

**Bedaquilin** (Neubewertung nach Fristablauf: Multiresistente pulmonale Tuberkulose)

Beschluss vom: 1. Februar 2024  
In Kraft getreten am: 1. Februar 2024  
BAnz AT 25.04.2024 B2

gültig bis: unbefristet

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. März 2014):**

Sirturo wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 5 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann. Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):**

Behandlung der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

**Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Bedaquilin:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Heilung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie TMC207-C208 (C208): Phase-II-RCT zum Vergleich Bedaquilin+Sockeltherapie (BR)<sup>m</sup> vs. Placebo+BR<sup>m</sup> zu Woche 120 (ITT-Population) – Datenschnitt vom 31.01.2012 (für Morbidität und Nebenwirkungen) bzw. vom 16.10.2012 (für Mortalität)

### Mortalität

Studie C208 Endpunkt	Bedaquilin/BR <sup>m</sup>		Placebo/BR <sup>m</sup>		Bedaquilin/BR vs. Placebo/BR
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Mortalität<sup>a,b,c</sup></b>					
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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. November 2023) sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Studie C208 Endpunkt	Bedaquilin/BR <sup>m</sup>		Placebo/BR <sup>m</sup>		Bedaquilin/BR vs. Placebo/BR
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>f,i,j</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>l</sup>
<b>Morbidität<sup>h</sup></b>					
Heilung (WHO 2008)	79	45 (57,0)	81	27 (33,3)	1,67 [1,17; 2,38]; 0,006
Rückfälle (ergänzend dargestellt)	79	6 (7,6)	81	11 (13,6)	0,56 [0,22; 1,44] p = 0,23

Studie C208 Endpunkt	Bedaquilin/BR <sup>m</sup>		Placebo/BR <sup>m</sup>		Bedaquilin/BR vs. Placebo/BR
	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Tagen (IQR) [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR <sup>d,f</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup>
<b>Morbidität<sup>h</sup></b>					
Erregerfreiheit im Auswurf (ergänzend dargestellt)	79	86 [70; 112] 48 (60,8)	81	345 [140; n. e.] 37 (35,7)	2,01 [1,29; 3,14] p = 0,003

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

## Nebenwirkungen

Studie C208 Endpunkt	Bedaquilin/BR <sup>m</sup>		Placebo/BR <sup>m</sup>		Bedaquilin/BR vs. Placebo/BR
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>f,k</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
UE (ergänzend dargestellt)	79	78 (98,7)	81	79 (97,5)	-
Schwere UE (Grad ≥ 3) <sup>l</sup>	79	34 (43,0)	81	29 (35,8)	1,20 [0,82; 1,77]; 0,42
SUE	79	18 (22,8)	81	15 (18,5)	1,23 [0,67; 2,27]; 0,56
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	79	4 (5,1)	81	5 (6,2)	0,82 [0,23; 2,94]; 1,00
<b>Schwere UE (Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % nach SOC zu Woche 120</b>					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79	11 (13,9)	81	13 (16,0)	0,87 [0,41; 1,82]; p = 0,83
Erhöhte Werte bei Blutuntersuchungen	79	7 (8,9)	81	3 (3,7)	2,39 [0,64; 8,92]; p = 0,21
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	8 (10,1)	81	4 (4,9)	2,05 [0,64; 6,54]; p = 0,24
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	79	4 (5,1)	81	1 (1,2)	4,10 [0,47; 35,89]; p = 0,21
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach SOC zu Woche 120</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79	6 (7,6)	81	4 (4,9)	1,54 [0,45; 5,24]; p = 0,53
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nach SOC und PT</b>					
Diarrhö (PT)	79	5 (6,3)	81	15 (18,5)	0,34 [0,13; 0,90]; 0,030
Tinnitus (PT)	79	3 (3,8)	81	11 (13,6)	0,28 [0,08; 0,96]; 0,047

- a. Mortalität wurde über die Sicherheit erhoben
- b. 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.
- c. 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.
- d. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.
- e. Der Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten und die Gründe der Zensierung wurden in den Studienunterlagen nicht dargestellt.
- f. Der Anteil fehlender Werte zu Woche 120 (Studienabbruch) betrug im Interventionsarm 36,7 %, im Kontrollarm 38,3 %.
- g. Der p-Wert des HR wurde mittels stratifizierten Log-Rank-Test berechnet.
- h. Finaler Datenschnitt: 31.01.2012.
- i. Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region (pooled center) und Kavernen.
- j. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert.
- k. Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
- l. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DMID).
- m. Die Sockeltherapie wurde vor der Randomisierung spezifiziert und erfolgte weitestgehend standardisiert. Sie bestand aus den Wirkstoffen Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und Terizidon. Für den Fall der verminderten Arzneimittelverfügbarkeit oder Intoleranz gegen einen der verabreichten Sockeltherapie-Wirkstoffe konnten Substitutionen erfolgen.

Verwendete Abkürzungen:

BR: Sockeltherapie; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HR: Hazard Ratio; IQR: Interquartilsabstand; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA-Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

**ergänzend:** Studie STREAM (Stage 2): offene Phase-III-Studie zum Vergleich von oralem Bedaquilin-haltigen Behandlungsregime<sup>i</sup> (Arm C) vs. Kontrollgruppe<sup>j</sup> (Arm B) – Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MDR-TB (definiert als Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid); Ergebnisse zu Woche 132 (Datenbankschluss am 8. Dezember 2022)

## Mortalität

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Endpunkt	Bedaquilin (Arm C) <sup>b</sup>		Kontrolle (Arm B) <sup>b,c</sup>		Bedaquilin vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR <sup>d,e</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>					
Gesamtmortalität	150	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (4,7)	141	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (2,8)	1,70 [0,50; 5,80]; 0,39

## Morbidität

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Endpunkt	Bedaquilin (Arm C) <sup>b</sup>		Kontrolle (Arm B) <sup>b,c</sup>		Bedaquilin vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>f</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
<b>Morbidität</b>					
Heilung (WHO 2008) <sup>g</sup>	150	120 (80,0)	141	91 (64,5)	1,24 [1,07; 1,44]; 0,004

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität vor.

## Nebenwirkungen

Studie STREAM Stage 2 (ergänzend dargestellt) Endpunkt	Bedaquilin (Arm C) <sup>b</sup>		Kontrolle (Arm B) <sup>b,c</sup>		Bedaquilin vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>f</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	150	145 (96,7)	141	138 (97,9)	-
Schwere UE (Grad ≥ 3) <sup>g</sup>	150	83 (55,3)	141	80 (56,7)	1,20 [0,82; 1,77]; 0,42
SUE	150	34 (22,7)	141	30 (21,3)	1,23 [0,67; 2,27]; 0,56
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte <sup>h</sup>	150	k. A.	141	k. A.	k. A.
<b>Schwere UE (Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % nach SOC zu Woche 132</b>					
Untersuchungen	150	64 (42,7)	141	57 (40,4)	1,05 [0,80; 1,39]; 0,70
Stoffwechsel- u. Ernährungs- störungen	150	14 (9,3)	141	9 (6,4)	1,46 [0,65; 3,27]; 0,36

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	150	7 (4,7)	141	12 (8,5)	0,55 [0,22; 1,35]; 0,19
<b>UE mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 % und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nach SOC und PT</b>					
Gastritis (PT)	150	12 (8,0)	141	4 (2,8)	2,82 [0,93; 8,54]; 0,07
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	150	60 (40,0)	141	78 (55,3)	0,72 [0,57; 0,93]; 0,010
Fieber (PT)	150	41 (27,3)	141	23 (16,3)	1,68 [1,06; 2,64]; 0,027
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	150	33 (22,0)	141	61 (43,3)	0,51 [0,36; 0,73]; < 0,001
Taubheit (PT)	150	16 (10,7)	141	29 (20,6)	0,52 [0,29; 0,91]; 0,023
Tinnitus (PT)	150	6 (4,0)	141	25 (17,7)	0,23 [0,10; 0,53]; 0,001
<p>a. Nach Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers beträgt das Relative Risiko [95%-KI] (unstratifiziert) für die Gesamt mortalität: 1,62 [0,48; 5,41], <math>p = 0,44</math>.</p> <p>b. 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.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>e. Der p-Wert des HR wurde mittels unstratifizierten Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>f. Unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>g. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (DAIDS).</p> <p>h. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 des Nutzendossiers wurden die Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht dargestellt, weil sie aufgrund der nicht einheitlichen und unvollständigen Erhebung die Ergebnisse nicht vergleichbar sind.</p> <p>i. Behandlungsregime im Arm B: Moxifloxacin (oder Levofloxacin ab Protokollversion 8.0) + Clofazimin + Ethambutol + Pyrazinamid + Isoniazid + Prothionamid + Kanamycin (oder Amikacin, je nach nationalem TB-Programm ab Protokollversion 8.0)</p> <p>j. Behandlungsregime im Arm C: Bedaquilin + Levofloxacin + Clofazimin + Ethambutol + Pyrazinamid + Isoniazid + Prothionamid</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  DAIDS: Division of AIDS; 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; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA-Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p>					

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

ca. 70 – 100 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sirturo (Wirkstoff: Bedaquilin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2023):

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

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

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

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bedaquilin	29 739,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## **5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Bedaquilin eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose, bei denen ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders als mit Bedaquilin (als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie) zusammengestellt werden kann

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Bedaquilin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Delamanid (Delyba)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.