

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-5'triphosphat
DHP	Dihydropteroat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOT	Direkt überwachte Medikamentengabe (engl. Directly Observed Therapy)
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis)
MHK	Minimale Hemmkonzentration
PABA	Para-Aminobenzoesäure
pre-XDR	Prä-extensiv resistent (engl. Pre-Extensively Drug Resistant)
PZN	Pharmazentralnummer
TB	Tuberkulose
XDR	Extensiv resistent (engl. Extensively Drug Resistant)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bedaquilin
Handelsname:	Sirturo®
ATC-Code:	J04AK05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11081214	EU/1/13/901/002	100 mg	24 Tabletten
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die antimykobakterielle Chemotherapie muss neben der möglichst schnellen Bekämpfung der Tuberkuloseerreger die Resistenzentwicklung verhindern, weswegen die Therapie immer in Kombination mehrerer Antituberkulotika erfolgt (1). Basierend auf der Mitchison-Hypothese geht man davon aus, dass sich bei einer aktiven Tuberkulose (TB) die Bakterien in unterschiedlichen Generationszyklen, metabolischen Zuständen und Mikroumgebungen befinden. Entsprechend ist ihre Empfindlichkeit für Antituberkulotika unterschiedlich (2). Die Arzneimittel, die im Rahmen einer Tuberkulosebehandlung zur Anwendung kommen und gegen das dominierende krankheitsauslösende Bakterium *Mycobacterium tuberculosis* gerichtet sind, besitzen daher unterschiedliche Wirkansätze. Dabei wird grundsätzlich zwischen bakteriostatisch und bakterizid wirksamen Substanzen unterschieden (1). Bakterizide Substanzen wirken durch eine Zerstörung bzw. Hemmung struktureller Komponenten des Erregers (z.B. Zellwandbausteine) und töten Bakterien direkt ab (z.B. Isoniazid). Bakteriostatische Substanzen hemmen Komponenten der Erreger, die essentiell für ihre Vermehrung sind und führen etwas langsamer, aber auch ultimativ zum Zelltod (z.B. Rifampicin).

Bedaquilin ist bislang der einzige Wirkstoff, der an der Adenosin-5'triphosphat (ATP)-Synthase ansetzt und hier eine spezifische Wirkung gegen die ATP - Synthase von *Mycobacterium tuberculosis* aufweist. Nach 40 Jahren konnte damit erstmals ein neu- und andersartiger Wirkmechanismus entwickelt werden (3), der zu einem bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung der Tuberkulose geführt hat. Das differenzierte Wirkprinzip ermöglicht den Einsatz dieses Antibiotikums in besonderen Resistenzsituationen, die bei einer multiresistenten Tuberkulose (engl. Multidrug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) bestehen, und kann hier die Entwicklung weiterer Resistenzen verhindern.

Nach oraler Gabe und Absorption wird der maximale Plasmaspiegel von Bedaquilin nach vier bis sechs Stunden erreicht (4). Bedaquilin unterliegt einer primären Metabolisierung durch Cytochromoxidasen, insbesondere CYP3A4, in der Leber. Es entstehen klinisch unwirksame Metaboliten sowie ein schwach (vier- bis sechsfach geringer), aber additiv wirksamer Metabolit (5, 6). Bedaquilin wirkt sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch –resistente Stämme (multiresistente Stämme einschließlich prä-extensiv resistenter (engl. Pre-Extensively Drug

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Resistant, pre-XDR) und extensiv resistenter Stämme (engl. Extensively Drug Resistant, XDR; zur Erläuterung der Resistenzniveaus siehe Modul 3) von *Mycobacterium tuberculosis* mit einer Minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Bereich $\leq 0,008-0,12$ mg/l (7).

Bedaquilin wirkt spezifisch auf die mykobakterielle ATP-Synthase, in anderen Bakterien wie Corynebakterien, Streptokokken, *Escherichia coli* oder in eukaryotischen Zellen zeigt sich keine bakterizide Wirkung (8).

Die ATP-Synthase ist ein essentielles Enzym zur Energiegewinnung des *Mycobacterium tuberculosis*. Das Enzym ATP-Synthase setzt sich aus mehreren Untereinheiten zusammen, wobei Bedaquilin an einen spezifischen Teil davon, an die zentral gelegene c-Untereinheit bindet und diese dadurch blockiert. In der Folge kommt es zu einer „Energie-Verknappung“, da der universelle zelluläre Energieträger ATP nicht mehr gebildet werden kann. Daraus resultieren bakterizide Effekte sowohl bei sich aktiv teilenden als auch bei sich nicht teilenden TB-Bakterien (sog. Persister) (9). Bedaquilin ergänzt somit in idealer Weise das Spektrum der verschiedenen Wirkprinzipien durch seine spezifische Wirkung auf die mykobakterielle ATP-Synthase. Es kann dadurch in komplexen Resistenzsituationen eingesetzt werden, wenn sonst keine wirksamen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen, und die Bildung weiterer Resistenzen vermeiden (siehe oben).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die vor der Einführung von Bedaquilin zur Verfügung stehenden Wirkstoffe verfügen über eines der folgenden Wirkprinzipien: Hemmung oder Schädigung der Proteinbiosynthese, der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Replikation oder der Zellwandsynthese in den Mykobakterien. Die Abbildung 1 veranschaulicht die verschiedenen Wirkansätze mit den jeweiligen verfügbaren Wirkstoffen unabhängig von deren Zulassungsstatus.

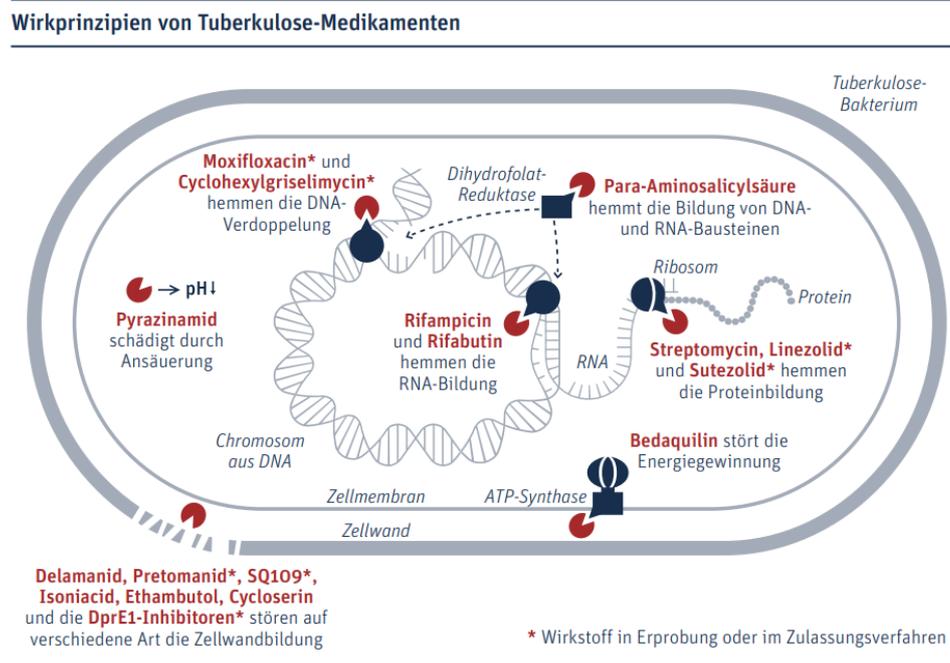


Abbildung 1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich

Quelle: (10)

Bedaquilin differenziert sich über seinen Wirkmechanismus von den anderen Substanzen und ist seit über 40 Jahren das einzige neue Arzneimittel, das ein gänzlich anderes Wirkprinzip bedient: Kein anderes derzeit verfügbares Medikament mit antibakterieller Wirksamkeit gegen das *Mycobacterium tuberculosis* wirkt über eine Inhibition der ATP-Synthase und damit über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzellen. Aufgrund der neuartigen Zielstruktur von Bedaquilin ist es für eine breite, d.h. mit vielfältigen Wirkansätzen ausgestattete Kombinationstherapie geeignet, da keine Konkurrenz um bakterielle Zielstrukturen, wie sie bei Antituberkulotika der Zellwandsynthese oder mit ribosomalem Angriffspunkt möglich ist, erwartet wird.

Zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose werden laut Leitlinie mindestens vier bis fünf Wirkstoffe in Abhängigkeit der vorliegenden Resistenzsituation kombiniert (11). Idealerweise greift die Therapie das *Mycobacterium tuberculosis* an verschiedenen Wirkorten an, um alle Erreger zu bekämpfen und weiterer Resistenzbildung vorzubeugen (2). Bedaquilin leistet daher durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus einen wertvollen Beitrag zur Bekämpfung des *Mycobacterium tuberculosis* innerhalb einer Kombinationstherapie.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>SIRTURO wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose [multi-drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR-TB)] angewendet, wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p> <p><u>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u> Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden. SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat in vitro als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Sind keine In-vitro-Resistenztest-Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit SIRTURO in</p>	Ja	05.03.2014	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen. Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung [directly observed therapy (DOT)] anzuwenden.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Dosierung beträgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1 – 2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich • Woche 3 – 24: 200 mg (2 Tabletten zu je 100 mg) dreimal pro Woche (mit mindestens 48 Stunden Abstand zwischen den Einnahmen der einzelnen Dosen). <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Die gesamte Behandlungsdauer mit SIRTURO beträgt 24 Wochen. Die Datenlage zu einer längeren Behandlungsdauer ist sehr begrenzt. Bei Patienten mit extensiver Resistenz, bei denen SIRTURO für eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen als notwendig erachtet wird, um eine kurative Behandlung zu erzielen, kann eine längere Therapiedauer nur auf der Basis einer Einzelfallentscheidung unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>[...]</p> <p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von SIRTURO vor bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • extrapulmonaler Tuberkulose (z. B. des zentralen Nervensystems, der Knochen) • Infektionen durch andere Mykobakterien als <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • latenter Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 			
--	--	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u></p> <p>Da Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bedaquilin und danach mindestens einmal monatlich ein Elektrokardiogramm (EKG) gemacht werden. Serum-Kalium-, -Calcium- und -Magnesiumwerte sollten vor Behandlungsbeginn bestimmt und bei Abweichungen von den Normwerten korrigiert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).</p> <p>[...]</p> <p>Die Behandlung mit SIRTURO muss abgebrochen werden, wenn der Patient Folgendes entwickelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie • ein QTcF-Intervall von > 500 ms (bestätigt durch wiederholte EKGs). <p>Bei Auftreten einer Synkope, sollte zwecks Ausschluss einer QT-Verlängerung ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden.</p> <p>[...]</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Mykobakterien, Mittel zur Behandlung der Tuberkulose, ATC-Code: J04AK05</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>Bedaquilin ist ein Diarylchinolin. Bedaquilin hemmt spezifisch die mykobakterielle ATP (Adenosin-5'-triphosphat)-Synthase, ein essentielles Enzym zur Energiegewinnung bei <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Die Hemmung der ATP-Synthase führt zu bakteriziden Effekten sowohl in sich teilenden als auch in sich nicht teilenden Tuberkulosebakterien.</p> <p>[...]</p>			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Bedaquilin entnommen (7).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Bedaquilin wurde eine orientierende Suche in PubMed durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren. Für die Angaben zu den Wirkmechanismen anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde ebenfalls eine orientierende Suche durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren.

Für Abschnitt 2.2:

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bedaquilin wurden der Fachinformation entnommen (7).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lode H, Stahlmann R. *Aktuelle Therapie der Tuberkulose*. Arzneimitteltherapie. 2015;33(3):47-53.
2. McKinney JD. *In vivo veritas: the search for TB drug targets goes live*. Nat Med. 2000;6(12):1330-3.
3. Lode H. *Bedaquilin - eine neue Therapieoption bei der Tuberkulose mit multiresistenten Erregern*. Zeitschrift für Chemotherapie. 2014;35:55-7.
4. van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. *Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions*. J Antimicrob Chemother. 2014;69(9):2310-8.
5. Rouan MC, Lounis N, Gevers T, Dillen L, Gilissen R, Raoof A, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1444-51.
6. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, Venter A, Reddy C, Patientia RF, et al. *Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(8):2831-5.
7. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: März 2018 2018 [13.08.2018]. <http://www.fachinfo.de>.
8. Preiss L, Langer JD, Yildiz O, Eckhardt-Strelau L, Guillemont JE, Koul A, et al. *Structure of the mycobacterial ATP synthase Fo rotor ring in complex with the anti-TB drug bedaquiline*. Sci Adv. 2015;1(4):e1500106.
9. Janssen-Cilag International NV. *EPAR Produktinformation - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* 2018 [2.01.2019]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf.
10. vfa. *Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten* 2018 [2.01.2019]. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/tuberkulose-neue-medikamente-gegen-die-infektionskrankheit.html>.
11. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, et al. *[Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]*. Pneumologie. 2017;71(6):325-97.