Isoniazid (engl. <i>Isoniazid Highdose</i>, INH), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB), die auf 24 Wochen ausgedehnt werden konnte, sofern keine Kulturkonversion im Auswurf festgestellt wurde. • Einer 20-wöchigen Kontinuitätsphase bestehend aus LFX, CFZ, PZA und EMB. <p>Zum Zeitpunkt des Cut-Off-Datum (10. Januar 2019) hat kein Patient der Kohorte 2 das verkürzte Behandlungsregime erhalten.</p>
5	Zielsetzung	Ziel ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten. Zusätzlich wird die PK von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten evaluiert sowie eine Dosisempfehlung für jede Kohorte untersucht.
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten. • Evaluierung der PK von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlung in den einzelnen Kohorten sowie die Findung einer Dosisempfehlung für jede Kohorte. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Behandlungsergebnis, inklusive der mykobakteriellen Aktivität von Bedaquilin bei bestätigter oder wahrscheinlicher pulmonaler multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) während einer 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte • Bewertung der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (PK/PD)-Zusammenhänge in Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit von Bedaquilin während einer 24-wöchigen Behandlungsphase in jeder Alterskohorte • Bewertung der Adhärenz und des Geschmacks der Tablettenformulierung der Erwachsenen sowie der 20-mg Tablette mit Bruchkerbe • Bewertung der Langzeit-Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bedaquilin in Kombination mit einer Sockeltherapie (BR) bestehend aus MDR-TB-Medikamenten bei bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB über 120 Wochen nach Baseline (inkl. der Überlebensbeobachtung bei Studienabbrechern)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Power Analyse basierend auf einem Populationspharmakokinetik (PopPK) - Modell ergab, dass mindestens 12 Probanden in jeder Kohorte benötigt werden, um eine 93%-ige Wahrscheinlichkeit zu erreichen, dass sich ≥ 80 % der beobachteten Expositionen innerhalb der Referenz-Expositionsränge der Erwachsenen befinden. Sofern die Fallzahlen auswertbarer Patienten in Hinblick auf die Pharmakokinetik unter 12 zu Woche 12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fallen, müssen ggf. weitere Patienten in jeder Kohorte eingeschlossen werden.</p> <p>Für die Sicherheitsanalysen gelten folgende Annahmen zu den Fallzahlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei 5 % liegt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, mind. ein UE in einer einzelnen Kohorte (N = 15) zu beobachten, bei 54 %, und die Wahrscheinlichkeit, mind. 1 Ereignis über alle 4 Kohorten zu beobachten (N = 60), liegt bei 95 %. Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei 10 % liegt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, mind. ein UE in einer einzelnen Kohorte (N = 15) zu beobachten, bei 79 %, und die Wahrscheinlichkeit, mind. 1 Ereignis über alle 4 Kohorten zu beobachten (N = 60), liegt bei 99,8 %. <p>Wenn 12 Patienten die Woche 12 erreicht haben, variiert die Anzahl aller in die Kohorte eingeschlossenen Patienten zwischen 12 und 15. Aufgrund dessen werden für die Sicherheitsauswertungen ebenfalls die Wahrscheinlichkeiten für N = 12 berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein UE bei 5 % liegt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, mind. ein UE in einer einzelnen Kohorte (N = 12) zu beobachten, bei 46,0 % bzw. bei 71,8 %, wenn die Wahrscheinlichkeit 10 % beträgt. <p>ITT-Population Die Intention to treat (ITT)-Population ist definiert als diejenigen Personen, die mindestens eine Gabe von Bedaquilin erhalten haben.</p> <p>mITT Population Die modifizierte ITT-Population (mITT) schließt Patienten ohne wahrscheinliche oder bestätigte MDR-TB aus.</p> <p>15 Patienten erfüllen die Kriterien der ITT-Population. 13 der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Kriterien der mITT-Population.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interims-Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer der Kohorte 2 ihre 24-Wochen Behandlung beendet haben oder die Studie frühzeitig abgebrochen haben.
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war einarmig angelegt, daher offen, und weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit	<p>Analytische Methode</p> <p>ITT und mITT-Population</p> <p>15 Patienten erfüllen die Kriterien der ITT-Population. 13 der eingeschlossenen Patienten erfüllen die Kriterien der mITT-Population. .</p>
11	Statistische Methoden	Analysen wurden sowohl in der ITT- als auch der mITT-Population durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen wurden auf Grundlage der ITT Popula-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tion ausgewertet. Wirksamkeits- und Mikrobiologie-Analysen wurden primär für die mITT-Population ausgewertet.</p> <p>Es gab keine statistischen Hypothesen, da es sich hier um eine einarmige Studie handelt. Es wurden deskriptive Statistik, Frequenztabellen, pharmakokinetische Modellierung sowie Kaplan-Meier durchgeführt.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Erregerfreiheit im Auswurf wurde tabellarisch erfasst und für die Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss	S. Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie C211, Kohorte 2
13	Aufnahme / Rekrutierung (oder: Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung)	<p>Die Studie wurde zwischen 04. Mai 2016 und dem <i>Cut-Off</i>-Datum 10. Januar 2019 durchgeführt. Der erste Patient für Kohorte 2 wurde am 18. Oktober 2016 gescreent. Die Rekrutierung der Kohorte 3 ist laufend. Kohorte 4 rekrutiert derzeit noch nicht.</p> <p>Die Nachbeobachtungsphase betrug 120 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation Bedaquilin.</p>
<p>a: nach TREND 2004. NV: Nicht verfügbar</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND 2004 dar.

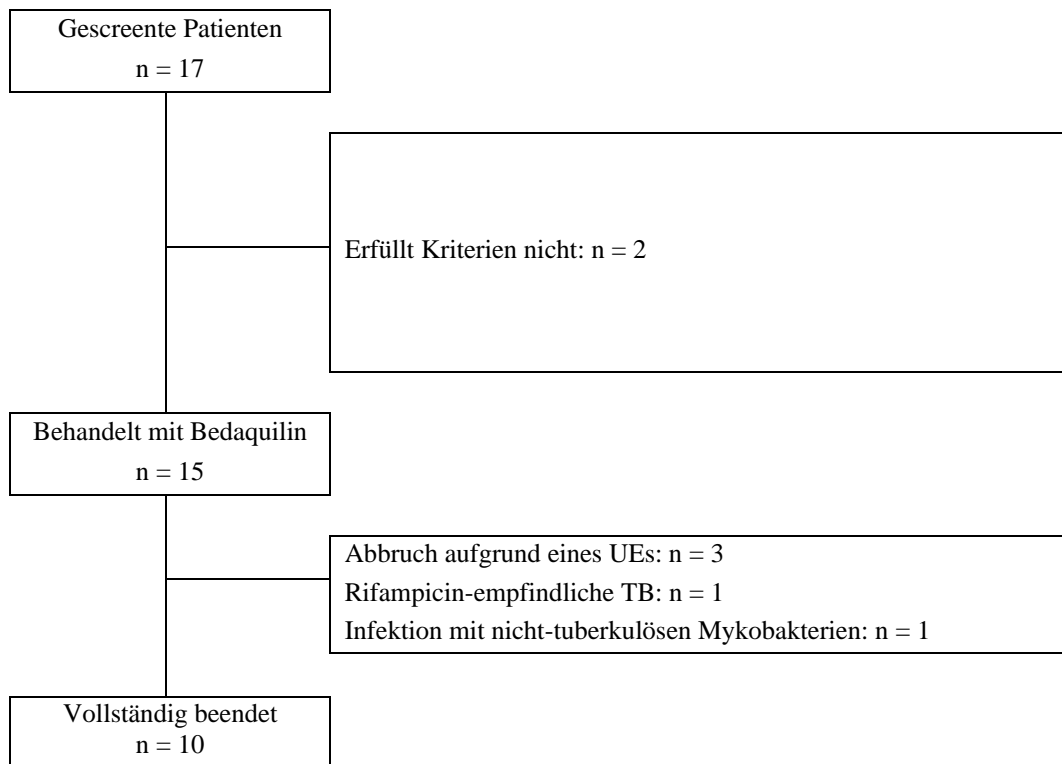
ITT-Population Kohorte 2:

Abbildung 4-7: Patientenfluss in der Studie C211, Kohorte 2

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. Quellspezifische 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C211

Studie: C211

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (23)	
Interim SAP C211 (12)	
CSR C211 (5)	

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:

Die Studie C211 ist einarmig.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Zu diesem Verzerrungsaspekt können daher keine Aussagen getroffen werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

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:

Die Studie C211 ist einarmig. Zu diesem Verzerrungsaspekt können daher keine Aussagen getroffen werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist nicht randomisiert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird objektiv und eindeutig erhoben.

Endpunkt: Abklingen der klinischen TB-Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen subjektiv erhobenen und zu bewertenden Endpunkt, bei dem aufgrund der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wird.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Bestätigte Erregerfreiheit im Auswurf**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Vergleichsarm ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Erregerstatus im Labor ist standardisiert und unterliegt keiner Interpretation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Zeit bis zur bestätigten Erregerfreiheit im Auswurf**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung des Erregerstatus im Labor ist standardisiert und unterliegt keiner Interpretation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Vorteilhaftes Behandlungsergebnis**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der zum Teil aus subjektiv erhobenen und zu bewertenden Komponenten besteht. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie C211 ist einarmig. Ohne Randomisierung ergibt sich auch keine zwingende Rationale für eine Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird zum Teil subjektiv erhoben, bei dem aufgrund der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wird.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutischen bedeutsamem Zusatznutzen

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
