

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Bedaquilin**

**Nutzenbewertung nach Fristablauf**

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	13
2.2.1 Studie C208.....	13
2.2.2 Studie STREAM (ergänzend dargestellt).....	18
2.3 Endpunkte .....	25
2.3.1 Mortalität.....	25
2.3.2 Morbidität.....	26
2.3.3 Lebensqualität .....	30
2.3.4 Sicherheit .....	31
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	33
2.4 Statistische Methoden.....	34
2.4.1 Studie C208 Stage 2.....	34
2.4.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	35
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	36
2.5.1 Studie C208 Stage 2.....	36
2.5.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	37
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	39
3.1.1 Studie C208 Stage 2.....	39
3.1.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	43
3.2 Mortalität .....	46
3.2.1 Studie C208 Stage 2.....	46
3.2.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	47
3.3 Morbidität .....	48
3.3.1 Studie C208 Stage 2.....	48
3.3.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	48
3.4 Lebensqualität.....	48
3.5 Sicherheit .....	49
3.5.1 Studie C208 Stage 2.....	49
3.5.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	53

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	58
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin .....	58
4.2	Design und Methodik der Studien .....	58
4.2.1	Studie C208.....	58
4.2.2	Studie STREAM (ergänzend dargestellt).....	60
4.3	Mortalität .....	62
4.4	Morbidität .....	62
4.5	Lebensqualität.....	62
4.6	Sicherheit .....	62
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	65
	Referenzen .....	67
	Anhang .....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfohlene Dosierung von Bedaquilin für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche .....	9
Tabelle 2:	Übersicht über die Studienbasis .....	10
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie C208 .....	13
Tabelle 4:	Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen am globalen Protokoll der Studie C208 .....	15
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention in Studie C208 Stage 2 .....	16
Tabelle 6:	Charakterisierung der Studie STREAM (ergänzend dargestellt) .....	18
Tabelle 7:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) .....	21
Tabelle 8:	Charakterisierung der Intervention in Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) .....	23
Tabelle 9:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien C208 Stage 2 und STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) .....	25
Tabelle 10:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und im Anhang dargestellten Endpunkte in der Studie C208 Stage 2 .....	33
Tabelle 11:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und im Anhang dargestellten Endpunkte in der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) .....	33
Tabelle 12:	Verzerrungspotential der Studie C208 Stage 2 .....	36
Tabelle 13:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C208 Stage 2 .....	36
Tabelle 14:	Verzerrungspotential der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) .....	37
Tabelle 15:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) .....	37
Tabelle 16:	Allgemeine Angaben; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	39
Tabelle 17:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	40
Tabelle 18:	Sockeltherapie während der gesamten Behandlungsphase; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	42
Tabelle 19:	Allgemeine Angaben; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population .....	43
Tabelle 20:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population .....	43
Tabelle 21:	Arzneimittel der Therapieregime während der Behandlungsphase; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population .....	45
Tabelle 22:	Ergebnisse „Gesamt mortalität“; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	46
Tabelle 23:	Ergebnisse „Gesamt mortalität“ zu Woche 132, Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population .....	47
Tabelle 24:	Ergebnisse „Heilung“ zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	48

Tabelle 25: Ergebnisse „Heilung“ zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population.....	48
Tabelle 26: Zusammenfassung der UE; Studie C208 Stage 2, ITT-Population.....	49
Tabelle 27: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population.....	50
Tabelle 28: Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 120 <sup>1</sup> ); Studie C208 Stage 2, ITT-Population.....	51
Tabelle 29: UE von besonderem Interesse zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population.....	52
Tabelle 30: Zusammenfassung der UE zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population.....	53
Tabelle 31: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population.....	54
Tabelle 32: Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population.....	56
Tabelle 33: UE von besonderem Interesse zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population.....	57
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C208 Stage 2 .....	65
Tabelle 35: Verzerrungspotential der nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte; Studien C208 Stage 2 und STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt).....	70
Tabelle 36: Ergebnisse „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	71
Tabelle 37: Ergebnisse „Rückfälle“ zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population .....	71
Tabelle 38: Ergebnisse „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ zu Woche 76; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population .....	72

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Veränderungen im Studiendesign der Studie STREAM Stage 2 .....	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie C208 Stage 2, ITT-Population ...	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population .....	47

## Abkürzungsverzeichnis

AFB	Säurefeste Bazillen (Acid-fast Bacillus)
AM	Amikacin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDQ	Bedaquilin
BR	Socketherapie (Background Regime)
EMA	European Medicines Agency
EMB	Ethambutol
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INH	Isoniazid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kanamycin
LFX	Levofloxacin
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (Multidrug-resistant Tuberculosis)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFX	Moxifloxacin
MGIT	Standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (Mycobacteria Growth Indicator Tube)
N	Anzahl
PTO	Prothionamid
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZA	Pyrazinamid
RMP	Rifampicin
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XDR-TB	Extrem arzneimittelresistente Tuberkulose (Extensively Drug-resistant Tuberculosis)

## Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Bedaquilin in seiner Sitzung am 24. Oktober 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Juli 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. November 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Fragestellung

Bedaquilin (Sirturo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [20]:

Bedaquilin wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) sowie Kindern und Jugendlichen ist in Tabelle 1 aufgeführt. Laut Fachinformation beträgt die gesamte Behandlungsdauer 24 Wochen. Wenn die Behandlung für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden [20].

*Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von Bedaquilin für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche [20]*

Population	Dosierungsempfehlung	
	Woche 1 bis 2	Woche 3 bis 24 <sup>1)</sup>
<b>Erwachsene (≥ 18 Jahre)</b>	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche
<b>Kinder und Jugendliche</b>		
≥ 15 kg bis < 20 kg	160 mg oral einmal täglich	80 mg oral dreimal pro Woche
≥ 20 kg bis < 30 kg	200 mg oral einmal täglich	100 mg oral dreimal pro Woche
≥ 30 kg	400 mg oral einmal täglich	200 mg oral dreimal pro Woche

<sup>1)</sup> Es müssen mindestens 48 Stunden zwischen den Dosen liegen.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
TMC207-C208 <sup>1)</sup> (Stage 2)	Ja	Ja	Ja	-
STREAM (Stage 2)	Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>	Ergänzend <sup>3)</sup>	-
TB-PRACTECAL	Ja <sup>4)</sup>	Ergänzend <sup>5)</sup>	Nein	Unzureichende Informationsgrundlage: Kein Studienbericht, Studienprotokoll und SAP verfügbar, Ergebnisse liegen nur als Publikation vor.
NEXT	Ja <sup>4)</sup>	Ergänzend <sup>5)</sup>	Nein	Unzureichende Informationsgrundlage: Kein Studienbericht, Studienprotokoll und SAP verfügbar, Ergebnisse liegen nur als Publikation vor.
DELIBERATE	Ja <sup>4)</sup>	Ergänzend <sup>5)</sup>	Nein	Unzureichende Informationsgrundlage: Kein Studienbericht verfügbar, Ergebnisse liegen nur als Publikation vor.

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [5].

<sup>2)</sup> Der pU zieht die Studie STREAM Stage 2 aufgrund der nicht FI-konformen Behandlungsdauer von 40 Wochen nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran, aber bewertet die Studie STREAM Stage 2 für die abschließende Auswertung der Mortalität als valide und aussagekräftig und stellt die Ergebnisse für den Vergleich Studienarm C vs. Studienarm B dar.

<sup>3)</sup> Aufgrund der Befristungsaufgabe, vergleichende Daten der Studie STREAM Stage 2 vorzulegen, wird die Studie STREAM Stage 2 ergänzend dargestellt, da die 40 Wochen Studienbehandlung von der in der FI empfohlenen Behandlungsdauer von Bedaquilin von 24 Wochen abweicht. Sofern die Behandlung für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapie-dauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden [20]. Jedoch wird die Behandlungsdauer von 40 Wochen in der Studie STREAM Stage 2 weder im Studienbericht noch durch den pU entsprechend begründet.

<sup>4)</sup> Nur als Publikation eingereicht, da anderer Sponsor.

<sup>5)</sup> Der pU zieht die Studie auf Basis einer Publikation als supportive Evidenz heran, nicht aber für die Ableitung des Zusatznutzens.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Geltungsdauer des Beschlusses zu Bedaquilin bis zum 30. Juni 2021 befristet und in einem weiteren Beschluss die Geltungsdauer der Befristung auf den 31. Juli 2023 geändert [7]. Die ursprüngliche Befristung fand ihren Grund darin, dass es sich bei der Zulassung von Bedaquilin um eine bedingte Zulassung handelt und der pU von der European Medicines Agency (EMA) verpflichtet wurde, weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Sirturo® vorzulegen. Auflagen der Befristung waren die Einreichung der bis zum Fristablauf verfügbaren Datenschnitte der vergleichenden Studie STREAM (Stage 2), um insbesondere die in Bezug auf die Mortalität im Beschluss aus 2019 adressierten Unsicherheiten zu bedienen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Studie STREAM (Stage 2) ergänzend dargestellt. Es wird nur der Vergleich Studienarm C vs. Studienarm B der Studie STREAM Stage 2 berücksichtigt. Studienarm D wird aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer nicht herangezogen (siehe auch Tabelle 6 und Abbildung 1). Die kürzere Behandlungsdauer mit 28 Wochen, einschließlich der intensiven Phase mit 8 Wochen, in Studienarm D unterscheidet sich deutlich von der 40-wöchigen Behandlungsdauer einschließlich der 16-wöchigen intensiven Phase in Studienarm B, sodass ein Vergleich dieser Studienarme als nicht adäquat angesehen wird. Studienarm A wird nicht berücksichtigt, da der Vergleich von Studienarm A (lokal verwendetes WHO-Regime) gegen Studienarm B (Kontrollregime) Bestandteil der Studie STREAM Stage 1 ist, die nicht relevant für die Nutzenbewertung ist. Das Therapieregime von Studienarm A enthält kein Bedaquilin. Zudem wurde die Randomisierung zum Langzeitregime (Studienarm A) gestoppt, nachdem die teilnehmenden Länder standardisierte, kürzere Behandlungsschemata auf Grundlage der Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016 eingeführt hatten.

Die Studienarme B und C sind mit 40 Wochen Behandlungsdauer, einschließlich 16-wöchiger intensiver Phase, vergleichbar. Es ist nicht beschrieben, warum eine Behandlung über die Fachinformation (FI)-konforme Behandlungsdauer von 24 Wochen hinaus erfolgte. Die Therapieregime der beiden Studienarme unterscheiden sich folgendermaßen: In Studienarm B wird in der intensiven Phase der Behandlungsphase zusätzlich Kanamycin oder ab Protokollversion 8.0 Amikacin (je nach nationalem Tuberkulose-Programm) verabreicht. Zudem wurde in Studienarm B Moxifloxacin und ab Protokollversion 8.0 Levofloxacin verabreicht, während in Studienarm C nur Levofloxacin verabreicht wurde. Somit ist die Vergleichstherapie über die Studiendauer uneinheitlich und es ist unklar, gegenüber welchem Behandlungsregime die Wirksamkeit und Sicherheit gemessen wird, insbesondere da man bei den Wirkstoffen von teilweise deutlich unterschiedlichen Sicherheitsprofilen ausgehen kann.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie (TMC207-C208 Stage 2) entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen basiert.

### **Zur Nutzenbewertung für Bedaquilin herangezogene Unterlagen**

- Dossier des pU zu Bedaquilin [11]
- Studienbericht inkl. Addendum, Zusatzanalysen, Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie TMC207-C208 [13,14,15,16,18]
- Studienbericht, Zusatzanalysen, Studienprotokoll und SAP der Studie STREAM [8,9,10,12,17]
- Publikationen zu Bedaquilin:  
Esmail et al. (2022) [4], Dooley et al. (2021) [3], Nyang'wa et al. (2022) [22]
- Vorherige Nutzenbewertung zu Bedaquilin [6]
- Schriftliche Stellungnahme des pU zu Bedaquilin vom 06.05.2019 [19]

### **Untersuchungen zur Resistenzsituation**

Nach Kapitel 5 § 5 Absatz 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden.

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie TMC207-C208 wurden Untersuchungen zur Resistenz des Erregers *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber den in der Studie eingesetzten Arzneimitteln der Sockeltherapie (BR) und Bedaquilin zum Screening sowie zu Woche 8, 24 und 72 in einem zentralen mikrobiologischen Labor durchgeführt. Zudem wurden Daten zur Resistenzentwicklung während der Behandlung in der Studie erhoben, wenn die Studienteilnehmenden nicht auf die Behandlung der Tuberkulose ansprachen (d. h. keine Sputumkulturkonversion erreichten), bei einem Rückfall oder einer Reinfektion/Neuinfektion. In diesen Fällen sollte eine Genotypisierung anhand der Isolate aus den Sputumproben durchgeführt werden. In der ergänzend

dargestellten Studie STREAM Stage 2 wurden Untersuchungen zur Resistenz des Erregers *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber Bedaquilin und den anderen in der Studie eingesetzten Arzneimitteln zum Screening in einem zentralen mikrobiologischen Labor durchgeführt. In beiden Studien wurden die Ergebnisse quantitativ als minimale Hemmkonzentration (MIC) oder qualitativ als sensitiv/ resistent bei einer definierten kritischen Konzentration bestimmt.

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Bedaquilin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie TMC207-C208 (nachfolgend C208 bezeichnet). Die Studie STREAM Stage 2 wird ergänzend dargestellt. Für die Nutzenbewertung wird von der Studie STREAM Stage 2 lediglich die „MDR-TB-Population“ herangezogen, die gemäß der Zulassung zugeschnitten wurde (Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid).

### 2.2.1 Studie C208

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie C208

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Studie C208</b></p> <p>Die Studie C208 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte und multi-zentrische Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie (BR)) bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit MDR-TB mit positivem Sputumabstrich evaluiert wurde. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach I) Studienzentren und II) Kavernen in der Lunge<sup>1)</sup>. Studienteilnehmende wurden auf die Behandlungsarme Bedaquilin/BR bzw. Placebo/BR zugeteilt.</p> <p>Die Studie besteht aus 2 Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage 1: 8-wöchige Behandlungsdauer mit der Studienmedikation.</li> <li>• Stage 2: 24-wöchige Behandlungsdauer mit der Studienmedikation.</li> </ul> <p>Der erste Teil der Studie (Stage 1) entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin – gemäß FI beträgt die Behandlungsdauer 24 Wochen –, sodass im Folgenden nur der zweite Teil der Studie – C208 Stage 2 (nachfolgend in der Nutzenbewertung so benannt) – beschrieben und für die Nutzenbewertung als relevant bewertet wurde.</p> <p>Stage 2 umfasst folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screeningphase: 1 Woche</li> <li>• Behandlungsphase: 24 Wochen</li> <li>• Nachbeobachtungsphase: 96 Wochen</li> </ul> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> und <math>\leq 65</math> Jahre.</li> <li>• Personen mit neu diagnostizierter, Sputumabstrich-positiver MDR-TB<sup>2)</sup> mit bestätigter In-vitro-Resistenz<sup>3)</sup> gegenüber mindestens RMP und INH.</li> <li>• Positiv in Bezug auf AFB im direkten Abstrich des abgehusteten Sputums (<math>\geq 1+</math> Ausstrich positiv) – positiv für AFB bei direkter Abstrich-Untersuchung von expektorierten Sputumproben (<math>\geq 1+</math>).</li> <li>• Personen, die mindestens 10 ml Auswurf pro Nacht produzieren.</li> <li>• Absetzen aller TB-Medikamente, um eine 7-tägige Auswaschung vor den Baseline-Untersuchungen zu ermöglichen.</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien für die Aufnahme in den Rollover-Arm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgeschlossene 24-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode in der Studie C208 Stage 2.</li> <li>• Vorliegen von mindestens 2 positiven Sputumkultur-Proben zu den Zeitpunkten Woche 24 und 28. Der Besuch für die Aufnahme in den Rollover-Arm ist in Woche 36.</li> <li>• Die Aufnahme in den Rollover-Arm erfolgt spätestens in Woche 48.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit einer MDR-TB-Vortherapie<sup>4)</sup>.</li> <li>• Personen mit einer signifikanten, Medikamente erfordernden Arrhythmie.</li> <li>• HIV-infizierte<sup>5)</sup> Personen.</li> <li>• Vorliegen einer komplizierten oder schweren extrapulmonalen Manifestation der TB oder neurologischen Manifestationen der TB.</li> <li>• Vorhandensein einer anderen schweren Erkrankung oder eines sich rasch verschlechternden Gesundheitszustands (einschl. Immunschwäche).</li> <li>• Vorliegen von gastrointestinalen Erkrankungen, wodurch nach Meinung des ärztlichen Studienpersonals die Absorption von Bedaquilin beeinträchtigt wird.</li> <li>• Personen, die zur Behandlung der TB eine Operation innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen.</li> <li>• Definierte QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening<sup>6)</sup>.</li> <li>• Chorioretinitis, optische Neuritis oder Uveitis beim Screening.</li> <li>• Personen, bei denen vor Studienscreening ein Resistenztest vorlag und deren <i>Mycobacterium-tuberculosis</i>-Isolat nicht gegenüber mind. 3 der 5 TB-Medikamentklassen, die für die Behandlung der MDR-TB Anwendung finden, empfindlich ist.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 282  Randomisiert/Eingeschlossen: N = 161<sup>7)</sup>  Intervention (Bedaquilin/BR): N = 79  Kontrolle (Placebo/BR): N = 81</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  Die Studie wurde in 15 Zentren in 8 Ländern durchgeführt: Brasilien, Indien, Lettland, Peru, Philippinen, Russland, Südafrika, Thailand.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: Juni 2007</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: Oktober 2012</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12.07.2010 (Woche 24: aktive Behandlungsphase)</li> <li>• 10.05.2011 (Woche 72: Interimsanalyse)</li> <li>• 31.01.2012 (Woche 120: finale Analyse)</li> <li>• 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse zur Mortalität)</li> </ul>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b>  Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf zu Woche 24.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur in den ersten 6 Monaten (unabhängig von der Dauer der Behandlung).</li> <li>• Prozent der Konversion der Sputumkulturen in Monat 2, 6, 12 sowie am Ende der Studie.</li> <li>• Zeit bis zur ersten Serie von 3 konsekutiven negativen Sputumproben in Abstrich und Kultur (3 konsekutive negative Sputumkulturen im Zeitraum von mind. 56 Tagen).</li> <li>• Anteil der Personen mit negativem Abstrich in Monat 2, 6, 12, 18 und am Ende der Studie.</li> <li>• Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) der (<math>\log_{10}</math>) CFU-Zahl (alle Zeitpunkte; gepoolte Sputum-Sammlung).</li> <li>• Zeit bis zur Reduktion um 1, 2 oder 3 log-Stufen der CFU-Zahl.</li> <li>• Konversion ermittelt mit MGIT.</li> <li>• Zeit bis zum positiven MGIT-Signal.</li> <li>• Zeit bis zum Tod.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Durch eine unabhängige Experten-Konsensusgruppe definierte Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heilung</li> <li>• Vollständige Behandlung</li> <li>• Tod</li> <li>• Therapiefehler</li> <li>• Therapieversagen</li> <li>• Patiententransfer</li> </ul> <p>Zusätzlich werden in der finalen Analyse die Anzahl der Rückfälle und die Zeit bis zu einem Rückfall erhoben.</p>

- 1) Drei Kategorien: Keine Kavernen vorhanden (oder < 2 cm); mind. eine Kaverne ≥ 2 cm in nur einem Lungenflügel vorhanden; mind. eine Kaverne ≥ 2 cm in beiden Lungenflügeln vorhanden.
- 2) Definiert als: a) Personen mit MDR-TB, die nie zuvor eine TB-Therapie hatten; b) Personen mit MDR-TB, die zuvor mit Medikamenten für die Erstlinientherapie der TB behandelt wurden (INH, RMP, EMB, PZA oder SM).
- 3) Resistenz gegenüber RMP und INH kann gezeigt werden durch die Proportionsmethode und/oder Schnelltests wie Plaque- oder GenoType MTBDRplus (wenn die Resistenz gegenüber RMP und INH über den Schnelltest detektiert wurde, ist eine Wiederholung dieser Tests bei der Screening-Untersuchung erforderlich, wobei dann beide Tests ein positives Ergebnis liefern müssen).
- 4) Einschließlich der folgenden Antibiotika: Aminoglykoside (außer SM), Fluorchinolone, Thioamide, Protionamid, Ethionamid, Cycloserin.
- 5) a) Personen mit einer CD4<sup>+</sup>-Zellzahl < 300 Zellen/μl; b) Personen, die eine ART und/oder eine orale oder intravenöse Antimykotika-Therapie innerhalb der letzten 90 Tage erhalten haben sowie Personen, die nach Meinung des ärztlichen Studienpersonals eine ART innerhalb der 24-wöchigen intensiven Behandlungsperiode benötigen.
- 6) Eine merkliche Verlängerung des QT/QTc-Intervalls; Historie zusätzlicher Risikofaktoren für Torsades-de-Pointes-Tachykardie, z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, angeborene QT-Verlängerung in der Eigen- oder Familienanamnese; Anwendung von Medikamenten mit QT/QTc-verlängerndem Potential.
- 7) Eine Person begann aufgrund von UE (Grad 3: „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Schwindel“) nicht mit der Behandlung der Studienmedikation.

Abkürzungen: AFB: Säurefeste Bazillen; ART: Antiretrovirale Therapie; BR: Sockeltherapie; CFU: Colony Forming Units; EMB: Ethambutol; FI: Fachinformation; INH: Isoniazid; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MGIT: Standardisiertes Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur; PZA: Pyrazinamid; QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RMP: Rifampicin; SM: Streptomycin; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 20.10.2006 vorgenommen (Tabelle 4).

*Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Änderungen am globalen Protokoll der Studie C208*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3.0 vom 29.04.2008 (Zu diesem Zeitpunkt war 1 Person in Stage 2 der Studie C208 im Screening)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausweiten der Screening-Periode von 7 Tage vor Tag 1 auf 14 Tage vor Tag 1.</li> <li>• Das Zeitfenster für die Studienvisiten von Woche 10 bis Woche 36 wird von 3 auf 5 Tage erhöht.</li> <li>• Begleitende Antibiotikatherapien werden ausgeschlossen, eine kurze Antibiotikatherapie (&lt; 2 Wochen) mit Substanzen, die nicht für die Therapie der Tuberkulose indiziert sind, wurde ohne vorherige Rücksprache mit der medizinischen Leitung des Sponsors erlaubt.</li> <li>• Änderung/Präzisierung von Einschlusskriterien, u. a. auswertbare Patientinnen und Patienten für die Studie müssen eine dokumentierte Resistenz mindestens gegen RMP und INH aufweisen.</li> <li>• Einfügen einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit“.</li> </ul>



Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4.0 vom 10.04.2009 (Eingeschlossene Personen: N = 86 in Stage 2 der Studie C208)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die die 24-wöchige intensive Phase beendet hatten und im Placebo-Arm waren und in mind. 2 Auswurfproben zu Woche 24 und Woche 28 keine Erregerfreiheit zeigten, wird ein Wechsel (engl. Rollover) auf die Behandlung mit Bedaquilin angeboten.</li> <li>• Studienteilnahme bzw. Fortsetzung von Personen mit einer XDR-TB.</li> <li>• Personen, die während der Studie mit einer XDR-TB diagnostiziert werden, aber zu Beginn der Studie noch keine XDR-TB hatten, müssen die Studie nicht mehr beenden, sie erhalten die Möglichkeit, einen Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin zu erhalten, sofern sie dafür geeignet sind.</li> <li>• Personen, die bereits zu Beginn der Studie eine XDR-TB hatten, diese aber erst während der Studie diagnostiziert wurde, z. B. weil die Ergebnisse der Arzneimittelempfindlichkeitstests erst nach der Randomisierung bekannt wurden, erhalten die Option, die Studie zu beenden, oder die Möglichkeit, unmittelbar einen Wechsel auf die Behandlung mit Bedaquilin zu erhalten.</li> </ul>
Version 5.0 vom 02.05.2011 (Alle Personen waren eingeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfügen eines zusätzlichen Datenbankschlusses und finale Auswertungen für alle Personen, die ihre Nachbeobachtungsphase beendet haben.</li> </ul>

Abkürzungen: INH: Isoniazid; RMP: Rifampicin; XDR-TB: Extrem arzneimittelresistente Tuberkulose.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in Studie C208 Stage 2

Intervention	Kontrolle
<b>Bedaquilin</b> Orale Gabe; Dosierung abhängig von Körpergewicht. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Woche 1 und 2</u>: 400 mg/Tag</li> <li>• <u>Woche 3 bis 24</u>: 200 mg, 3-mal pro Woche</li> </ul>	<b>Placebo</b> Dosierung und Art der Anwendung wie bei Intervention (ohne aktiven Wirkstoff).
<b>Sockeltherapie</b> Die Behandlung mit der Sockeltherapie wurde in 2 Phasen unterteilt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-monatige intensive Behandlungsphase, bestehend aus einem Aminoglykosid mit 4 anderen Tuberkulose-Medikamenten, darunter ein Fluorchinolone.</li> <li>• Folgebehandlungsphase ohne Aminoglykosid oder Pyrazinamid.</li> </ul> Die Sockeltherapie wurde vor der Randomisierung spezifiziert und erfolgte weitestgehend standardisiert. Sie bestand aus den Wirkstoffen Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon. Die entsprechenden Dosierungen und Anwendungen sind wie folgt im Dossier aufgeführt: <p><i>Aminoglykoside</i>            Kanamycin: 750–1.000 mg i. v., intensive Phase            Amikacin<sup>1)</sup>: 750–1.000 mg i. v., intensive Phase</p> <p><i>Thioamide</i>            Ethionamid: 500–750 mg p. o., intensive und Folgebehandlungsphase            Prothionamid<sup>2)</sup>: 500–1.000 mg p. o., intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p><i>Pyrazinamid<sup>2)</sup></i>: 1.200–1.600 mg p. o., intensive Phase</p> <p><i>Fluorchinolone</i>            Ofloxacin: 600–800 mg p. o., intensive und Folgebehandlungsphase            Ciprofloxacin: 1.000–1.500 mg p. o., intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p><i>Ethambutol<sup>2)</sup></i>: 1.000–1.200 mg p. o., intensive und Folgebehandlungsphase</p> <p><i>Terizidon<sup>2)</sup>/Cycloserin</i>: 500–750 mg p. o., intensive und Folgebehandlungsphase</p>	



Intervention	Kontrolle
<p>Für den Fall der verminderten Arzneimittelverfügbarkeit oder Intoleranz gegen einen der verabreichten Sockeltherapie-Wirkstoffe konnten folgende Substitutionen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amikacin anstelle von Kanamycin.</li> <li>• Prothionamid anstelle von Ethionamid.</li> <li>• Ethambutol anstelle von Cycloserin/Terizidon im Falle der Intoleranz auf Cycloserin/Terizidon und wenn keine Resistenz auf Ethambutol vorliegt.</li> </ul> <p>Zusätzliche Informationen zur Substitution der Sockeltherapie-Wirkstoffe gehen aus dem Studienbericht hervor.</p>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> Begleitende Antibiotikabehandlungen jeglicher Art werden während der Studienzeit nicht empfohlen. Eine kurze Antibiotikatherapie (&lt; 2 Wochen) mit Substanzen, die nicht für die Therapie der Tuberkulose indiziert waren, wurde ohne vorherige Rücksprache mit der medizinischen Leitung des Sponsors erlaubt. Wenn eine Antibiotikatherapie erforderlich war, wurde die Priorität auf diejenigen Antibiotika gelegt, die keine Aktivität gegen <i>Mycobacterium tuberculosis</i> innehatten. Weiterhin sollte das gewählte Antibiotikum keinen Effekt auf die Aktivität von CYP3A4 (Inhibierung oder Induzierung) aufweisen, wodurch die Pharmakokinetik von Bedaquilin beeinflusst werden könnte.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> Alle erlaubten Begleitmedikationen (Verschreibungen oder rezeptfreie Medikamente (OTC)) wurden zu Beginn der Studie fortgesetzt und wurden im CRF dokumentiert.</p>	

<sup>1)</sup> Beschluss des G-BA vom 19.09.2013 zum Off-Label-Use von Amikacin bei Tuberkulose.

<sup>2)</sup> In Deutschland zur Behandlung der pulmonalen Tuberkulose zugelassene Wirkstoffe.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; p. o.: peroral.

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

## 2.2.2 Studie STREAM (ergänzend dargestellt)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie STREAM (ergänzend dargestellt)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Studie STREAM</b></p> <p>Die Studie STREAM ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, einschließlich Personen mit Rifampicin-resistenter und Isoniazid-sensitiver TB. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2:2:2<sup>1)</sup> stratifiziert nach I) Studienzentrum und II) HIV-Status und CD4-Zellzahl<sup>2)</sup>.</p> <p>Studienteilnehmende wurden auf 4 Behandlungsarme zugeteilt (s. auch Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: Von der WHO 2011–2018 empfohlenes 20-monatiges MDR-TB-Behandlungsregime.</li> <li>• B: MFX (oder LFX ab Protokollversion 8.0) + CFZ + EMB + PZA + INH + PTO + KM (oder AM, je nach nationalem TB-Programm ab Protokollversion 8.0)</li> <li>• C: BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA + INH + PTO</li> <li>• D: BDQ + LFX + CFZ + PZA + INH + KM</li> </ul> <p>Die Studie besteht aus 2 Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage 1: Vergleich von Langzeit- (Studienarm A) gegen Kontrollregime (Studienarm B).</li> <li>• Stage 2: Vergleich orales BDQ-haltiges Regime (Studienarm C) bzw. BDQ-haltige Regime (Studienarm D) mit dem Kontrollregime (Studienarm B).</li> </ul> <p>Für die Nutzenbewertung wird nur der Vergleich Arm C vs. Arm B der STREAM Stage 2 (nachfolgend so bezeichnet) berücksichtigt.</p> <p>Stage 2 umfasst folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screeningphase</li> <li>• Behandlungsphase, Arm B und C: 40 Wochen</li> <li>• Nachbeobachtungsphase: 92 Wochen</li> </ul> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 15</math> Jahre</li> <li>• AFB- oder GeneXpert-Ergebnisse: Positiver Abstrich des Auswurfs (Sputum) oder positives GeneXpert-Ergebnis, getestet beim Screening oder 4 Wochen vor Screening.</li> <li>• Resistenz gegenüber RMP mittels Streifenhybridisierungstest (Hain Genotype), GeneXpert oder kulturbasierte Arzneimittel-Empfindlichkeitstests, getestet beim Screening oder 4 Wochen vor Screening.</li> <li>• Einwilligung zur Durchführung eines HIV-Tests und falls positiv mit ART, nach nationalen Leitlinien, behandelt zu werden; mit Ausnahme von ART, die für die Verwendung mit Bedaquilin kontraindiziert sind.</li> <li>• Röntgenbestrahlung der Brust, die zu einer Diagnose einer pulmonalen TB passend ist (falls eine Röntgenbestrahlung der Brust bis zu 4 Wochen vor Randomisierung vorlag, wurde keine weitere Röntgenbestrahlung benötigt).</li> <li>• Normale Kalium-, Magnesium- und Calcium Werte beim Screening.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit TB, resistent gegenüber Zweitlinien-injizierbaren Medikamenten, getestet durch ein Streifenhybridisierungstest (Hain Genotype) beim Screening oder 4 Wochen vor dem Screening.</li> <li>• Personen mit TB, resistent gegenüber Fluorochinolone, getestet durch ein Streifenhybridisierungstest beim Screening oder 4 Wochen vor dem Screening.</li> <li>• Personen mit tuberkulöser Meningitis oder Knochen- und Gelenktuberkulose.</li> <li>• Personen, die keine oralen Medikamente einnehmen können.</li> <li>• AST oder ALT dreimal höher als der obere Grenzwert.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die nach Meinung des medizinischen Prüfpersonals für eine Behandlung mit Bedaquilin, aufgrund eines vorherrschenden medizinischen Zustands wie bspw. Hörverlust oder Nierenfunktionsstörung nach nationalen Leitlinien, nicht in Frage kämen.</li> <li>• Bekannte Allergie gegen Fluorochinolone.</li> <li>• QT- oder QTc-Intervall beim Screening oder vor Randomisierung von &gt; 450 ms.</li> <li>• Folgende QT/QTc-Intervallcharakteristika beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigte Verlängerung des QT/QTc-Intervalls, z. B. mit dem Fridericia-Formel korrigierten QT-Intervall (QTcF) &gt; 450 ms (bestätigt durch wiederholtes EKG).</li> <li>○ Pathologische Q-Wellen.</li> <li>○ Nachweis einer ventrikulären Präexzitation.</li> <li>○ Nachweise eines kompletten oder klinisch signifikanten Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock.</li> <li>○ Nachweis eines Herzblocks zweiten oder dritten Grades.</li> <li>○ Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS von &gt; 120 ms.</li> <li>○ Bradykardie (Sinusrate unter 50 bpm).</li> <li>○ Eigene oder familiäre Vorgeschichte des Long-QT-Syndroms.</li> <li>○ Vorgeschichte von Herzerkrankungen, symptomatische oder asymptotische Herzrhythmusstörung, mit Ausnahme von Sinusarrhythmie.</li> <li>○ Synkopen.</li> <li>○ Risikofaktoren für Torsades de Pointes.</li> </ul> </li> <li>• MDR-TB-Behandlung innerhalb von 12 Wochen vor Screening, außer Personen mit positivem Auswurf, die innerhalb der 12 Wochen vor Screening maximal 4 Wochen Behandlung erhielten.</li> <li>• Historie einer Leberzirrhose (eingestuft als Child B oder C).</li> <li>• Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min.</li> <li>• HIV-positiv und CD4-Zellzahl &lt; 50 Zellen/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Erhöhte Pankreas-Amylase, zweifach über dem normalen Limit.</li> <li>• Einnahme von RMP innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 1.436  Randomisiert/Eingeschlossen: N = 588</p> <p><u>ITT-Population</u>  Intervention (Arm C): N = 211  Kontrolle (Arm B): N = 202</p> <p><u>MDR-TB-Population</u>  Intervention (Arm C): N = 150  Kontrolle (Arm B): N = 141</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  Die Studie wurde in 13 Zentren in 7 Ländern durchgeführt: Äthiopien (n=2), Georgien (n=1), Indien (n=3), Moldawien (n=1), Mongolei (n=1), Südafrika (n=4), Uganda (n=1).</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: April 2016</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 02.08.2022</li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b>  Finaler Datenschnitt zu Woche 132.</p>

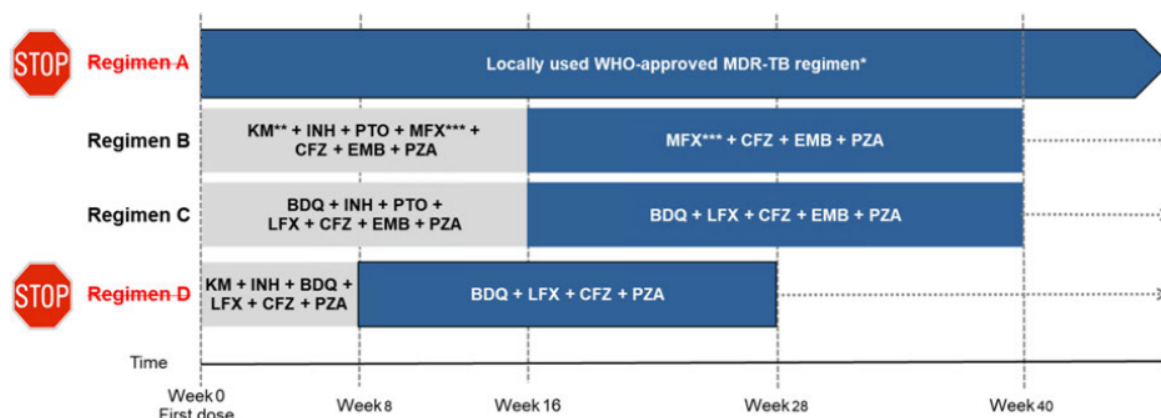
Charakteristikum	Beschreibung
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Vorteilhaftes Behandlungsergebnis zu Woche 76.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Versagen oder Rückfall<sup>3)</sup>.</li> <li>• Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur (Erregerfreiheit im Auswurf).</li> <li>• Zeit bis zur Konversion des Sputumabstrichs.</li> <li>• Zeit bis zum ungünstigen Wirksamkeitsergebnis.</li> <li>• Wirksamkeitsstatus (ungünstiges Behandlungsergebnis) zu Woche 132.</li> <li>• Gesamtmortalität.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Personen in jeder Kategorie, die die WHO-Klassifikation der Ergebnisse erfüllen, die zum Zeitpunkt der Analyse gelten.</li> <li>• Anteil der Personen mit einem erfolgreichen TB-Ergebnis in Woche 132, unabhängig von der Behandlung.</li> <li>• Zeit bis zur Beendigung der klinischen Symptome auf Grundlage der Bewertung des Prüfpersonals.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Aufgrund erheblicher Änderungen in der Therapie der MDR-TB wurde das ursprüngliche Design der Studie STREAM Stage 2 durch mehrere Protokolländerungen überarbeitet. Mit Protokollversion 8.0 (13.04.2017) wurde die Randomisierung auf Behandlungsarm A vollständig eingestellt, nachdem die teilnehmenden Länder standardisierte, kürzere Behandlungsschemata auf Grundlage der WHO-Leitlinien von 2016 eingeführt hatten (Oktober 2016). Die Randomisierung für Regime D wurde aufgrund des zunehmenden Fokus auf die Entwicklung rein oraler anstelle von injizierbaren Behandlungsschemata ebenfalls gestoppt. Teilnehmende, die bereits für die Studienarme A und D randomisiert worden waren, beendeten ihre Behandlung und setzten die Nachbeobachtung gemäß Protokoll fort.

<sup>2)</sup> Drei Kategorien: HIV-negativ vs. HIV-positiv mit niedriger CD4-Zahl von 50 bis < 350 Zellen/mm<sup>3</sup> vs. HIV-positiv mit hoher CD4-Zahl ≥ 350 Zellen/mm<sup>3</sup>.

<sup>3)</sup> Im SAP wurde der Endpunkt geändert in „Zeit bis zum Versagen oder Wiederauftreten“.

Abkürzungen: AFB: Säurefeste Bazillen; ALT: Alanin-Aminotransferase; AM: Amikacin; ART: Antiretrovirale Therapie; AST: Aspartat-Aminotransferase; BDQ: Bedaquilin; CFZ: Clofazimin; EMB: Ethambutol; INH: Isoniazid; KM: Kanamycin; ITT: Intention-to-Treat; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; PTO: Prothionamid; PZA: Pyrazinamid; QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RMP: Rifampicin; SAP: Statistischer Analyseplan; TB: Tuberkulose; WHO: Weltgesundheitsorganisation.



Grey color: intensive phase; Blue color: continuation phase (see below for details)

\*Locally used (country-based) MDR-TB regimen in accordance with 2011 WHO MDR-TB treatment guidelines.

\*\*From protocol version 10.0 onwards, injectables AM or KM could be used, depending on availability.

\*\*\*From protocol version 8.0 onwards, MFX was replaced with LFX.

Abbildung 1: Veränderungen im Studiendesign der Studie STREAM Stage 2 [9]

### Protokolländerungen

Es wurden 11 Änderungen des Originalprotokolls vorgenommen. Versionen 1.0–5.0 beziehen sich auf Stage 1 der Studie STREAM und sind nicht relevant für die Nutzenbewertung. Alle Protokollversionen bis Version 6.1 wurden vor Beginn aller studienbezogenen Prozeduren adaptiert. Die erste Person wurde unter Protokollversion 6.2 (16.02.2015) in Stage 2 der Studie STREAM eingeschlossen.

Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 6.2 vom 16.02.2015 (Anzahl eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um klarzustellen, dass eine erneute Röntgenaufnahme beim Screening nicht erforderlich war, wenn eine Röntgenaufnahme innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung vorlag, und ein unkorrigiertes QT-Intervall wurde als Ausschlusskriterium hinzugefügt.</li> <li>Die Nachbeobachtung wurde auf Woche 132 anstelle von Woche 144 gekürzt.</li> </ul>
Version 7.0 vom 23.12.2016 (Anzahl eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Abschnitte über den Stichprobenumfang (und die Aussagekraft) wurden entsprechend angepasst, um die Randomisierung in Ländern zu klären, in denen die Rekrutierung für Studienarm A gestrichen wurde (mit dem Ziel, mind. 330 Teilnehmende für die Studienarme B, C und D zu rekrutieren, in einem Verhältnis von 1:1:1, mit einem Maximum von 165 Teilnehmenden für Studienarm A).</li> <li>Die folgenden Endpunkte wurden von sekundären zu explorativen Endpunkten geändert: „Zeit bis zum ungünstigen Wirksamkeitsergebnis“; „Anteil der Teilnehmer in jeder Kategorie, die die WHO-Klassifikation der Ergebnisse erfüllen, die zum Zeitpunkt der Analyse gelten“ und „Zeit bis zur Beendigung der klinischen Symptome auf der Grundlage der Bewertung des Prüfpersonals“.</li> </ul>
Version 8.0 vom 13.04.2017 (Anzahl eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach Berücksichtigung der Ergebnisse von Stage 1 der Studie STREAM wurde in Studienarm B MFX durch LFX ersetzt, um es besser handhabbar zu machen (weniger EKG-Überwachung erforderlich).</li> <li>Der primäre Wirksamkeitsvergleich erfolgte zwischen den Studienarmen B und C, unabhängig von der Verwendung von MFX oder LFX. Als sekundäres Ziel wurden</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<p>die Teilnehmenden, die nur das LFX-haltige Regime B erhielten, mit Studienarm C verglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aufnahme in Therapie D wurde gestoppt, um die Aufnahme in die Therapien B und C zu beschleunigen, um der Eliminierung von Injektionsmitteln aus der Behandlung von MDR-TB (Taubheitsrisiko) Rechnung zu tragen, und weil in anderen Phase-III-Studien die vollständig oralen 6-Monats-Therapien untersucht wurden. Teilnehmende, die bereits Arm D zugeteilt wurden, beendeten ihre Behandlung und führten die Nachbeobachtung gemäß Protokoll fort.</li> <li>• Die Nachbeobachtung wurde so angepasst, dass sie beendet wird, wenn der letzte randomisierte Teilnehmende Woche 76 erreicht (anstelle der geplanten Woche 132), und dass der Rekrutierungszeitraum verlängert wird, ohne dass sich dies auf den Zeitpunkt des Studienendes auswirkt.</li> <li>• Die Verwendung von Kulturergebnissen, die auf anderen Medien als dem Ogawa-Medium erzeugt wurden, war erlaubt.</li> <li>• Die Überlegenheit von Studienarm C im Vergleich zu Studienarm B wurde als primäres Ziel gestrichen (basierend auf der Literatur, den erheblichen Herausforderungen bei der Rekrutierung aufgrund der sich ändernden klinischen MDR-TB-Studienlandschaft und der günstigen Wirksamkeit von Studienarm B in STREAM Stage 1). Dies führte zu einer Überarbeitung der statistischen Überlegungen, einschl. Powerberechnungen, sowie einer Änderung der Stichprobengröße (von jeweils mind. 330 Teilnehmenden für die Studienarme B und C und maximal 165 Teilnehmenden für Studienarm A auf jeweils mindestens 200 Teilnehmende für die Studienarme B und C).</li> <li>• Sekundäre Ziele wurden geändert, um sie an die Änderung des primären Ziels von Überlegenheit zu Nichtunterlegenheit von Studienarm C gegenüber Studienarm B anzupassen, um die in den Wochen 76 und 132 durchzuführenden Bewertungen widerzuspiegeln und um geschätzte Unterschiede zwischen den Regimen im Anteil der Teilnehmenden mit einem vorteilhaften Ergebnis widerzuspiegeln. Die Mortalitätsbewertung wurde auf alle Teilnehmenden ausgeweitet.</li> <li>• Es wurden Klarstellungen zur Beurteilung der Teilnehmenden bis Woche 132 sowie zur Handhabung von BDQ-Behandlungsunterbrechungen hinzugefügt.</li> </ul>
Version 10.0 vom 17.04.2019 (Anzahl eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienarm B wurde auf Grundlage der im Dezember 2018 überarbeiteten MDR-TB-Leitlinien der WHO aktualisiert, um je nach Verfügbarkeit die Verwendung von KM oder AM in der Intensivphase zu ermöglichen.</li> <li>• Neue Ausschlusskriterien wurden hinzugefügt, basierend auf der Arzneimittelsicherheitsmitteilung der FDA zu Fluorchinolon-Antibiotika und basierend auf der EMA-Prüfung schwerwiegender, beeinträchtigender und möglicherweise dauerhafter Nebenwirkungen bei oraler Verabreichung, Injektion oder Inhalation von Chinolonen und Fluorchinolon-Antibiotika.</li> <li>• Der Abschnitt zur Patientenauswahl wurde aktualisiert, um Teilnehmenden, deren anfängliche TB-Infektion sich als anfällig für RMP erwies (bestätigt durch rpoB-gene-Sequenzierung), nach der Randomisierung die Möglichkeit zu geben, in der Studie zu bleiben und ihre Behandlung entsprechend anzupassen und entsprechend nachbeobachtet zu werden.</li> </ul>
Version 11.0 vom 15.12.2020 (Anzahl eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sicherheitsnachbeobachtung wurde für alle Teilnehmenden bis Woche 132 fortgesetzt, die langfristige Wirksamkeitsnachbeobachtung wurde jedoch zum vordefinierten Stichtag 30.11.2021 gekürzt, d. h. dem Zeitpunkt, an dem der letzte rekrutierte Teilnehmende voraussichtlich Woche 96 erreichen würde.</li> </ul>

Abkürzungen: AM: Amikacin; BDQ: Bedaquilin; EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KM: Kanamycin; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; RMP: Rifampicin; TB: Tuberkulose; WHO: Weltgesundheitsorganisation.



## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention in Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Intervention	Kontrolle
<p><b>Studienarm C</b>  <b>BDQ + LFX + CFZ + EMB + PZA + INH + PTO</b>            Orale Gabe; Dosierung abhängig von Körpergewicht</p> <p><u>Woche 1–16 (intensive Phase)<sup>1)</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH: 300–600 mg/Tag</li> <li>• PTO: 250–750 mg/Tag</li> </ul> <p><u>Woche 1–40 (intensive<sup>1)</sup> und Folgebehandlungsphase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BDQ: 400 mg/Tag für die ersten 14 Tage; danach 200 mg, 3-mal die Woche</li> <li>• LFX: 750–1.000 mg/Tag</li> <li>• CFZ: 50–100 mg/Tag</li> <li>• EMB: 800–1.200 mg/Tag</li> <li>• PZA: 1.000–2.000 mg/Tag</li> </ul>	<p><b>Studienarm B</b>  <b>MFX/LFX + CFZ + EMB + PZA + INH + PTO + KM/AM</b>            Orale Gabe, außer KM wird intravenös verabreicht; Dosierung abhängig von Körpergewicht</p> <p><u>Woche 1–16 (intensive Phase)<sup>1)</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INH: 300–600 mg/Tag</li> <li>• PTO: 250–750 mg/Tag</li> <li>• KM oder AM (je nach nationalem TB-Programm ab Protokollversion 8.0): 15 mg/kg (max. 1 g) täglich in Woche 1–12, 3-mal wöchentlich ab Woche 12</li> </ul> <p><u>Woche 1–40 (intensive<sup>1)</sup> und Folgebehandlungsphase):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MFX: 400–800 mg/Tag oder LFX (ab Protokollversion 8.0): 750–1.000 mg/Tag</li> <li>• CFZ: 50–100 mg/Tag</li> <li>• EMB: 800–1.200 mg/Tag</li> <li>• PZA: 1.000–2.000 mg/Tag</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b>            Während Gabe von Bedaquilin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Anwendung von moderaten und starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, Itraconazol; Ketolide wie Telithromycin; Clarithromycin, Cobicistat-haltige Integrase-Hemmer oder Grapefruitsaft) für mehr als 2 Wochen.</li> <li>• Systemische Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Rifamycin und systemische, mehrfache Gaben von Dexamethason).</li> <li>• Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können<sup>2)</sup>.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b>            Alle HIV-koinfizierten Personen, die während des Screenings eine ART einnehmen, müssen während des Screenings und mindestens eine Woche vor der Randomisierung auf ein zulässiges ART-Regime<sup>3)</sup> umgestellt werden. Die Wahl des Regimes hängt von der lokalen Verfügbarkeit und der Präferenz des behandelnden Arztes ab.</p>	
<p><b>Salvage-Therapie</b>            Als Teil der Salvage-Therapie konnten Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten.</p>	

<sup>1)</sup> Bei einem positiven AFB-Abstrich in Woche 16 sollten die Medikamente in der intensiven Phase in den Behandlungsarmen B und C um 4 Wochen verlängert werden. Diese Verlängerung der Behandlung um 4 Wochen sollte in Woche 20 wiederholt werden, falls der Abstrich weiterhin positiv ist. Somit war eine maximale Behandlungsdauer der intensiven Phase von 24 Wochen und eine maximale Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen erlaubt (mit Ausnahme der maximalen 40-wöchigen Behandlungsdauer von Bedaquilin).

<sup>2)</sup> Antiarrhythmika Klasse IA (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid); Antiarrhythmika Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid); bestimmte Antimykotika (z. B. Fluconazol, Ketoconazol); bestimmte Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid); Trizyklische Antidepressiva; bestimmte antimikrobielle Mittel (z. B. Moxifloxacin, Gatifloxacin, Sparfloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Delamanid); bestimmte Antimalariamittel (z. B. Halofantrin); bestimmte Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin); andere (Cisaprid, Vincamin IV, Bepridil, Diphemanil).

<sup>3)</sup> Lopinavir/Ritonavir-basiertes Regime, bestehend aus Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit 2 beliebigen NRTI; Regime auf der Basis von NVP, bestehend aus NVP in Kombination mit zwei beliebigen NRTI; Regime auf der Grundlage eines Integrase-Inhibitors, bestehend aus einem Integrase-Inhibitor (entweder Dolutegravir oder Raltegravir) in Kombination mit zwei beliebigen NRTI; dreifach-NRTI-basiertes Regime (z. B. ein Regime, das aus Zidovudin, Lamivudin und Abacavir besteht) oder in Übereinstimmung mit dem lokalen Standard der Behandlung.

Abkürzungen: AFB: Säurefeste Bazillen; AM: Amikacin; ART: Antiretrovirale Therapie; BDQ: Bedaquilin; CFZ: Clofazimin; EMB: Ethambutol; INH: Isoniazid; KM: Kanamycin; LFX: Levofloxacin; MFX: Moxifloxacin; NRTI: Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; PTO: Prothionamid; PZA: Pyrazinamid; TB: Tuberkulose.



## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden die Herstellerdossiers, die zugehörigen Studienberichte, die Studienprotokolle, die SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Bei Bedarf wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 3 und Tabelle 6) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 9 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien C208 Stage 2 und STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		Studie C208 Stage 2	Studie STREAM Stage 2	
Gesamtmortalität <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf <sup>2)</sup>	Morbidität	Nein	Nein	Nein <sup>3)4)</sup>
Heilung		Ja	Ja	Ja
Rückfälle		Nein	Nein	Nein <sup>3)4)</sup>
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis <sup>5)</sup>		Nicht erhoben	Ergänzend	Nein <sup>3)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt der Studie C208 Stage 2.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

<sup>4)</sup> Ergebnisse liegen nicht für die MDR-TB-Population der Studie STREAM Stage 2 vor.

<sup>5)</sup> Primärer Endpunkt der Studie STREAM Stage 2.

Abkürzungen: MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TB: Tuberkulose.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In Studie C208 Stage 2 wurde die Mortalität im Rahmen der Sicherheit erhoben. Laut Modul 4 des Nutzendossiers ist die Gesamtmortalität definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes jedweder Ursache. Personen, deren Lebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt ist, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert. Bei Personen, welche die Studie vorzeitig abbrechen und ihre Einwilligung zur Erhebung der Gesamtmortalität gaben, wurde der Lebensstatus alle 6 Monate erfragt. Personen, die die Studie vorzeitig abbrechen und die Einwilligung zur Nachverfolgung ablehnten, wurden zum Zeitpunkt des Studienaustrittes zensiert.

Laut Modul 4 des Nutzendossiers ist die Gesamtmortalität in der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Personen, die am Stichtag der Analyse noch leben, werden für die Analyse zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass sie noch am Leben waren. Der

letzte Zeitpunkt, von dem bekannt ist, dass eine Person noch lebt, wird durch das letzte erfasste Datum bestimmt, zu dem innerhalb der klinischen Datenbank Erhebungen dokumentiert werden. Bei Personen, welche die Studie vorzeitig abbrachen, aber ihre Einwilligung nicht zurückgezogen hatten, sollte der Vitalstatus mindestens alle 6 Monate bis Woche 132 erhoben werden, wenn nötig durch telefonische Nachbeobachtungen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

### **2.3.2 Morbidität**

#### **Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf**

Der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz und fehlender Validität nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Im Studienprotokoll der Studie C208 Stage 2 ist „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ definiert als das Intervall in den Tagen zwischen der ersten Einnahme von Studienmedikation oder Placebo und dem Datum der ersten von 2 aufeinanderfolgenden negativen mikrobiologischen Kulturen aus dem Sputum, das mindestens in einem Abstand von 28 Tagen gesammelt wurde [21]. Im SAP wurde der Abstand auf mindestens 25 Tage geändert.

Es wurden zu jeder Visite dreifach Sputumproben zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von *Mycobacterium tuberculosis* durch qualitative Kultivierung und säurefeste Bazillen (AFB)-Abstriche entnommen. Das erhaltene Sputum wird dazu auf ein geeignetes Nährmedium aufgebracht, z. B. auf Agarplatten, oder in automatisierten Systemen (MGIT) und darin enthaltene Erreger kulturell angezchtet.

Für Personen, die innerhalb der Analyseperiode keine Konversion der Sputumkultur erreichten, erfolgte eine Zensurierung der Daten am letzten Tag der jeweiligen Analyseperiode für die Datenerhebung in Woche 24 oder in Woche 120.

In Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) ist „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten von 2 aufeinanderfolgenden negativen Kulturergebnissen aus dem Sputum, die an verschiedenen Tagen gesammelt wurden. Personen, die nie eine Kulturkonversion erreichen, wurden am Tag der Sputumentnahme, das zu ihrem letzten Kulturergebnis führte, zensiert.

Es wurden zum Screening und bei der Randomisierung jeweils 2 Sputumproben gesammelt, und wenn möglich wurde eine zusätzliche dritte Probe am frühen Morgen genommen. Bei jeder weiteren Visite wurden 2 Sputumproben gesammelt. Zur Isolierung von Mykobakterien wurden angesäuerte Ogawa-Medium (Kudoh-Medium) verwendet und positive Erregernachweise mittels einer lokal verfügbaren Methode (z. B. GeneXpert, Hain Genotype MTBDRplus, SD Bionline) identifiziert.

In beiden Studien ist eine Sputumkultur positiv, wenn darin noch pathogene Erreger enthalten sind. Eine Konversion zu einer negativen Sputumkultur bedeutet, dass darin keine pathogenen Erreger

mehr enthalten sind. In der Studie STREAM Stage 2 wurde bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten, der Erregernachweis als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse (von Sputumproben, die bei zwei separaten Visiten entnommen wurden) negativ waren. Es liegen keine Ergebnisse für die MDR-TB-Population der Studie STREAM Stage 2 vor.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. In Studie STREAM Stage 2 wurde der Erregernachweis bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten, als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse negativ waren. Es ist unklar, ob das ein adäquates Vorgehen ist und wie viele Personen das betrifft. In Studie C208 Stage 2 konnten dazu keine Angaben identifiziert werden

### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Bedaquilin [6] bereits bewertet und als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pU reicht mit dem vorliegenden Nutzendossier keine weiterführenden Informationen zum Endpunkt ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt. Gemäß den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie muss bei einer MDR-/XDR-TB die Therapie im stationären Bereich begonnen werden und bis zum Erhalt negativer Sputumkulturen durchgeführt werden [1]. Bereits bei Verdacht auf MDR-/XDR-TB (Anamnese früherer Tuberkulose-Erkrankung, Herkunft aus Risikogebiet, molekularbiologische Hinweise) sollte eine Person bis zur Klärung der Infektiosität konsequent isoliert werden [1]. Allerdings hat der pU weder Daten zur Lebensqualität, welche durch eine fortdauernde Isolierung beeinflusst werden könnte, oder Hospitalisierung erhoben, sodass der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ nur als mögliches Surrogat für diese Endpunkte angesehen werden kann. Darüber hinaus ist nicht dargelegt, dass mit 2 konsekutiven Sputumproben ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Für den Endpunkt ergeben sich zudem Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für die Endpunkte „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ und „Heilung“. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

### **Heilung**

Der Endpunkt „Heilung“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In Studie C208 Stage 2 wurde „Heilung“ als Endpunkt im Studienprotokoll durch eine unabhängige Experten-Konsensusgruppe aufgenommen und definiert (entsprechend WHO-Definition 2008). Gemäß Studienprotokoll galten Studienteilnehmende als geheilt, wenn sie ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig, d. h. in mindestens 5 Auswurfproben der letzten 12 Monate ihrer Behandlung den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in den Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in 3 aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 56 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.

Gemäß Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers erfolgte der Nachweis der Erregerfreiheit im Auswurf mittels standardisierter Verfahren des quantitativen Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT) mit dem Analysegerät Bactec MGIT960. Für Personen, die innerhalb der Analyseperiode keine Konversion der Sputumkultur erreichten, erfolgte eine Zensurierung der Daten am letzten Tag für die Datenerhebung in Woche 120.

In Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) wurde „Heilung“ gemäß einer adaptierten Definition der WHO für Heilung aus den Jahren 2008, 2013 und 2021 operationalisiert. Wegen der Vergleichbarkeit zu Studie C208 Stage 2 wird lediglich die WHO-Definition von 2008 berücksichtigt.

Laut Modul 4 des Nutzendossiers galten Studienteilnehmende als geheilt (WHO 2008 adaptiert), wenn sie ihre Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen haben und durchgängig (d. h. in mindestens 5 Auswurfproben, erhoben in einem Abstand von mindestens 25 Tagen innerhalb der letzten 12 Monate ihrer Behandlung) den kulturellen Nachweis der Erregerfreiheit in Auswurfproben zeigten. Eine einmalige Probe mit Erregern im Auswurf war erlaubt, sofern in 3 aufeinanderfolgenden Auswurfproben, die in einem Abstand von mindestens 25 Tagen analysiert wurden, wieder Erregerfreiheit gezeigt werden konnte.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. In Studie C208 Stage 2 wurde der Endpunkt „Heilung“ entsprechend der WHO-Definition aus dem Jahr 2008 operationalisiert und ausgewertet. Gemäß WHO-Definition aus dem Jahr 2008 [24] galt eine Person als geheilt, sofern die Behandlung gemäß Behandlungsplan abgeschlossen wurde und mindestens 5 aufeinanderfolgende Kulturen, deren zugrundeliegende Auswurfproben in einem Abstand von jeweils mindestens 30 Tagen gewonnen wurden, in den letzten 12 Behandlungsmonaten negativ waren. Sofern nur eine positive Kultur in diesem Zeitraum berichtet wurde und keine begleitend auftretenden klinischen Anzeichen auf eine Verschlechterung hindeuteten, konnte ebenfalls Heilung gelten, vorausgesetzt, auf diese eine positive Kultur folgten mindestens 3 negative Kulturen, deren Auswurfproben in einem Abstand von mindestens 30 Tagen gewonnen wurden.

Geringfügige Adaptierungen der WHO-Definitionen haben insofern stattgefunden, als dass die vorgegebenen Studienbedingungen berücksichtigt wurden. So waren die maßgeblichen Studienvisiten von Woche 24 bis Woche 36 alle 4 Wochen mit einem Zeitfenster von  $\pm 5$  Tagen eingeplant, sodass die Sputumproben in den Studien mit einem Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnen wurden (im Gegensatz zu dem von der WHO benannten Untersuchungsabstand von mindestens 30 Tagen). Ab Woche 36 fanden die Studienvisiten alle 12 Wochen statt, sodass die später analysierten Kulturproben den von der WHO benannten Mindestabstand von 30 Tagen erfüllten. Der für die Heilung wesentliche Erhebungszeitraum entspricht Woche 60 bis 120.

Gemäß der im Studienprotokoll vorgenommenen Definition für Heilung wurde die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen nicht berücksichtigt, sodass diesbezüglich von der eigentlichen WHO-Operationalisierung abgewichen wurde.

Die WHO-Definition aus dem Jahr 2008 entspricht zu weiten Teilen der vorgenommenen Definition im Studienprotokoll der Studie C208 Stage 2. Zudem können konservativere Ergebnisse und ein länger anhaltender Effekt der Heilung abgeleitet werden.

Genau wie in Studie C208 Stage 2 wurde die WHO Definition aus dem Jahr 2008 in der Studie STREAM Stage 2 adaptiert, in dem der Abstand der Auswurfproben auf 25 Tage reduziert wurde und die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen nicht berücksichtigt wurden. Zudem wurde in Studie STREAM Stage 2 bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten, der Erregernachweis als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse (von Sputumproben, die bei 2 separaten Visiten entnommen wurden) negativ waren. Es ist unklar, ob das ein adäquates Vorgehen ist und wie viele Personen das betrifft. In Studie C208 konnten dazu keine Angaben identifiziert werden.

### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt „Heilung“ der MDR-TB wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Bedaquilin bereits bewertet und für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Dabei stellt die Konversion der Sputumkultur als Grundlage für die Bestimmung der Heilung einen objektiv messbaren, von der WHO definierten Parameter dar, sofern die Sputumkultur methodisch adäquat erhoben wurde. Heilung bedeutet laut Definition, dass eine Person als nicht mehr infektiös eingestuft wird. Auf Basis des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens zu Bedaquilin [6] wird der Endpunkt „Heilung“ gemäß der WHO-Definition von 2008 dargestellt. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird auch für Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) die WHO-Definition von 2008 dargestellt.

### **Rückfälle**

Der Endpunkt „Rückfälle“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In Studie C208 Stage 2 wurde der Endpunkt „Rückfälle“ operationalisiert als Auftreten einer bestätigten positiven Sputumkultur, nachdem die Patientin oder der Patient mit einer Konversion definiert wurde. Studienteilnehmende galten als Rückfall, wenn sie entweder während der Studie mindestens 2 konsekutive Auswurfproben mit Erregern des *Mycobacterium tuberculosis* desselben Genotyps wie zu Baseline oder eines unbekanntem Genotyps hatten und danach keine bestätigte Erregerfreiheit mehr erreichen konnten oder am Studienende oder bei Studienabbruch in ihrer letzten Auswurfprobe erneut Erreger aufwiesen.

In Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) wurde die Zeit bis zum Versagen oder Wiederauftreten erhoben. Die Operationalisierung ist nicht vergleichbar mit der Operationalisierung von „Rückfälle“ in Studie C208 Stage 2. Es liegen keine Ergebnisse für die MDR-TB-Population der Studie STREAM Stage 2 vor.

#### *Bewertung*

Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden oder abweichenden Informationen zum Endpunkt ein, sodass die Endpunktbewertung des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens zu Bedaquilin bestehen bleibt. Die vom pU vorgenommene Operationalisierung von „Rückfälle“ ist zu unpräzise, aufgrund des fehlenden Bezugs zur Heilung, da ein Rückfall nicht erst nach vorangegangener Heilung, sondern bereits nach vorangegangener Konversion definiert wurde. Zudem besteht eine fehlende Abgrenzung zu Personen mit diagnostizierter Heilung trotz vorhergehender Rückfälle. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Bedaquilin [19] war eine Klassifikation als „Heilung“ vor einem „Rückfall“ in Studie C208 nicht möglich. Beide Endpunkte schließen sich für die finale Analyse zu Woche 120 gegenseitig aus. Eine Person, die zu Woche 120 als geheilt klassifiziert wurde, konnte in der Analyse zu Woche 120 nicht gleichzeitig als „Rückfall“ gezählt worden sein. Es ist nicht beschrieben, wie vorgegangen wurde, wenn eine Person in Studie C208 nicht in der Lage war Sputum zu erzeugen.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingestuft, da Patientinnen und Patienten einen Rückfall erreichen konnten bevor sie als geheilt klassifiziert worden waren. Aus Transparenzgründen wird der Endpunkt „Rückfälle“ im Anhang berichtet.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Vorteilhaftes Behandlungsergebnis**

Der Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ zu Woche 76 wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In Studie C208 Stage 2 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

In Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) ist „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ zu Woche 76 der primäre Endpunkt und umfasst den Zeitraum von 6 Wochen vor und 6 Wochen nach Woche 76 nach Randomisierung (Woche 70–82).

Das Behandlungsergebnis einer Person wird als vorteilhaft klassifiziert, wenn die letzten 2 aufeinanderfolgenden Erregernachweise negativ waren unter der Bedingung, dass die Person keine vorherigen positiven Erregernachweise aufwies. Die beiden Erregernachweise mussten an unterschiedlichen Visiten (unterschiedlichen Tagen) nachgewiesen werden, wobei der zweite Nachweis nicht mehr als 6 Wochen vor Woche 76 erfolgen durfte. Für die Erregernachweise wurde ein angesäuertes Ogawa-Medium (Kudoh-Medium) verwendet sowie ein Löwenstein-Jensen-Medium, wenn das Ogawa-Ergebnis fehlte. Bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten oder deren Tests kontaminiert waren, wurde der Erregernachweis als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse (von Sputumproben, die bei 2 separaten Visiten entnommen wurden) negativ waren.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten oder deren Tests kontaminiert waren, wurde der Erregernachweis als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse negativ waren. Es ist unklar, ob das ein adäquates Vorgehen ist und wie viele Personen das betrifft.

#### Patientenrelevanz

Laut pU geben vorteilhafte Behandlungsergebnisse erste Anzeichen über den Heilungserfolg der MDR-TB an. Um eine nachhaltige Heilung ohne Rückfälle zu erzielen, werden konsekutive negative Kulturnachweise benötigt, die ein vorteilhaftes Behandlungsergebnis bedeuten. Der Endpunkt „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ wird aus denselben Gründen wie der Endpunkt „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Es ist nicht dargestellt, dass mit 2 konsekutiven Sputumproben ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Darüber hinaus ergeben sich Überschneidungen bezüglich der Operationalisierung für die Endpunkte „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ und „Heilung“. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **2.3.3 Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.



## 2.3.4 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien C208 Stage 2 und STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) war ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, die das Prüfpräparat verabreicht bekam, unabhängig davon, ob es im kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stand oder nicht. Ein UE konnte jedes nachteilige und unerwünschte Symptom (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds) oder jede Erkrankung sein, die zeitlich mit der Verwendung oder Verabreichung des Arzneimittels verbunden war.

In Studie C208 Stage 2 wurden in den Auswertungen UE ab Therapiebeginn (Bedaquilin /BR oder Placebo/BR) bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Sockeltherapie bzw. bis 7 Tage nach Abbruch der Studie in den Auswertungen berücksichtigt (Treatment-Emergent Adverse Events). In Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) wurden UE bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase berichtet.

Die Kodierung der UE erfolgte in beiden Studien gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklasse und Preferred Term (Studie C208: V20.0; Studie STREAM: V21.0). In Studie C208 Stage 2 erfolgte die Einstufung in Schweregrade 1–4 durch das ärztliche Prüfpersonal anhand der Toxizitätstabelle der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) [8]. In Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) erfolgte die Einteilung der Schweregrade 1–4 gemäß Toxizitätstabellen der Division of AIDS (DAIDS), V.1.0 [23].

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis definiert, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war, oder
- als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde (Ereignisse, die nicht zu den oben aufgeführten Ereignissen führen, aber eine Person gefährden oder einer Intervention bedürfen, um die oben genannten Ereignisse zu verhindern).

UE von besonderem Interesse

Im SAP vom 26.10.2012 wurden in Studie C208 Stage 2 und im SAP vom 12.05.2022 in Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) die folgenden Standardised MedDRA Queries (SMQ) definiert:

- Akute Pankreatitis (enge und breite B-Begriffe)
- Rhabdomyolyse/Myopathie (enge A-Begriffe)
- Schwere kutane UE (breit)
- Torsades de Pointes / QT-Verlängerung (enge und breite Begriffe)
- Erkrankungen der Leber (ausgewählte Unter-SMQ):
  - Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs (alle engen und breiten Begriffe)
  - Nierenversagen, Fibrose und Zirrhose und andere leberschadenbedingte Zustände (alle engen Begriffe)
  - Hepatitis, nichtinfektiös (alle Oberbegriffe)
  - Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome (alle engen Begriffe)
  - Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (alle Oberbegriffe)
- Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie (alle engen Begriffe) (nur STREAM Stage 2)

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Die studienindividuelle Schweregrad-einteilung der UE in beiden Studien wird als sachgerecht beurteilt.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können.

In Studie STREAM Stage 2 wurden UE, die zum Therapieabbruch führen, unterschiedlich erhoben. Für SUE, die zum permanenten Abbruch von Bedaquilin bzw. anderer Tuberkulose-Medikamente führten, wurde der Case Report Form (CRF) (Form 9) verwendet. Dieser enthält jedoch keine Daten zu Nicht-SUE, die zum Therapieabbruch führten. Zudem wurde der CRF (Form 18) verwendet, um jegliche UE (schwerwiegend und nicht schwerwiegend), die zum Abbruch von Bedaquilin während der Behandlungsphase führten, zu erheben. Die Erhebungen dieses Bogens wurden zusätzlich um eine manuelle Überprüfung der Bedaquilin-Administrationsdaten ergänzt. Aufgrund der nicht einheitlichen und unvollständigen Erhebung sind die Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führen, nicht vergleichbar und wurden vom pU nicht dargestellt.



### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und der im Anhang dargestellten Endpunkte für die Studie C208 Stage 2 findet sich in Tabelle 10 und für Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) in Tabelle 11.

*Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und im Anhang dargestellten Endpunkte in der Studie C208 Stage 2*

Endpunkt \ Studienvisite	Screening	Behandlungsphase (insgesamt 24 Wochen)	Nachbeobachtungsphase (insgesamt 96 Wochen)
Gesamtmortalität <sup>1)</sup>		kontinuierlich	
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf <sup>2)3)</sup>	x	x	x
Heilung <sup>2)</sup>	x	x	x
Rückfälle <sup>2)3)</sup>	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		kontinuierlich	

<sup>1)</sup> Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Es wurden zu jeder Visite dreifach Sputumproben zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von *Mycobacterium tuberculosis* durch qualitative Kultivierung und säurefeste Bazillenabstriche entnommen. Bis zu Woche 8 erfolgten wöchentliche Visiten; nach Woche 8 bis Woche 24 erfolgten die Visiten im 2-wöchigen Turnus; nach Woche 24 bis Woche 36 erfolgten die Visiten im 4-wöchigen Turnus; nach Woche 36 bis Woche 120 erfolgten die Visiten im 12-wöchigen Turnus.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird im Anhang dargestellt.

*Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und im Anhang dargestellten Endpunkte in der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)*

Endpunkt \ Studienvisite	Screening	Randomisierung	Behandlungsphase		Nachbeobachtungsphase
			Intensive Phase	Folgebehandlungsphase	
			W1-3	ab W4	
Gesamtmortalität <sup>1)</sup>			kontinuierlich		
Heilung <sup>2)</sup>	x	x	x	x	x
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis <sup>2)3)</sup>	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse			kontinuierlich		

<sup>1)</sup> Mortalität wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Beim Screening und bei der Randomisierung wurden jeweils 2 Sputumproben gesammelt, und wenn möglich wurde eine zusätzliche dritte am frühen Morgen genommen. Bei jeder weiteren Visite wurden 2 Sputumproben gesammelt, idealerweise eine am frühen Morgen und ein oder 2 Proben, wenn die Patientin / der Patient keine Probe am frühen Morgen abgegeben hatte. Bis zu Woche 4 erfolgten wöchentliche Visiten; nach Woche 4 bis Woche 52 erfolgten die Visiten im 4-wöchigen Turnus; nach Woche 52 bis Woche 84 erfolgten die Visiten im 8-wöchigen Turnus; nach Woche 84 bis Woche 132 erfolgten die Visiten im 12-wöchigen Turnus.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

### 2.4.1 Studie C208 Stage 2

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

#### Analysepopulation

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation nach der Randomisierung erhalten haben. Es handelt sich um das primäre Analyseset für die Sicherheitsanalysen.

#### Datenschnitte

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

#### Umgang mit fehlenden Werten

Es wurden zu jeder Visite dreifach Sputumproben zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von *Mycobacterium tuberculosis* durch qualitative Kultivierung und AFB-Abstriche entnommen. Zudem wurde die Zeit bis zum Nachweis des Wachstums von *Mycobacterium tuberculosis* im automatisierten Flüssigkultur-System (MGIT) erfasst und auf 42 Tage festgelegt. Für jeden Studienteilnehmenden und jede Probe in der Dreifachprobe wird ein Wert für die Zeit bis zum Bakterienwachstum (der fehlen kann) sowie das MGIT-Ergebnis (positiv; negativ; kontaminiert; kein Ergebnis) nach den folgenden Regeln ermittelt:

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

#### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll nicht präspezifiziert.

## 2.4.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Laut pU erfolgte am 08.12.2022 der finale Datenbankschluss. Die Veröffentlichung des finalen SAP (Version 2.0) erfolgte am 12.05.2022.

### Analysepopulation

- MDR-TB-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmenden, die mindestens ihre erste Studienmedikation erhalten haben und eine Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid aufweisen.

### Datenschnitte

Es liegt der finale Datenschnitt zu Woche 132 vor.

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die gesamte Studienpopulation präspezifiziert (HIV-Status; Resistenzen gegen: Pyrazinamid, Clofazimin, Fluorchinolon, Zweitlinien-Injektionsmittel, Isoniazid, Ethionamid; Ausmaß der Resistenz; Anzahl an Medikamenten zu Baseline; Baseline-AFB-Wert; Colony-Forming-Units (CFU)-Anzahl zu Baseline; Hepatitis-Infektion zu Baseline; Albumin-Wert; Kavernen zu Baseline; BMI; Alter; Gewichtsklasse; Geschlecht; Herkunft; Ethnizität; Studienzentrum; Raucher-Status; vorherige Behandlung mit Erstlinien- und Zweitlinienmedikamenten). Für die MDR-TB-Population wurden keine Subgruppenanalysen im Nutzendossier vorgelegt.

### Einschätzung zu den vorgelegten statistischen Analysen

Alle Analysen beziehen sich auf die MDR-TB-Population.

#### „Gesamtmortalität“

Im SAP v2.0 war ein Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Randomisierungsprotokoll (Version 6.2; Versionen 6.3 oder 7.0; Versionen 8.0 oder 10.0) und HIV-Status (HIV-negativ; HIV-positiv mit CD4-Zahl  $\geq 350$  Zellen/mm<sup>3</sup>; HIV-positiv mit CD4-Zahl  $< 350$  Zellen/mm<sup>3</sup>) präspezifiziert. In Modul 4 des Nutzendossiers legt der pU unstratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Analysen vor. Es ist unklar, warum die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren nicht im Modell berücksichtigt werden. Aufgrund des geringen Anteils HIV-positiver Personen sowie der geringen Anzahl an Todesfällen erscheint das Vorgehen angemessen.

#### „Heilung“ und „Unerwünschte Ereignisse“

Geplant war eine deskriptive Auswertung der beiden Endpunkte. Für UE  $\geq$  Grad 3 waren Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Randomisierungsprotokoll und HIV-Status zur Berechnung der Risikodifferenz geplant. In Modul 4 legt der pU unstratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzer für die Endpunkte vor. Es ist unklar, warum die präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren für UE  $\geq$  Grad 3 nicht im Modell berücksichtigt werden. Aufgrund des geringen Anteils HIV-positiver Personen erscheint das Vorgehen für diesen Stratifizierungsfaktor angemessen.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

### 2.5.1 Studie C208 Stage 2

Das Verzerrungspotential auf Studienebene der Studie C208 Stage 2 wird während der aktiven Behandlungsphase von 24 Wochen und zum Studienende von 120 Wochen als niedrig eingeschätzt (Tabelle 12). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte der Studie C208 Stage 2 wird in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie C208 Stage 2

Studie C208 Stage 2	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Woche 24 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Woche 120 <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Ja <sup>3)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Aktive Behandlungsphase mit der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Studienende.

<sup>3)</sup> Der Hersteller wurde nach der primären Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24 entblindet. Prüfpersonal sowie Patientinnen und Patienten blieben bis einschließlich Woche 120 hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Auf Anfrage des Prüfpersonals wurden die Non-Responder nach Woche 24 individuell entblindet. Insgesamt wurden 3 Personen entblindet; davon 2 Personen aus dem Placebo/BR-Arm und 1 Person aus dem Bedaquilin/BR-Arm.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie.

Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C208 Stage 2

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Ja	Unklar <sup>1)2)</sup>	Nein	Nein	Unklar
Heilung	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

<sup>1)</sup> In beiden Behandlungsarmen besteht ein hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch: Interventionsarm 36,7 %; Kontrollarm 38,3 %).

<sup>2)</sup> Bei Personen, welche die Studie vorzeitig abbrachen und ihre Einwilligung zur Erhebung der Gesamtmortalität gaben, wurde der Lebendstatus alle 6 Monate erfragt. Es ist unklar, wie hoch der Anteil an Personen ist, die die Studie abbrachen und eine Nachverfolgung ablehnten. Angaben zur Anzahl an zensierten Personen und Zensierungsgründen liegen nicht vor.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

## 2.5.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Das Verzerrungspotential auf Studienebene der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) wird als hoch eingeschätzt (Tabelle 14). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 14: Verzerrungspotential der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
STREAM Stage 2	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Bei der in der Nutzenbewertung dargestellten Studienpopulation handelt es sich um eine auf die Indikation zugeschnittene Teilpopulation (MDR-TB-Population: 70,5 %; n = 291) aus der ITT-Population der Studienarme B und C (N = 413).

<sup>2)</sup> Offenes Studiendesign: Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

<sup>3)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht (Tabelle 21). Ab Protokollversion 8.0 konnte den Personen im Kontrollarm (Arm B) anstatt KM auch AM (je nach nationalem TB-Programm) in Form einer Injektion verabreicht werden. Da nur 2 Personen (1,4 %) im Kontrollarm AM eingenommen haben, wird von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen.

<sup>4)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist. Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Abkürzungen: AM: Amikacin; ITT: Intention-to-Treat; KM: Kanamycin; LFX: Levofloxacin MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; TB: Tuberkulose.

Tabelle 15: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch
Heilung	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Objektiv erhobener Endpunkt.

<sup>2)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Interventionsarm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>3)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

- <sup>4)</sup> Es fehlen Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren im Modell. Es bleibt unklar, warum „Studienzentrum“ als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung nicht berücksichtigt wurde. Aufgrund des geringen Anteils HIV-positiver Personen wurde dieser Stratifizierungsfaktor nicht im Modell berücksichtigt. Dieses Vorgehen erscheint angemessen.
- <sup>5)</sup> Aufgrund fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv erhobenen Endpunkt handelt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

##### 3.1.1 Studie C208 Stage 2

Für die Studie C208 Stage 2 wurden 161 Personen gescreent und randomisiert, 79 Personen in den Bedaquilin/BR-Arm und 81 in den Placebo/BR-Arm. Eine Person wurde randomisiert, erhielt jedoch aufgrund von UE nicht die Studienmedikation.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 Allgemeine Angaben	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	79 (100)	81 (100)
Studie beendet, n (%)	50 (63,3)	49 (60,5)
Studie abgebrochen, n (%)	29 (36,7)	31 (38,3)
Aufgrund von:		
UE	9 (11,4)	6 (7,4)
Ungeeignet zur Fortsetzung der Studie	2 (2,5)	6 (7,4)
Schwangerschaft	3 (3,8)	2 (2,5)
Lost to Follow-up	5 (6,3)	3 (3,7)
Non-compliant	3 (3,8)	7 (8,6)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (7,6)	7 (8,6)
Andere Gründe	1 (1,3)	0
Rollover, n (%)	0	1 (1,2) <sup>2)</sup>
Mediane Behandlungsdauer Bedaquilin/Placebo <sup>3)</sup> in Wochen (min; max)	25 (2,0; 29,1)	25 (2,0; 27,9)
Mediane Behandlungsdauer Gesamtbehandlungsphase <sup>3)</sup> in Wochen (min; max)	91,7 (2,0; 120,0)	94,1 (2,0; 137,3)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Eine Person, die zuvor in den Placebo-Arm randomisiert wurde, geht ab Woche 48 in den Rollover-Arm über.

<sup>3)</sup> Inklusive BR.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

<b>Studie C208 Stage 2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Bedaquilin/BR N = 79</b>	<b>Placebo/BR N = 81</b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	36,2 (13,1) 31,0 (18,6)	35,8 (11,0) 35,0 (18,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	52 (65,8) 27 (34,2)	49 (60,5) 32 (39,5)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> afroamerikanisch europäisch hispanisch asiatisch andere	29 (36,7) 8 (10,1) 13 (16,5) 9 (11,4) 20 (25,3)	27 (33,3) 12 (14,8) 15 (18,5) 6 (7,4) 21 (25,9)
<i>Region, n (%)</i> Asien Osteuropa Südafrika Südamerika	8 (10,1) 8 (10,1) 43 (54,4) 20 (25,3)	4 (4,9) 11 (13,6) 45 (55,6) 21 (25,9)
<i>Land, n (%)</i> Südafrika Peru Russland Lettland Brasilien Indien Philippinen Thailand	43 (54,4) 16 (20,3) 3 (3,8) 5 (6,3) 4 (5,1) 4 (5,1) 1 (1,3) 3 (3,8)	45 (55,6) 17 (21,0) 7 (8,6) 4 (4,9) 4 (4,9) 1 (1,2) 2 (2,5) 1 (1,2)
<i>HIV-Status, n (%)</i> negativ positiv	71 (89,9) 8 (10,1)	65 (80,2) 16 (19,8)
<i>Kavernen<sup>1)</sup>, n (%)</i> Kavernen $\geq$ 2 cm in beiden Lungenflügeln Kavernen $\geq$ 2 cm in einem Lungenflügel Keine Kavernen oder Kavernen < 2 cm	13 (16,5) 50 (63,3) 16 (20,3)	16 (19,8) 49 (60,5) 16 (19,8)
<i>Albumin-Wert, n (%)</i> Grad 0 Grad 1 Grad 2 Grad 3	47 (59,5) 12 (15,2) 16 (20,3) 4 (5,1)	36 (44,4) 15 (18,5) 29 (35,8) 1 (1,2)
<i>Vorherige Behandlung mit TB-Erstlinienmedikamenten, n (%)</i> Nein Ja	7 (8,9) 72 (91,1)	11 (13,6) 70 (86,4)
<i>Vorherige Behandlung mit Aminoglykosiden, n (%)</i> Streptomycin	29 (36,7)	18 (22,2)



<b>Studie C208 Stage 2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Bedaquilin/BR N = 79</b>	<b>Placebo/BR N = 81</b>
Vorherige Behandlung mit verschiedenen Anti-TB-Medikamenten, n (%)		
Ethambutol	71 (89,9)	70 (86,4)
Isoniazid	66 (83,5)	62 (76,5)
Pyrazinamid	70 (88,6)	69 (85,2)
Rifampicin	67 (84,8)	63 (77,8)
Rifampicin	71 (89,9)	70 (86,4)
<i>Ausmaß der Resistenz von Mycobacterium tuberculosis, n (%)</i>	N = 79	N = 77
DS-TB	4 (5,1)	4 (5,2)
MDR-TB	75 (94,9)	73 (94,8)
MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	40 (50,6)	47 (61,0)
pre-XDR-TB	16 (20,3)	12 (15,6)
XDR-TB <sup>2)</sup>	3 (3,8)	4 (5,2)
Kein Ergebnis der Testung auf Resistenz gegenüber INH und RMP im Zentrallabor ermittelt <sup>3)</sup>	16 (25,3)	10 (18,2)
<i>PZA-Empfindlichkeit, n (%)</i>	N = 65	N = 68
resistent	43 (66,2)	37 (54,4)
sensitiv	22 (33,8)	31 (45,6)
<i>Fluorchinolon-Empfindlichkeit, n (%)</i>	N = 63	N = 67
resistent	10 (15,9)	8 (11,9)
sensitiv	53 (84,1)	59 (88,1)
<i>Injizierbare Medikamentenempfindlichkeit, n (%)</i>	N = 63	N = 67
resistent	13 (20,6)	12 (17,9)
sensitiv	50 (79,4)	55 (82,1)
<i>CD4-Zellzahl von HIV-infizierten Personen</i>		
Median (min; max)	487 (340; 692)	432,5 (310; 670)
Respiratorische Erkrankungen, n (%)	51 (64,6)	48 (59,3)
Kardiovaskuläre Erkrankungen, n (%)	13 (16,5)	13 (16,0)

<sup>1)</sup> Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

<sup>2)</sup> Personen mit XDR-TB wurde eine Open-label-Behandlung ermöglicht.

<sup>3)</sup> Für 26 Personen (16,3 %; 16 Personen im Bedaquilin/BR-Arm und 10 im Placebo/BR-Arm) in der ITT-Population und 20 Personen (15,2 %; 12 Personen im Bedaquilin/BR-Arm und 8 im Placebo/BR-Arm) in der mITT-Population konnte kein Ergebnis der Testung auf Resistenz gegenüber INH und RMP im Zentrallabor ermittelt werden. Diese Personen wurden basierend auf ihrer medizinischen Vorgeschichte als MDR berücksichtigt (basierend auf einer früheren Sensibilitätsprüfung).

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DS-TB: Drug-sensitive Tuberculosis; INH: Isoniazid; ITT: Intention-to-Treat; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PZA: Pyrazinamid; RMP: Rifampicin; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose; XDR-TB: Extrem arzneimittelresistente Tuberkulose.

*Tabelle 18: Sockeltherapie während der gesamten Behandlungsphase; Studie C208 Stage 2, ITT-Population*

<b>Studie C208 Stage 2 Sockeltherapie</b>	<b>Bedaquilin/BR N = 79 n (%)</b>	<b>Placebo/BR N = 81 n (%)</b>
Einsatz der Sockeltherapie insgesamt	79 (100)	81 (100)
<b>Aminoglykoside</b>	<b>76 (96,2)</b>	<b>78 (96,3)</b>
Amikacinsulfate <sup>1)</sup>	22 (27,8)	27 (33,3)
Aminoglykosid-Antibiotika	14 (17,7)	12 (14,8)
Kanamycin	55 (69,6)	51 (63,0)
Streptomycin	0	2 (2,5)
<b>Fluorchinolone</b>	<b>79 (100)</b>	<b>80 (98,8)</b>
Ciprofloxacin	20 (25,3)	21 (25,9)
Levofloxacin	3 (3,8)	7 (8,6)
Moxifloxacin	4 (5,1)	12 (14,8)
Ofloxacin	61 (77,2)	60 (74,1)
Sparfloxacin	0	2 (2,5)
<b>Makrolide</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>9 (11,1)</b>
Azithromycin	1 (1,3)	1 (1,2)
Clarithromycin	0	8 (9,9)
Makrolide	0	1 (1,2)
<b>Weitere Wirkstoffe</b>	<b>79 (100)</b>	<b>81 (100)</b>
Amoxicillin + Clavulansäure	4 (5,1)	6 (7,4)
Capreomycin	10 (12,7)	23 (28,4)
Clofazimin	1 (1,3)	1 (1,2)
Cycloserin	25 (31,6)	26 (32,1)
Ethambutol	55 (69,6)	61 (75,3)
Ethionamid	70 (88,6)	68 (84,0)
Isoniazid	3 (3,8)	6 (7,4)
Linezolid	0	2 (2,5)
PAS-C	17 (21,5)	28 (34,6)
Protionamid	8 (10,1)	13 (16,0)
Pyrazinamid	77 (97,5)	75 (92,6)
Rifampicin	2 (2,5)	3 (3,7)
Terizidon	22 (27,8)	32 (39,5)

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat.

### **Protokollverletzungen und Begleitmedikation**

Anhand der in der Studie C208 Stage 2 dokumentierten Protokollverletzungen und Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### 3.1.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse einer Teilpopulation (MDR-TB-Population: 70,5 %, n = 291) der ergänzend dargestellten Studie STREAM Stage 2 berichtet, die gemäß der Indikation zugeschnitten wurde. Diese Teilpopulation umfasst ausschließlich Personen mit MDR-TB (definiert als Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid).

*Tabelle 19: Allgemeine Angaben; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population*

<b>Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Allgemeine Angaben</b>	<b>Bedaquilin (Arm C) N = 150</b>	<b>Kontrolle (Arm B) N = 141</b>
ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	211 (100)	202 (100)
MDR-TB-Population <sup>1)</sup> , n (%)	150 (100)	141 (100)
Studie beendet, n (%)	134 (89,3)	128 (90,8)
Studie abgebrochen, n (%)	16 (10,7)	13 (9,2)
Aufgrund von:		
Tod	7 (4,7)	4 (2,8)
Lost to Follow-up	4 (2,7)	4 (2,8)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (2,7)	4 (2,8)
Andere Gründe	1 (0,7)	1 (0,7)
Mediane Behandlungsdauer <sup>2)</sup> in Tagen (min; max)	280 (1; 391)	280 (2; 441)
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Behandlungsdauer bezieht sich auf gesamtes Therapieregime.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose.

*Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population*

<b>Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Bedaquilin (Arm C) N = 150</b>	<b>Kontrolle (Arm B) N = 141</b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	34,6 (10,9)	34,6 (11,9)
Median (min; max)	32,1 (16,0; 64,7)	32,7 (17,8; 64,2)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i>		
< 25 Jahre	29 (19,3)	35 (24,8)
25 bis 45 Jahre	89 (59,3)	76 (53,9)
≥ 45 Jahre	32 (21,3)	30 (21,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	93 (62,0)	86 (61,0)
weiblich	57 (38,0)	55 (39,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
asiatisch	79 (52,7)	71 (50,4)
afroamerikanisch	49 (32,7)	48 (34,0)
europäisch	22 (14,7)	22 (15,6)

<b>Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Bedaquilin (Arm C) N = 150</b>	<b>Kontrolle (Arm B) N = 141</b>
<i>Land, n (%)</i>		
Äthiopien	20 (13,3)	20 (14,2)
Georgien	9 (6,0)	10 (7,1)
Indien	38 (25,3)	31 (22,0)
Moldau	13 (8,7)	12 (8,5)
Mongolei	41 (27,3)	40 (28,4)
Südafrika	13 (8,7)	17 (12,1)
Uganda	16 (10,7)	11 (7,8)
<i>HIV-Status<sup>1)</sup>, n (%)</i>		
negativ	133 (88,7)	126 (89,4)
positiv und CD4 < 350 Zellen/mm <sup>3</sup>	11 (7,3)	7 (5,0)
positiv und CD4 > 350 Zellen/mm <sup>3</sup>	6 (4,0)	8 (5,7)
<i>Kavernen, n (%)</i>	139 (92,7)	133 (94,3)
keine	38 (27,3)	36 (27,1)
eine	18 (12,9)	32 (24,1)
mehrere	83 (59,7)	65 (48,9)
<i>Albumin-Wert, n (%)</i>		
Grad 0	116 (77,3)	121 (85,8)
Grad 1	26 (17,3)	16 (11,3)
Grad 2	8 (5,3)	4 (2,8)
<i>Vorherige Behandlung mit TB-Erstlinien- oder Zweitlinienmedikamenten, n (%)</i>	122 (81,3)	95 (67,4)
Nicht angewandt	5 (4,1)	3 (3,2)
Nur Erstlinienmedikamente	89 (73,0)	65 (68,4)
Nur Zweitlinienmedikamente	17 (13,9)	17 (17,9)
Beides (Erst- und Zweitlinienmedikamente)	11 (9,0)	10 (10,5)
<i>Anzahl der aktiven Medikamente im Therapieschema, n (%)</i>		
2	1 (0,7)	0
3	20 (13,3)	24 (17,0)
4	46 (30,7)	45 (31,9)
5	35 (23,3)	35 (24,8)
6	44 (29,3)	35 (24,8)
7	4 (2,7)	2 (1,2)
<i>Ausmaß der Resistenz von Mycobacterium tuberculosis, n (%)</i>		
MDR-TB	150 (100)	141 (100)

<sup>1)</sup> Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

Abkürzungen: MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose.

Tabelle 21: Arzneimittel der Therapieregime während der Behandlungsphase; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Arzneimittel der Therapieregime während Behandlungsphase	Bedaquilin (Arm C) N = 150 n (%)	Kontrolle (Arm B) N = 141 n (%)
Clofazimin	150 (100)	141 (100)
Ethambutol	150 (100)	141 (100)
Isoniazid	150 (100)	141 (100)
Levofloxacin	150 (100)	57 (40,4)
Protionamid	150 (100)	141 (100)
Pyrazinamid	150 (100)	141 (100)
Kanamycin	5 (3,3)	141 (100)
Ethionamid	3 (2,0)	4 (2,8)
Linezolid	3 (2,0)	17 (12,1)
Cycloserin	2 (1,3)	7 (5,0)
Delamanid	2 (1,3)	2 (1,4)
Amikacin	1 (0,7)	2 (1,4)
Moxifloxacin	1 (0,7)	100 (70,9)
Terizidon	1 (0,7)	2 (1,4)
Capreomycin	0	2 (1,4)
<i>Salvage-Therapie</i> Bedaquilin	-	k. A.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose.

### Protokollverletzungen und Begleitmedikation

Anhand der in der Studie STREAM Stage 2 dokumentierten Protokollverletzungen und Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### 3.2 Mortalität

#### 3.2.1 Studie C208 Stage 2

Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.10.2012 (Addendum zur finalen Analyse) zur Gesamtmortalität in der Studie C208 Stage 2 sind in Tabelle 22 und Abbildung 2 dargestellt. Der Anteil zensierter Personen sowie die Zensierungsgründe sind nicht berichtet. Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen.

Tabelle 22: Ergebnisse „Gesamtmortalität“; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 Gesamtmortalität <sup>1)2)</sup>	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	HR [95%-KI] <sup>3)4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>
Anzahl Personen mit Ereignis, n (%)	10 (12,7)	3 (3,7)	3,23 [0,85; 12,27]; 0,130
Zensierungen <sup>6)</sup> , n (%)	k. A.	k. A.	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.	
Mediane Zeit bis Ereignis [95%-KI]	n. e. [34,6; n. e.]	n. e. [38,6; n. e.]	

- 1) Daten aus der finalen Analyse einschließlich der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Studienabbrechern; Datenschnitt: 16.10.2012 (Addendum).
- 2) Das Relative Risiko [95%-KI] (berechnet mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen) für die Gesamtmortalität beträgt: 2,61 [0,73; 9,28], p = 0,126.
- 3) Zeit bis zum Überleben ist sekundärer Endpunkt.
- 4) Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.
- 5) Der p-Wert des HR wurde mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.
- 6) Der Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch) betrug im Interventionsarm 36,7 %, im Kontrollarm 38,3 %.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.

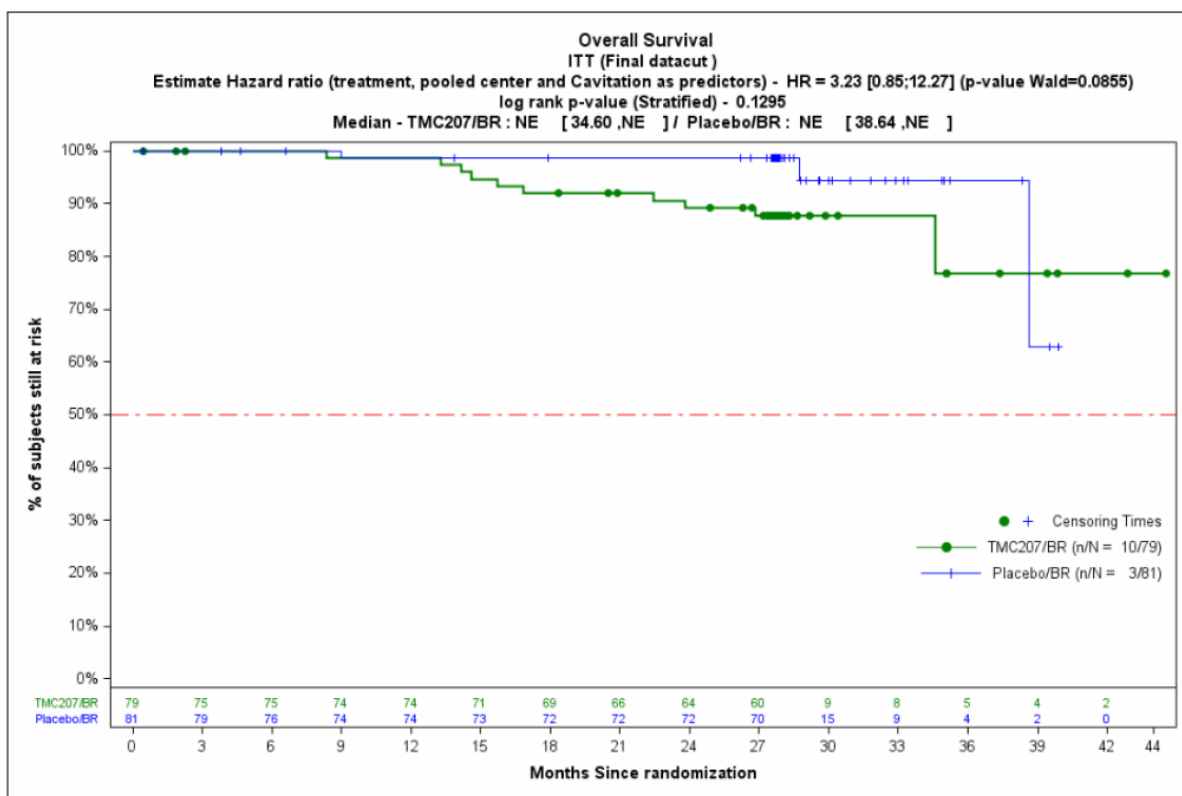


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

### 3.2.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zur Gesamtmortalität der ergänzend dargestellten Studie STREAM Stage 2 sind in Tabelle 23 und Abbildung 3 dargestellt.

*Tabelle 23: Ergebnisse „Gesamtmortalität“ zu Woche 132, Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population*

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Gesamtmortalität <sup>1)</sup>	Bedaquilin (Arm C) <sup>2)</sup> N = 150	Kontrolle (Arm B) <sup>2)3)</sup> N = 141	HR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>
Anzahl Personen mit Ereignis, n (%)	7 (4,7)	4 (2,8)	1,70 [0,50; 5,80]; 0,39
Zensurierungen, n (%)	k. A.	k. A.	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.	
Mediane Zeit bis Ereignis [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	

<sup>1)</sup> Nach Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers beträgt das Relative Risiko [95%-KI] (unstratifiziert) für die Gesamtmortalität: 1,62 [0,48; 5,41], p = 0,44.

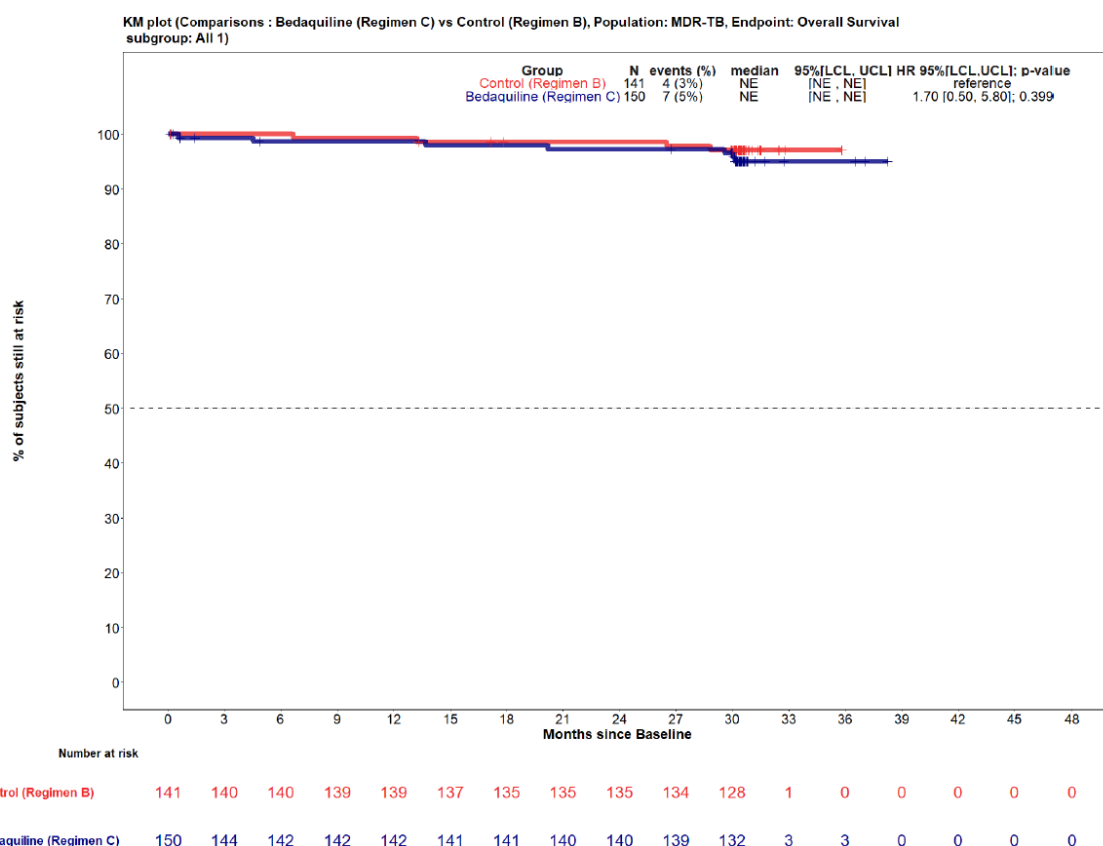
<sup>2)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>3)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>4)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.

<sup>5)</sup> Der p-Wert des HR wurde mittels unstratifizierten Log-Rank-Test berechnet.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; n. e.: nicht erreicht.



*Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population*

### 3.3 Morbidität

#### 3.3.1 Studie C208 Stage 2

##### Heilung

Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 31.01.2012 (Woche 120) zur Heilung gemäß WHO-Definition 2008 in der Studie C208 Stage 2 sind in Tabelle 24 dargestellt. Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen. Nach Angaben des pU wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert.

Tabelle 24: Ergebnisse „Heilung“ zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 Heilung	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>1)</sup>
Gemäß WHO 2008, n (%) <sup>2)</sup>	45 (57,0)	27 (33,3)	1,67 [1,17; 2,38]; 0,006

<sup>1)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.

<sup>2)</sup> Nach Angaben des pU wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert [19]. Der Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch) betrug im Interventionsarm 36,7 %, im Kontrollarm 38,3 %.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

#### 3.3.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

##### Heilung

Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zu Woche 132 zur Heilung gemäß WHO-Definition 2008 in der ergänzend dargestellten Studie STREAM Stage 2 sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Ergebnisse „Heilung“ zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Heilung	Bedaquilin (Arm C) <sup>1)</sup> N = 150	Kontrolle (Arm B) <sup>1)2)</sup> N = 141	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
Gemäß WHO 2008, n (%) <sup>4)</sup>	120 (80,0)	91 (64,5)	1,24 [1,07; 1,44]; 0,004

<sup>1)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>2)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>4)</sup> Bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten, wurde der Erregernachweis als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse negativ waren.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; RR: Relatives Risiko; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

### 3.4 Lebensqualität

Es wurden in den Studien C208 Stage 2 und STREAM Stage 2 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.



### 3.5 Sicherheit

#### 3.5.1 Studie C208 Stage 2

In Studie C208 Stage 2 betrug die mediane Behandlungsdauer für die Gesamtbehandlung inklusive Sockeltherapie 91 Wochen im Bedaquilin/BR-Arm und 94 Wochen im Placebo/BR-Arm. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE ist nachfolgend für Woche 24 und Woche 120 dargestellt.

Tabelle 26: Zusammenfassung der UE; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

<b>Studie C208 Stage 2 Zusammenfassung der UE Personen mit <math>\geq 1</math> Ereignis</b>	<b>Bedaquilin/BR N = 79 n (%)</b>	<b>Placebo/BR N = 81 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>1)</sup>; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Woche 24</b>			
UE (ergänzend dargestellt)	77 (97,5)	77 (95,1)	-
Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <sup>2)</sup>	22 (27,8)	19 (23,5)	1,19 [0,7; 2,02]; 0,59
SUE	6 (7,6)	1 (1,2)	6,15 [0,76; 49,95]; 0,062
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	4 (5,1)	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94]; 1,00
<b>Woche 120<sup>3)</sup></b>			
UE (ergänzend dargestellt)	78 (98,7)	79 (97,5)	-
Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <sup>2)</sup>	34 (43,0)	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77]; 0,42
SUE	18 (22,8)	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27]; 0,56
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	4 (5,1)	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94]; 1,00

<sup>1)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>2)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DMID).

<sup>3)</sup> Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei  $\geq 10\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz  $\geq 10\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 120<sup>1)</sup>; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 UE jeglichen Schweregrads <sup>2)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin/BR N = 79 n (%)	Placebo/BR N = 81 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>53 (67,1)</b>	<b>53 (65,4)</b>	<b>1,03 [0,82; 1,28]; 0,87</b>
Übelkeit	32 (40,5)	30 (37,0)	1,09 [0,74; 1,62]; 0,75
Erbrechen	23 (29,1)	22 (27,2)	1,07 [0,65; 1,76]; 0,86
Schmerzen Oberbauch	10 (12,7)	8 (9,9)	1,28 [0,53; 3,08]; 0,62
Gastritis	9 (11,4)	16 (19,8)	0,58 [0,27; 1,23]; 0,19
Diarrhö	5 (6,3)	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90]; 0,030
Dyspepsie	4 (5,1)	12 (14,8)	0,34 [0,12; 1,01]; 0,062
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>41 (51,9)</b>	<b>44 (54,3)</b>	<b>0,96 [0,71; 1,28]; 0,87</b>
Nasopharyngitis	11 (13,9)	4 (4,9)	2,82 [0,94; 8,48]; 0,061
Influenza	6 (7,6)	9 (11,1)	0,68 [0,26; 1,83]; 0,59
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>40 (50,6)</b>	<b>33 (40,7)</b>	<b>1,24 [0,88; 1,75]; 0,27</b>
Kopfschmerz	23 (29,1)	18 (22,2)	1,31 [0,77; 2,23]; 0,37
Schwindelgefühl	11 (13,9)	11 (13,6)	1,03 [0,47; 2,23]; 1,00
<b>Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>39 (49,4)</b>	<b>40 (49,4)</b>	<b>1,00 [0,73; 1,37]; 1,00</b>
Arthralgie	29 (36,7)	18 (22,9)	1,35 [0,85; 2,14]; 0,24
Rückenschmerzen	9 (11,4)	8 (9,9)	1,15 [0,47; 2,84]; 0,80
Myalgie	6 (7,6)	7 (8,6)	0,88 [0,31; 2,50]; 1,00
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4 (5,1)	4 (4,9)	1,03 [0,27; 3,96]; 1,00
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>35 (44,3)</b>	<b>35 (43,2)</b>	<b>1,03 [0,72; 1,46]; 1,00</b>
Hyperurikämie	20 (25,3)	27 (33,3)	0,76 [0,47; 1,24]; 0,30
Anorexie	9 (11,4)	6 (7,4)	1,54 [0,57; 4,12]; 0,43
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>31 (39,2)</b>	<b>27 (33,3)</b>	<b>1,18 [0,78; 1,78]; 0,51</b>
Brustkorbschmerz	10 (12,7)	8 (9,9)	1,28 [0,53; 3,08]; 0,62
Schmerzen an der Injektionsstelle	9 (11,4)	10 (12,3)	0,92 [0,40; 2,15]; 1,00
Fieber	8 (10,1)	7 (8,6)	1,17 [0,45; 3,08]; 0,79
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>31 (39,2)</b>	<b>35 (43,2)</b>	<b>0,91 [0,63; 1,32]; 0,63</b>
Hämoptoe	16 (20,3)	14 (17,3)	1,17 [0,61; 2,24]; 0,69
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>27 (34,2)</b>	<b>29 (35,8)</b>	<b>0,95 [0,63; 1,46]; 0,87</b>
Einseitige Taubheit	10 (12,7)	7 (8,6)	1,46 [0,59; 3,66]; 0,45
Tinnitus	3 (3,8)	11 (13,6)	0,28 [0,08; 0,96]; 0,047

Studie C208 Stage 2 UE jeglichen Schweregrads <sup>2)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Bedaquilin/BR N = 79 n (%)	Placebo/BR N = 81 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>25 (31,6)</b>	<b>28 (34,6)</b>	<b>0,92 [0,59; 1,42]; 0,74</b>
Pruritus	11 (13,9)	15 (18,5)	0,75 [0,37; 1,53]; 0,52
<b>Untersuchungen</b>	<b>23 (29,1)</b>	<b>24 (29,6)</b>	<b>0,98 [0,61; 1,59]; 1,00</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>18 (22,8)</b>	<b>20 (24,7)</b>	<b>0,92 [0,53; 1,61]; 0,85</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>18 (22,8)</b>	<b>17 (21,0)</b>	<b>1,09 [0,60; 1,95]; 0,85</b>
Schlaflosigkeit	13 (16,5)	10 (12,3)	1,33 [0,62; 2,86]; 0,51
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>11 (13,9)</b>	<b>15 (18,5)</b>	<b>0,75 [0,37; 1,53]; 0,52</b>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>11 (13,9)</b>	<b>15 (18,5)</b>	<b>0,75 [0,37; 1,53]; 0,52</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>10 (12,7)</b>	<b>7 (8,6)</b>	<b>1,46 [0,59; 3,66]; 0,45</b>
<b>Herzkrankungen</b>	<b>6 (7,6)</b>	<b>13 (16,0)</b>	<b>0,47 [0,19; 1,18]; 0,14</b>

<sup>1)</sup> Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen.

<sup>2)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DMID).

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere UE (Grad $\geq 3$ )

Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei  $\geq 5$  % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5$  % nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 120<sup>1)</sup>; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <sup>2)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Bedaquilin/BR N = 79 n (%)	Placebo/BR N = 81 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>11 (13,9)</b>	<b>13 (16,0)</b>	<b>0,87 [0,41; 1,82]; 0,83</b>
Hyperurikämie	10 (12,7)	13 (16,0)	0,79 [0,37; 1,69]; 0,65
<b>Erhöhte Werte bei Blutuntersuchungen</b>	<b>7 (8,9)</b>	<b>3 (3,7)</b>	<b>2,39 [0,64; 8,92]; 0,21</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8 (10,1)</b>	<b>4 (4,9)</b>	<b>2,05 [0,64; 6,54]; 0,24</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>4,10 [0,47; 5,89]; 0,21</b>

<sup>1)</sup> Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen.

<sup>2)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DMID).

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Nur in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten SUE bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm bis Woche 120 auf. Im Bedaquilin/BR-Arm traten bei 6 Personen (7,6 %) und im Placebo/BR-Arm bei 4 Personen (4,9 %) SUE auf (RR: 1,54 (95%-KI: [0,45; 5,24]));  $p = 0,53$ ).

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 29: UE von besonderem Interesse zu Woche 120<sup>1)</sup>; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 UE von besonderem Interesse <sup>2)</sup> Standardised MedDRA Queries	Bedaquilin/BR N = 79 n (%)	Placebo/BR N = 81 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Akute Pankreatitis</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (3,8)	1 (1,2)	3,08 [0,33;28,95]; 0,36
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	2 (2,5)	1 (1,2)	2,05 [0,19; 22,16]; 0,62
SUE	1 (1,3)	0 (0)	n. a.
<b>Rhabdomyolyse/Myopathie</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0 (0)	0 (0)	n. a.
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
<b>Schwere kutane UE</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,3)	4 (4,9)	0,26 [0,03; 2,24]; 0,37
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
<b>Torsades de Pointes / QT-Verlängerung</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (5,1)	4 (4,9)	1,03 [0,27; 3,96]; 1,00
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
<b>Erkrankungen der Leber</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	11 (13,9)	5 (6,2)	2,26 [0,82; 6,20]; 0,12
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	4 (5,1)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.

<sup>1)</sup> Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen.

<sup>2)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DMID).

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht auswertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### 3.5.2 Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

In der ergänzend dargestellten Studie STREAM Stage 2 war die mediane Behandlungsdauer mit 280 Tagen im Bedaquilin-Arm (Arm C) und Kontrollarm (Arm B) vergleichbar. UE wurden bis zum Ende des Follow-up berichtet. Die Auswertungen beziehen sich auf UE, die während der 40-wöchigen Behandlungsphase und der anschließenden Nachbeobachtungsphase bis zum finalen Datenschnitt (Woche 132) aufgetreten sind. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE ist nachfolgend dargestellt.

*Tabelle 30: Zusammenfassung der UE zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population*

<b>Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Zusammenfassung der UE Personen mit <math>\geq 1</math> Ereignis</b>	<b>Bedaquilin (Arm C)<sup>1)</sup> N = 150 n (%)</b>	<b>Kontrolle (Arm B)<sup>1)2)</sup> N = 141 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>3)</sup>; p-Wert<sup>3)</sup></b>
UE (ergänzend dargestellt)	145 (96,7)	138 (97,9)	-
Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <sup>4)</sup>	83 (55,3)	80 (56,7)	0,97 [0,80; 1,20]; 0,81
SUE	34 (22,7)	30 (21,3)	1,07 [0,69; 1,64]; 0,77
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>5)</sup>	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>2)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>4)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DAIDS).

<sup>5)</sup> Nach Angaben des pU in Modul 4 des Nutzendossiers wurden die Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht dargestellt, weil aufgrund der nicht einheitlichen und unvollständigen Erhebung die Ergebnisse nicht vergleichbar sind [11].

Abkürzungen: DAIDS: Division of AIDS; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei  $\geq 10\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz  $\geq 10\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) UE jeglichen Schweregrads <sup>1)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin (Arm C) <sup>2)</sup> N = 150 n (%)	Kontrolle (Arm B) <sup>2)3)</sup> N = 141 n (%)	RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen d. Gastrointestinaltrakts</b>	<b>127 (84,7)</b>	<b>123 (87,2)</b>	<b>0,97 [0,88; 1,06]; 0,53</b>
Übelkeit	87 (58,0)	94 (66,7)	0,87 [0,73; 1,04]; 0,13
Erbrechen	85 (56,7)	88 (62,4)	0,91 [0,75; 1,10]; 0,32
Schmerzen Oberbauch	32 (21,3)	34 (24,1)	0,89 [0,58; 1,35]; 0,57
Dyspepsie	25 (16,7)	20 (14,2)	1,18 [0,68; 2,02]; 0,56
Abdominalschmerz	20 (13,3)	14 (9,9)	1,34 [0,71; 2,56]; 0,37
Gastritis	12 (8,0)	4 (2,8)	2,82 [0,93; 8,54]; 0,07
Diarrhö	11 (7,3)	18 (12,8)	0,57 [0,28; 1,17]; 0,13
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>68 (45,3)</b>	<b>64 (45,4)</b>	<b>1,00 [0,78; 1,28]; 0,99</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>60 (40,0)</b>	<b>78 (55,3)</b>	<b>0,72 [0,57; 0,93]; 0,010</b>
Schwindelgefühl	32 (21,3)	35 (24,8)	0,86 [0,56; 1,31]; 0,48
Kopfschmerz	30 (20,0)	40 (28,4)	0,70 [0,47; 1,07]; 0,10
Schlechte Schlafqualität	9 (6,0)	16 (11,3)	0,53 [0,24; 1,16]; 0,11
<b>Erkrankungen der Nieren u. Harnwege</b>	<b>30 (20,0)</b>	<b>32 (22,7)</b>	<b>0,88 [0,57; 1,37] 0,58</b>
Proteinurie	21 (14,0)	20 (14,2)	0,99 [0,56; 1,74]; 0,96
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>88 (58,7)</b>	<b>71 (50,4)</b>	<b>1,17 [0,94; 1,44]; 0,16</b>
Arthralgie	69 (46,0)	50 (35,5)	1,30 [0,98; 1,72]; 0,07
Schmerz in einer Extremität	19 (12,7)	12 (8,5)	1,49 [0,75; 2,95]; 0,26
Myalgie	15 (10,0)	8 (5,7)	1,76 [0,77; 4,03]; 0,18
<b>Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen</b>	<b>74 (49,3)</b>	<b>59 (41,8)</b>	<b>1,18 [0,92; 1,52]; 0,20</b>
Appetit vermindert	39 (26,0)	26 (18,4)	1,41 [0,91; 2,19]; 0,13
Hyperurikämie	23 (15,3)	21 (14,9)	1,03 [0,60; 1,78]; 0,92
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>66 (44,0)</b>	<b>67 (47,5)</b>	<b>0,93 [0,72; 1,19]; 0,55</b>
Fieber	41 (27,3)	23 (16,3)	1,68 [1,06; 2,64]; 0,027
Brustkorbschmerz	31 (20,7)	21 (14,9)	1,39 [0,84; 2,30]; 0,20
Unwohlsein	9 (6,0)	15 (10,6)	0,56 [0,26; 1,25]; 0,16
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>63 (42,0)</b>	<b>56 (39,7)</b>	<b>1,06 [0,80; 1,40]; 0,69</b>
Husten	39 (26,0)	28 (19,9)	1,31 [0,85; 2,01]; 0,22
Dyspnoe	26 (17,3)	27 (19,1)	0,91 [0,56; 1,47]; 0,69

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) UE jeglichen Schweregrads <sup>1)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin (Arm C) <sup>2)</sup> N = 150 n (%)	Kontrolle (Arm B) <sup>2)3)</sup> N = 141 n (%)	RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
Husten mit Auswurf	17 (11,3)	18 (12,8)	0,89 [0,48; 1,65]; 0,71
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>33 (22,0)</b>	<b>61 (43,3)</b>	<b>0,51 [0,36; 0,73]; &lt; 0,001</b>
Taubheit	16 (10,7)	29 (20,6)	0,52 [0,29; 0,91]; 0,023
Tinnitus	6 (4,0)	25 (17,7)	0,23 [0,10; 0,53]; 0,001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>73 (48,7)</b>	<b>61 (43,3)</b>	<b>1,13 [0,88; 1,45]; 0,36</b>
Pruritus	43 (28,7)	34 (24,1)	1,19 [0,81; 1,75]; 0,38
Ausschlag	19 (12,7)	12 (8,5)	1,49 [0,75; 2,95]; 0,26
Trockene Haut	16 (10,7)	11 (7,8)	1,37 [0,66; 2,84]; 0,40
Hautverfärbung	16 (10,7)	7 (5,0)	2,15 [0,91; 5,07] 0,08
<b>Untersuchungen</b>	<b>124 (82,7)</b>	<b>115 (81,6)</b>	<b>1,01 [0,91; 1,13]; 0,81</b>
Elektrokardiogramm QT verlängert <sup>5)</sup>	97 (64,7)	86 (61)	1,06 [0,89; 1,27]; 0,52
Harnsäure im Blut erhöht	42 (28,0)	38 (27,0)	1,04 [0,72; 1,51]; 0,84
Alanin-Aminotransferase erhöht	35 (23,3)	33 (23,4)	1,00 [0,66; 1,51]; 0,99
Aspartat-Aminotransferase erhöht	35 (23,3)	23 (16,3)	1,43 [0,89; 2,30]; 0,14
Gewicht erniedrigt	19 (12,7)	9 (6,4)	1,98 [0,93; 4,24]; 0,08
Bikarbonat im Blut erniedrigt	17 (11,3)	16 (11,3)	1,00 [0,53; 1,90]; 1,00
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>21 (14,0)</b>	<b>14 (9,9)</b>	<b>1,41 [0,75; 2,66]; 0,29</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>27 (18)</b>	<b>30 (21,3)</b>	<b>0,85 [0,53; 1,35]; 0,48</b>
Schlaflosigkeit	21 (14,0)	15 (10,6)	1,32 [0,71; 2,45]; 0,39
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>20 (13,3)</b>	<b>14 (9,9)</b>	<b>1,34 [0,71; 2,56]; 0,37</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>16 (10,7)</b>	<b>24 (17,0)</b>	<b>0,63 [0,35; 1,13]; 0,12</b>
Hepatitis toxisch	9 (6,0)	16 (11,3)	0,53 [0,24; 1,16]; 0,11
<b>Herzkrankungen</b>	<b>37 (24,7)</b>	<b>35 (24,8)</b>	<b>0,99 [0,67; 1,48]; 0,98</b>
Palpitationen	19 (12,7)	13 (9,2)	1,37 [0,70; 2,68]; 0,35

<sup>1)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DAIDS).

<sup>2)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>3)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>5)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: DAIDS: Division of AIDS; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFX: Moxifloxacin; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.



### Schwere UE (Grad $\geq 3$ )

Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <sup>1)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Bedaquilin (Arm C) <sup>2)</sup> N = 150 n (%)	Kontrolle (Arm B) <sup>2)3)</sup> N = 141 n (%)	RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	<b>64 (42,7)</b>	<b>57 (40,4)</b>	<b>1,05 [0,80; 1,39]; 0,70</b>
Elektrokardiogramm QT verlängert <sup>5)</sup>	43 (28,7)	38 (27,0)	1,06 [0,73; 1,54]; 0,74
Aspartat-Aminotransferase erhöht	12 (8,0)	9 (6,4)	1,25 [0,55; 2,88]; 0,60
<b>Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen</b>	<b>14 (9,3)</b>	<b>9 (6,4)</b>	<b>1,46 [0,65; 3,27]; 0,36</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>7 (4,7)</b>	<b>12 (8,5)</b>	<b>0,55 [0,22; 1,35]; 0,19</b>

<sup>1)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DAIDS).

<sup>2)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>3)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>5)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: DAIDS: Division of AIDS; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFX: Moxifloxacin; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Angaben zum Auftreten von SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term bis Woche 132 konnten für die Studie STREAM Stage 2 nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden.



## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 33: UE von besonderem Interesse zu Woche 132; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) UE von besonderem Interesse <sup>1)</sup> Standardised MedDRA Queries	Bedaquilin (Arm C) <sup>2)</sup> N = 150 n (%)	Kontrolle (Arm B) <sup>2)3)</sup> N = 141 n (%)	RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Akute Pankreatitis</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	19 (12,7)	29 (20,6)	0,62 [0,36; 1,05]; 0,07
Schwere UE (Grad ≥ 3)	4 (2,7)	4 (2,8)	0,94 [0,24; 3,69]; 0,93
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
<b>Rhabdomyolyse/Myopathie</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0 (0)	0 (0)	n. a.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
<b>Schwere kutane UE</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	9 (6,0)	8 (5,7)	1,06 [0,42; 2,67]; 0,91
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
<b>Torsades de Pointes / QT-Verlängerung</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	98 (65,3)	86 (61,0)	1,07 [0,90; 1,28]; 0,44
Schwere UE (Grad ≥ 3)	44 (29,3)	38 (27,0)	1,09 [0,75; 1,57]; 0,65
SUE	1 (0,7)	0 (0)	n. a.
<b>Erkrankungen der Leber</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	57 (38,0)	77 (54,6)	0,70 [0,54; 0,90]; 0,005
Schwere UE (Grad ≥ 3)	9 (6,0)	12 (8,5)	0,70 [0,31; 1,62]; 0,41
SUE	6 (4,0)	4 (2,8)	1,41 [0,41; 4,89]; 0,59
<b>Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	k. A.	k. A.	k. A.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DAIDS).

<sup>2)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>3)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: DAIDS: Division of AIDS; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFX: Moxifloxacin; n. a.: nicht auswertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Bedaquilin

Bedaquilin (Sirturo®) wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann [20]. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von Bedaquilin bei Erwachsenen beträgt 400 mg einmal täglich in den ersten zwei Wochen und ab Woche 3 bis Woche 24 200 mg dreimal pro Woche (orale Gabe). Laut Fachinformation beträgt die gesamte Behandlungsdauer 24 Wochen [20].

Von der EMA wurde eine bedingte Zulassung erteilt, mit der Auflage die finalen Ergebnisse der vergleichenden Studie STREAM (Stage 2) bis zum 4. Quartal 2023 vorzulegen.

In die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie C208 Stage 2 wurden neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit MDR-TB im Alter von  $\geq 18$  und  $\leq 65$  Jahren eingeschlossen. Bei 95 % der eingeschlossenen Personen in beiden Studienarmen lag eine MDR-TB vor. Die Studie spiegelt somit die erwachsene Zulassungspopulation wider. Die Dosierung und Behandlungsdauer von Bedaquilin erfolgte FI-konform. Bezüglich des Versorgungskontextes ist zu sagen, dass die Studie vor allem in Studienzentren außerhalb von Europa durchgeführt wurde.

In Studie STREAM Stage 2 wurden Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, einschließlich Personen mit Rifampicin-resistenter und Isoniazid-sensitiver Tuberkulose ab 15 Jahren eingeschlossen. Die Studienpopulation weicht somit von dem zugelassenen Anwendungsgebiet ab. Mit dem Dossier wurden Auswertungen für die „MDR-TB-Population“ eingereicht. Diese Teilpopulation (70,5 %, n = 291) der Studie Stream Stage 2 umfasst ausschließlich Personen mit MDR-TB (definiert als Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid) und entspricht somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Dosierung von Bedaquilin erfolgte FI-konform. Jedoch weicht die 40-wöchige Behandlungsdauer von der in der Fachinformation empfohlenen Behandlungsdauer für Bedaquilin von 24 Wochen ab. Sofern die Behandlung für eine Dauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden [20]. Jedoch wird die Behandlungsdauer von 40 Wochen in der Studie STREAM Stage 2 weder im Studienbericht noch durch den pU entsprechend begründet. Daher wird die Studie STREAM Stage 2 in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie (C208 Stage 2) entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen basiert.

### 4.2 Design und Methodik der Studien

#### 4.2.1 Studie C208

##### Studiendesign

Studie C208 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte und multizentrische Phase-II-Studie, in der die antibakterielle Aktivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie (Sockeltherapie (BR)) bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit MDR-TB mit positivem Sputumabstrich und bestätigter In-vitro-Resistenz gegen wenigstens Rifampicin und Isoniazid evaluiert wurde. Studie C208 besteht aus 2 Teilen: Stage 1 entspricht aufgrund der 8-wöchigen Behandlungsdauer mit der Studienmedikation nicht dem Anwendungsgebiet von Bedaquilin und ist nicht relevant für die Nutzenbewertung. Die

Dosierung und die 24-wöchige Behandlungsdauer von Bedaquilin in Stage 2 erfolgte FI-konform und wird für die Nutzenbewertung als relevant bewertet.

Die Randomisierung zu den Studienarmen im Verhältnis 1:1 erfolgte stratifiziert nach Studienzentren und nach Kavernen in der Lunge. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten erfolgte auf die Studienarme Bedaquilin (gemäß der Zulassung und/oder Empfehlung nationaler Therapieleitlinien) bzw. Placebo, jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie. Die Sockeltherapie wurde vor der Randomisierung spezifiziert und erfolgte weitestgehend standardisiert. Sie war als Kombinationstherapie gestaltet und beinhaltete bevorzugt die 5 Arzneimittel Ethionamid, Kanamycin, Pyrazinamid, Ofloxacin und Cycloserin/Terizidon. Im Fall der verminderten Arzneimittelverfügbarkeit oder Intoleranz gegen einen der verabreichten Wirkstoffe konnten Substitutionen erfolgen.

Im Anschluss an die klinische Prüfphase (Behandlung mit Bedaquilin bzw. Placebo zusätzlich zur Sockeltherapie für 24 Wochen) wurde die Sockeltherapie fortgesetzt, bis zum Behandlungsende zu Woche 120. Die Studie ist abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung liegen die finalen Auswertungen zum Studienende vor. Es wird der Datenschnitt vom 31.01.2012 für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen herangezogen und der Datenschnitt vom 16.10.2012 für die Analyse zur Gesamtmortalität.

Die mediane Behandlungsdauer war mit 25 Wochen im Bedaquilin/BR-Arm und Placebo/BR-Arm vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer für die Gesamtbehandlung inklusive Sockeltherapie betrug 91 Wochen im Bedaquilin/BR-Arm und 94 Wochen im Placebo/BR-Arm. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer konnten nicht identifiziert werden.

### **Studienpopulation**

Für Studie C208 Stage 2 wurden 161 Personen gescreent und randomisiert, 79 Personen in den Bedaquilin/BR-Arm und 81 in den Placebo/BR-Arm. Eine Person wurde randomisiert, erhielt jedoch aufgrund von UE nicht die Studienmedikation. Zum finalen Datenschnitt hat mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten die Studie abgeschlossen. 36,7 % der Studienteilnehmenden im Bedaquilin/BR-Arm und 38,3 % im Placebo/BR-Arm haben die Studie abgebrochen. Gründe für einen Studienabbruch waren Auftreten von UE (11,4 % im Bedaquilin/BR-Arm vs. 7,4 % im Placebo/BR-Arm), Entzug der Einverständniserklärung (7,6 % vs. 8,6 %), Non-compliant (3,8 % vs. 8,6 %), Ungeeignetheit zur Fortsetzung der Studie (2,5 % vs. 7,4 %) und „Lost to Follow-up“ (6,3 % vs. 3,7 %). Die demographischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen waren vergleichbar. Lediglich die vorherige Behandlung mit Streptomycin war im Bedaquilin/BR-Arm höher (36,7 %) als im Placebo/BR-Arm (22,2 %). Das mediane Alter beträgt im Bedaquilin/BR-Arm 31,0 Jahre und im Placebo/BR-Arm 35,0 Jahre. 65,8 % der Studienteilnehmenden im Bedaquilin/BR-Arm und 60,5 % im Placebo/BR-Arm waren männlich. Die Studie wurde in 15 Zentren in 8 Ländern durchgeführt: Brasilien, Indien, Lettland, Peru, Philippinen, Russland, Südafrika, Thailand. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden stammte aus Südafrika und ein Viertel aus Südamerika. Hinsichtlich der Sockeltherapie zeigten sich bei der Einnahme von Makroliden, PAS-C und Terizidon Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Einnahme dieser Arzneimittel war während der Studie im Placebo/BR-Arm um ungefähr 10 % höher als im Bedaquilin/BR-Arm.

### **Verzerrungspotential**

Das Verzerrungspotential wird während der aktiven Behandlungsphase von 24 Wochen und zum Studienende von 120 Wochen als niedrig eingeschätzt.

## 4.2.2 Studie STREAM (ergänzend dargestellt)

### Studiendesign

Studie STREAM ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppen-design bei Patientinnen und Patienten mit MDR-TB, einschließlich Personen mit Rifampicin-resistenter und Isoniazid-sensitiver Tuberkulose. Die Randomisierung zu den Studienarmen erfolgte im Verhältnis 1:2:2:2 stratifiziert nach Studienzentrum sowie HIV-Status und CD4-Zellzahl.

Die Patientinnen und Patienten wurden auf vier Behandlungsarme zugeteilt:

- A: Von der WHO 2011–2018 empfohlenes 20-monatiges MDR-TB-Behandlungsregime.
- B: Moxifloxacin (MXF) (oder Levofloxacin (LFX) ab Protokollversion 8.0) + Clofazimin (CFZ) + Ethambutol (EMB) + Pyrazinamid (PZA) + Isoniazid (INH) + Prothionamid (PTO) + Kanamycin (KM) (oder Amikacin (AM), je nach nationalem Tuberkulose-Programm ab Protokollversion 8.0)
- C: Bedaquilin (BDQ)+ LFX + CFZ + EMB + PZA + INH + PTO
- D: BDQ + LFX + CFZ + PZA + INH + KM

Die Studie besteht aus 2 Teilen: In Stage 1 erfolgte ein Vergleich des Langzeitregimes (Studienarm A) mit dem Kontrollregime (Studienarm B). In Stage 2 wurden die beiden Bedaquilin-haltigen Regime (Studienarme C und D) jeweils mit dem Kontrollregime (Studienarm B) verglichen. Für die Nutzenbewertung wird nur der Vergleich der Studienarme C vs. B der Studie STREAM Stage 2 berücksichtigt. Studienarm D wird aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer nicht herangezogen (siehe auch Tabelle 6 und Abbildung 1). Die kürzere Behandlungsdauer mit 28 Wochen, einschließlich der intensiven Phase mit 8 Wochen, in Studienarm D unterscheidet sich deutlich von der 40-wöchigen Behandlungsdauer einschließlich der 16-wöchigen intensiven Phase in Studienarm B, sodass ein Vergleich dieser Studienarme als nicht adäquat angesehen wird. Studienarm A wird nicht berücksichtigt, da der Vergleich von Studienarm A (lokal verwendetes WHO-Regime) gegen Studienarm B (Kontrollregime) Bestandteil der Studie STREAM Stage 1 ist, die nicht relevant für die Nutzenbewertung ist. Das Therapieregime von Studienarm A enthält kein Bedaquilin. Zudem wurde die Randomisierung zum Langzeitregime (Studienarm A) gestoppt, nachdem die teilnehmenden Länder standardisierte, kürzere Behandlungsschemata auf Grundlage der WHO-Leitlinien von 2016 eingeführt hatten.

Die Studienarme B und C sind mit 40 Wochen Behandlungsdauer, einschließlich 16-wöchiger intensiver Phase, vergleichbar. Es ist nicht beschrieben, warum eine Behandlung über die FI-konforme Behandlungsdauer von 24 Wochen hinaus erfolgte. Die Therapieregime der beiden Studienarme unterscheiden sich folgendermaßen: Während in Studienarm B Moxifloxacin und ab Protokollversion 8.0 Levofloxacin verabreicht wurde, wurde in Studienarm C nur Levofloxacin verabreicht. Zudem wurde in Studienarm B in der intensiven Phase der Behandlungsphase zusätzlich Kanamycin oder ab Protokollversion 8.0 Amikacin (je nach nationalem Tuberkulose-Programm) verabreicht. Da nur 2 Personen (1,4 %) im Kontrollarm Amikacin eingenommen haben, wird von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen.

Personen in den Studienarmen B und C erhielten 40 Wochen die entsprechende Behandlung und wurden anschließend bis zu Woche 132 nachbeobachtet. Die Studie ist abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung liegen die finalen Auswertungen zum Studienende (Woche 132) vor.

Die mediane Behandlungsdauer mit 280 Tagen im Bedaquilin-Arm (Arm C) und im Kontrollarm (Arm B) war vergleichbar. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer konnten nicht identifiziert werden.

### Studienpopulation

In die Studie wurden insgesamt 588 Personen eingeschlossen (Bedaquilin (Arm C): n = 211; Kontrolle (Arm B): n = 202), davon wurden 291 Personen (Bedaquilin (Arm C): n = 150; Kontrolle (Arm B): n = 141) in der bewertungsrelevanten MDR-TB-Population analysiert. Zum finalen Datenschnitt haben in beiden Studienarmen ca. 90 % der MDR-TB-Population die Studie abgeschlossen; die restlichen 10 % haben die Studie abgebrochen. Die MDR-TB-Population war im Hinblick auf die demographischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Im Median sind die Studienteilnehmenden 32 Jahre alt und ca. 60 % waren männlich. Die Studie wurde in 13 Zentren in 7 Ländern durchgeführt: Äthiopien, Georgien, Indien, Moldawien, Mongolei, Südafrika, Uganda. Ungefähr ein Viertel der Studienteilnehmenden stammten aus Indien und der Mongolei. Die Behandlungsregime der Studienarme zeigten folgende Unterschiede: Levofloxacin wurde von allen Personen im Bedaquilin-Arm (Arm C) eingenommen, aber nur von 40,4 % im Kontrollarm (Arm B), da mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel von Moxifloxacin auf Levofloxacin erfolgte. Kanamycin hingegen wurde von allen Personen im Kontrollarm (Arm B) eingenommen und von 3,3 % im Bedaquilin-Arm (Arm C). Moxifloxacin wurde von 70,9 % der Studienteilnehmenden im Kontrollarm und von 1 Person im Bedaquilin-Arm eingenommen. Darüber hinaus war es im Rahmen der Salvage-Therapie für den Kontrollarm (Arm B) möglich, für maximal 24 Wochen ebenfalls Bedaquilin zu erhalten. Insgesamt erhielten im Kontrollarm 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es bleibt unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

### Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene aufgrund der fehlenden Verblindung sowie der Gabe von Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie im Kontrollarm als hoch bewertet.

Die Studie STREAM Stage 2 wird in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt, für die Ergebnisdarstellung sei auf die Abschnitte 3.1 bis 3.5 verwiesen

### Limitationen der Studie STREAM Stage 2

- Die Behandlungsdauer beträgt 40 Wochen anstatt der in der Fachinformation empfohlenen Behandlungsdauer für Bedaquilin von 24 Wochen.
- Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von Moxifloxacin zu Levofloxacin. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum Levofloxacin verabreicht. Zusätzlich wurde im Kontrollarm (Arm B) in der intensiven Phase der Behandlungsphase zusätzlich Kanamycin oder ab Protokollversion 8.0 Amikacin (je nach nationalem Tuberkulose-Programm, betrifft insgesamt nur 2 Personen) den Patientinnen und Patienten in Form einer Injektion verabreicht. Somit ist die Vergleichstherapie über die Studiendauer uneinheitlich und es ist unklar, gegenüber welchem Behandlungsregime die Wirksamkeit und Sicherheit gemessen wird, insbesondere da man bei den Wirkstoffen von teilweise deutlich unterschiedlichen Sicherheitsprofilen ausgehen kann.
- Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten im Kontrollarm 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.
- In der intensiven Phase (16 Wochen) der Behandlungsphase wurde sowohl im Bedaquilin-Arm (Arm C) als auch im Kontrollarm (Arm B) allen Personen Isoniazid verabreicht. Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie ist die Gabe mit Hochdosis-Isoniazid nur bei einer nachgewiesenen Low-Level-Isoniazid-Resistenz adäquat [2]. Es ist unklar, ob die Behandlung der Studienpopulation sachgerecht erfolgte, da nicht abschätzbar ist, ob für alle Personen eine Low-Level-Isoniazid-Resistenz vorlag.



### 4.3 Mortalität

In Studie C208 Stage 2 wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Sicherheit erfasst. Bis zum finalen Datenschnitt zu Woche 120 traten 10 Todesfälle im Bedaquilin/BR-Arm (12,7 %) und 3 im Placebo/BR-Arm (3,7 %) auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zu Woche 120 hatten in beiden Studienarmen knapp 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen. Bei Personen, welche die Studie vorzeitig abbrachen und ihre Einwilligung zur Erhebung der Gesamtmortalität gaben, wurde der Lebendstatus alle 6 Monate erfragt. Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil an Personen ist, die die Studie abbrachen und eine Nachverfolgung ablehnten. Angaben zur Anzahl an zensierten Personen und Zensierungsgründen liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotential als unklar eingestuft.

Die für die Neubewertung von Bedaquilin vorgelegte Studie STREAM Stage 2 wurde nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, sodass die Unsicherheiten hinsichtlich des Ungleichgewichts der aufgetretenen Todesfälle im Bedaquilin/BR-Arm im Vergleich zum Placebo/BR-Arm bestehen bleiben.

### 4.4 Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde der Endpunkt „Heilung“ für die Nutzenbewertung herangezogen.

In Studie C208 Stage 2 entspricht der Endpunkt „Heilung“ weitgehend der Definition für Heilung der WHO von 2008. Die Erhebung begleitend auftretender klinischer Anzeichen wurde nicht berücksichtigt, sowie der Abstand der Auswurfproben wurde auf 25 Tage reduziert, sodass diesbezüglich von der eigentlichen WHO-Operationalisierung abgewichen wurde. Gemäß WHO-Definition von 2008 ist eine Heilung der Betroffenen erreicht, wenn die Behandlung gemäß nationaler Empfehlungen ohne Hinweis auf ein Therapieversagen beendet wurde und mindestens 5 oder mehr negative Sputumkulturen, entnommen nach Abschluss der Initialphase im Abstand von mindestens 30 Tagen, vorliegen. Zum finalen Datenschnitt zu Woche 120 liegt für den Endpunkt „Heilung“ gemäß WHO-Definition von 2008 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bedaquilin/BR gegenüber Placebo/BR vor (RR: 1,67 (95%-KI: [1,17; 2,38]);  $p = 0,006$ ). Zu berücksichtigen ist der hohe Anteil fehlender Werte zu Woche 120 in beiden Behandlungsarmen (Studienabbruch: Interventionsarm 36,7 %; Kontrollarm 38,3 %), die nach Angaben des pU als Non-Responder imputiert wurden [19]. Insgesamt wird das Verzerrungspotential des Ergebnisses als hoch bewertet.

### 4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### 4.6 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population in der Studie C208 Stage 2. UE wurden ab dem ersten Tag bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Die mediane Behandlungsdauer für die Gesamtbehandlung inklusive Sockeltherapie betrug 92 Wochen im Bedaquilin/BR-Arm und 94 Wochen im Placebo/BR-Arm. Zum Ende der Studie hatten in beiden Studienarmen jeweils ca. 40 % der Studienteilnehmenden die Studie abgebrochen. Das Risiko für Verzerrung wird für die Sicherheitsauswertungen aufgrund fehlender Werte als hoch eingeschätzt.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Zu Woche 120 zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen Bedaquilin/BR- und Placebo/BR-Arm. Bei den UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  gehörten zu den häufigsten UE in beiden Gruppen „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Arthralgien“. Einzig im Preferred Term „Tinnitus“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bedaquilin/BR (RR: 0,28 (95%-KI: [0,08; 0,96]);  $p = 0,047$ ).

Als UE von besonderem Interesse waren „Akute Pankreatitis“, „Rhabdomyolyse/Myopathie“, „Schwere kutane UE“, „Torsades de Pointes / QT-Verlängerung“ und ausgewählte arzneimittelbedingte „Erkrankungen der Leber“ definiert. Das UE von besonderem Interesse „Rhabdomyolyse/Myopathie“ trat in keinem der Behandlungsarme auf. Bei den anderen UE von besonderem Interesse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen beobachtet.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.



## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Bedaquilin ist zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Die Nutzenbewertung von Bedaquilin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C208 (Stage 2), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Bedaquilin als Teil einer Kombinationstherapie untersucht wird (N = 160).

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C208 Stage 2 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Bedaquilin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C208 Stage 2

Studie C208 Stage 2 Darstellung der Ergebnisse	Bedaquilin/BR N = 79		Placebo/BR N = 81		Bedaquilin/BR vs. Placebo/BR	Effekt
<b>Mortalität<sup>1)2)</sup></b>						
	N	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] <sup>3)4)5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	
Gesamtmortalität	79	n. e. [34,6; n. e.]; 10 (12,7)	81	n. e. [38,6; n. e.]; 3 (3,7)	3,23 [0,85; 12,27]; 0,130	$\leftrightarrow$
<b>Morbidität<sup>7)</sup></b>						
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] <sup>5)8)9)</sup> ; p-Wert <sup>8)</sup>	
Heilung (WHO 2008)	79	45 (57,0)	81	27 (33,3)	1,67 [1,17; 2,38]; 0,006	$\uparrow$
<b>Sicherheit<sup>7)10)</sup></b>						
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] <sup>5)11)</sup> ; p-Wert <sup>11)</sup>	
Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) <sup>12)</sup>	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77]; 0,42	$\leftrightarrow$
SUE	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27]; 0,56	$\leftrightarrow$
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94]; 1,00	$\leftrightarrow$

- <sup>1)</sup> Mortalität wurde über die Sicherheit erhoben.
- <sup>2)</sup> Datenschnitt: 16.10.2012 (Addendum). Daten aus der finalen Analyse einschl. der Daten aus der Langzeitbeobachtung des Überlebens bei den Personen, die die Studie abbrachen.
- <sup>3)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.
- <sup>4)</sup> Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.
- <sup>5)</sup> Der Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch) betrug im Interventionsarm 36,7 %, im Kontrollarm 38,3 %.
- <sup>6)</sup> Der p-Wert des HR wurde mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.
- <sup>7)</sup> Finaler Datenschnitt: 31.01.2012.
- <sup>8)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.
- <sup>9)</sup> Nach Angaben des pU wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert [19].
- <sup>10)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
- <sup>11)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
- <sup>12)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DMID).

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

## Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).** Tuberkulose im Erwachsenenalter; S2-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 020-019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 28.08.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-019l\\_S2k\\_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter\\_2022-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-019l_S2k_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter_2022-12.pdf).
2. **Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK).** Tuberkulose im Erwachsenenalter: Sk2-Leitlinie; Amendment vom 19.09.2023 [online]. AWMF-Registernummer 020-019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 17.10.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Pneumologie/020-019am\\_S2k\\_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020_D_Ges_fuer_Pneumologie/020-019am_S2k_Tuberkulose-im-Erwachsenenalter_2023-09.pdf).
3. **Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F, et al.** QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(7):975-983.
4. **Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al.** An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT study). *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(10):1214-1227.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Sirturo: European public assessment report EMEA/CHMP/329898/2013 [online]. 19.12.2013. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 17.10.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sirturo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Bedaquilin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 17.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4610/2021-04-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Bedaquilin\\_D-672.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4610/2021-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Bedaquilin_D-672.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 / 4. März 2021 – Bedaquilin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-433/2021-03-04\\_Geltende-Fassung\\_Bedaquilin\\_D-433.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-433/2021-03-04_Geltende-Fassung_Bedaquilin_D-433.pdf).
8. **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (the Union).** The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB; Bedaquiline (TMC207); Clinical Study Protocol, Version 11.0 [unveröffentlicht]. 15.12.2020.
9. **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (the Union).** The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB; Bedaquiline (TMC207); Clinical Study Report, Version 1.0 [unveröffentlicht]. 17.07.2023.
10. **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (the Union).** The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB; Bedaquiline (TMC207); Statistical Analysis Plan, Version 2.0 [unveröffentlicht]. 12.05.2022.

11. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Bedaquilin (Sirturo), Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.07.2023.
12. **Janssen-Cilag.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Bedaquilin (Sirturo), Teil der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose; Nachgereichte Unterlagen gemäß 5. Kapitel, § 17 Absatz 1 VerfO zu dem am 31.07.2023 eingereichten Dossier 2023-08-01-D-970 [unveröffentlicht]. 21.02.2019.
13. **Janssen-Cilag.** A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB); Bedaquiline (TMC207); Addendum [unveröffentlicht]. 16.07.2013.
14. **Janssen-Cilag.** A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB); Bedaquiline (TMC207); Clinical Study Report, Version 1.0 [unveröffentlicht]. 13.11.2012.
15. **Janssen-Cilag.** A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB); Bedaquiline (TMC207); Revised Clinical Trial Protocol, Version 7.0 [unveröffentlicht]. 29.10.2023.
16. **Janssen-Cilag.** A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the anti-bacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB); Bedaquiline (TMC207); Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 26.10.2012.
17. **Janssen-Cilag.** 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); die nachfolgend bereitgestellten Darstellungen der Studiendaten basieren auf SAS Outputs der STREAM Stage 2 Studie [unveröffentlicht]. 19.07.2023.
18. **Janssen-Cilag.** 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); TMC207-C208 (Overall treatment phase week 120 analyses) - datacut 31JAN2012 [unveröffentlicht]. 10.01.2019.
19. **Janssen-Cilag.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Bedaquilin (Sirturo) [unveröffentlicht]. 06.05.2019.
20. **Janssen-Cilag.** SIRTURO® 20 mg/100 mg Tabletten [online]. 02.2023. [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. **Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al.** Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640-645.
22. **Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al.** A 24-week, all-oral regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2022;387(25):2331-2343.

23. **U.S. Department of Health and Human Services (HHS), National Institutes of Health (NIH), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Division of AIDS (DAIDS).** Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events; version 1.0 [online]. Bethesda (USA): NIH; 2004. [Zugriff: 18.10.2023]. URL: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/table-for-grading-severity-of-adult-pediatric-adverse-events.pdf>.
24. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008 [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2008. [Zugriff: 18.10.2023]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

## Anhang

### Verzerrungspotential

Tabelle 35: Verzerrungspotential der nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte; Studien C208 Stage 2 und STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Studie C208 Stage 2</b>					
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Rückfälle	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch
<b>Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)</b>					
Vorteilhaftes Behandlungsergebnis	Nein <sup>2)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>3)4)5)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> In beiden Behandlungsarmen besteht ein hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch: Interventionsarm 36,7 %; Kontrollarm 38,3 %).

<sup>2)</sup> Objektiv erhobener Endpunkt.

<sup>3)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>4)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>5)</sup> Es fehlen Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren im Modell. Es bleibt unklar, warum die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Studienzentrum; HIV-Status und CD4-Zellzahl) nicht berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin.

## Studie C208 Stage 2

### Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf

Tabelle 36: Ergebnisse „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf“ zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>
Anzahl Personen mit Ereignis, n (%)	48 (60,8)	37 (35,7)	2,01 [1,29; 3,14]; 0,003
Zensierungen <sup>3)4)5)</sup> , n (%)	k. A.	k. A.	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.	
Mediane Zeit bis Ereignis in Tagen (IQR)	86 (70; 112)	345 (140; n. e.)	

<sup>1)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.

<sup>2)</sup> Der p-Wert des HR wurde mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.

<sup>3)</sup> Der Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch) betrug im Interventionsarm 36,7 %, im Kontrollarm 38,3 %.

<sup>4)</sup> Personen, die während der Studie oder zur zuletzt beobachteten Visite des untersuchten Analysezeitraums keine Erregerfreiheit im Auswurf (die erste von 2 aufeinanderfolgenden Proben) zeigen, wurden am letzten Tag der Datenerhebung in Woche 120 zensiert.

<sup>5)</sup> Personen, die die Studie frühzeitig vor Ende des Analysezeitraums beenden, wurden als nicht konvertiert (Primäres Fehlen = Failure-Analyse) eingestuft, und ihre Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf wurde zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Auswurfs zensiert, unabhängig davon, ob die Person „Erregerfreiheit im Auswurf“ bei vorzeitigem Studienende hatte oder nicht.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.

### Rückfälle

Tabelle 37: Ergebnisse „Rückfälle“ zu Woche 120; Studie C208 Stage 2, ITT-Population

Studie C208 Stage 2 Rückfälle	Bedaquilin/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	RR [95%-KI] <sup>1)2)</sup> ; p-Wert <sup>1)</sup>
Anzahl Personen mit Ereignis, n (%)	6 (7,6)	11 (13,6)	0,56 [0,22; 1,44]; 0,23

<sup>1)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>2)</sup> Der Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch) betrug im Interventionsarm 36,7 %, im Kontrollarm 38,3 %.

Abkürzungen: BR: Sockeltherapie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

## Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt)

### Vorteilhaftes Behandlungsergebnis

*Tabelle 38: Ergebnisse „Vorteilhaftes Behandlungsergebnis“ zu Woche 76; Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt), MDR-TB-Population*

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Vorteilhaftes Behandlungsergebnis	Bedaquilin (Arm C) <sup>1)</sup> N = 150	Kontrolle (Arm B) <sup>1)2)</sup> N = 141	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
Anzahl Personen mit Ereignis, n (%) <sup>4)</sup>	125 (83,3)	104 (73,8)	1,13 [1,00; 1,28]; 0,049

<sup>1)</sup> Im Kontrollarm (Arm B) erfolgte mit Protokollversion 8.0 ein Wechsel in der Kombinationstherapie von MFX zu LFX. Im Bedaquilin-Arm (Arm C) wurde über den gesamten Behandlungszeitraum LFX verabreicht.

<sup>2)</sup> Als Teil der Salvage-Therapie konnten Personen im Kontrollarm (Arm B) für maximal 24 Wochen innerhalb der 132-wöchigen Beobachtungszeit ebenfalls Bedaquilin erhalten. Insgesamt erhielten in Arm B 29 Personen (14,4 %; ITT-Population) Bedaquilin als Teil der Salvage-Therapie. Es ist unklar, wie hoch der Anteil in der entsprechenden MDR-TB-Population ist.

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Präspezifizierte Stratifizierungsfaktoren: Randomisierungsprotokoll; HIV-Status.

<sup>4)</sup> Bei Personen, die kein Sputum produzieren konnten oder deren Tests kontaminiert waren, wurde der Erregernachweis als negativ klassifiziert, sofern die letzten beiden verfügbaren Kulturergebnisse vor Woche 76 negativ waren.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LFX: Levofloxacin; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MFX: Moxifloxacin; RR: Relatives Risiko.