Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delamanid (Deltyba®)

Otsuka Novel Products GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.11.2021

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 11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 13
2.4 Referenzliste für Modul 2 14

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: Neue WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente. 10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich 7
Abbildung 2-2: Chemischer Aufbau von Delamanid: (R)-2-methyl-6-nitro-2-f4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxymethylg-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazol 8
Abbildung 2-3: Chemische Struktur der Mykolsäuren des *M. tuberculosis* 9
Abbildung 2-4: Wirkprinzip von Delamanid 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use* (Ausschuss für Humanarzneimittel)
DR-TB	*Drug-resistant tuberculosis* (Medikamentenresistente Tuberkulose)
DS-TB	*Drug-susceptible tuberculosis* (Medikamentenempfängliche Tuberkulose)
EPAR	*European Public Assessment Report* (Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
kg	Kilogramm
MDR-TB	*Multidrug-resistant tuberculosis* (Multiresistente Tuberkulose)
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer
V/F	Apparantes Verteilungsvolumen
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
WHO	World Health Organization

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:	**Delamanid**
Handelsname:	**Deltyba®**
ATC-Code:	**J04AK06**

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**
10286888	EU/1/13/875/004	50 mg	48 Filmtabletten
Nicht vorhanden, da in Deutschland das Produkt in dieser Wirkstärke nicht vertrieben wird.	EU/1/13/875/005	25 mg	

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

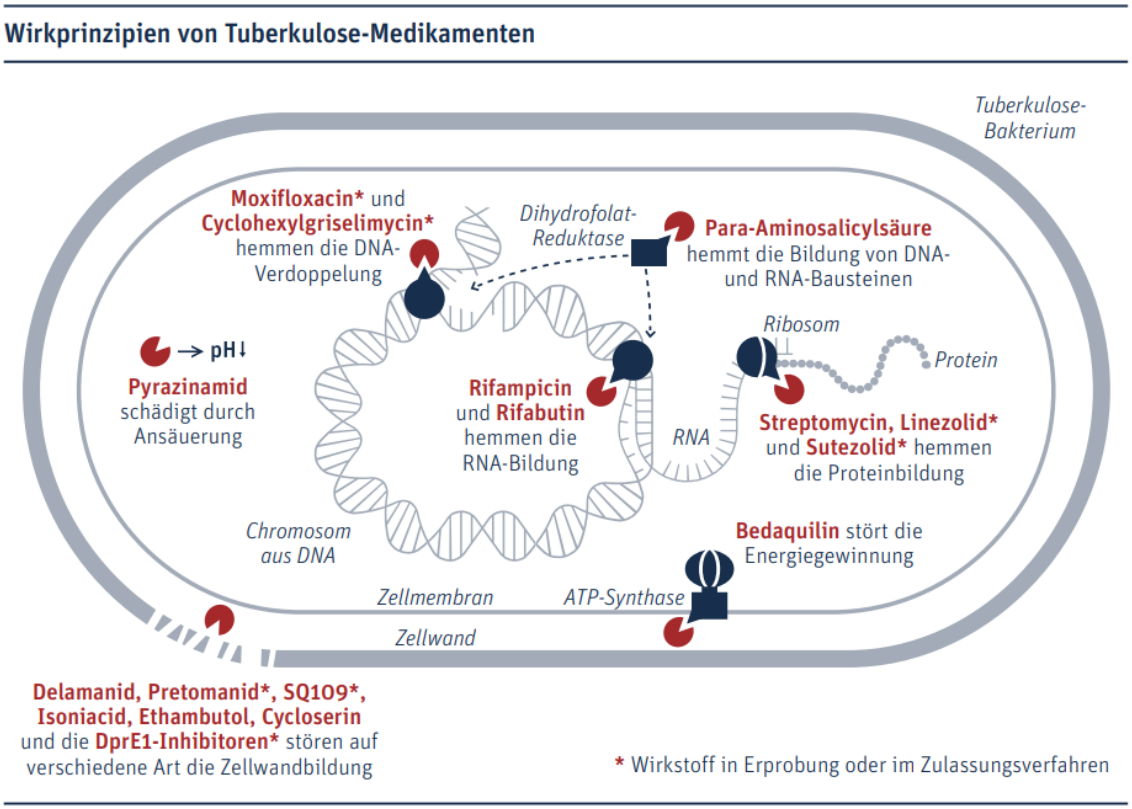
Die Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit, die durch verschiedene Mykobakterien aus dem *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex verursacht wird. Die Erreger befallen überwiegend die Lunge aber können auch fast jedes andere Organ betreffen. Medikament-empfindliche Tuberkulose (drug-susceptible, DS-TB) wird mit einer 6-monatigen Kombinationstherapie aus den sogenannten Erstlinien-(First-line) Medikamenten behandelt. Die Behandlung von medikamentenresistenter Tuberkulose (drug-resistant, DR-TB), die durch Stämme verursacht wird, die gegen die Erstlinien-Medikamente resistent sind, erfordert den Einsatz von 4-5 von sogenannten Zweitlinien-(Second-Line) Medikamenten und dauert mindestens 18 Monate.

Das Ziel der Kombinationstherapie ist die Vernichtung der verschiedenen Bakterienpopulationen des Tuberkulose-Erregers in möglichst kurzer Zeit und die Verhinderung einer Resistenzentwicklung.

Dieser Ansatz gilt gleichermaßen sowohl für adulte als auch pädiatrische Patientenpopulationen (Feiterna-Sperling et al., 2017, Schaberg et al., 2017).

Wie Abbildung 2-1 illustriert, besitzen die derzeitig im Rahmen einer Tuberkulosebehandlung angewendeten Arzneimittel verschiedene Wirkweisen, um das *Mycobacterium tuberculosis* zu bekämpfen. Auf der einen Seite gibt es bakterizide Substanzen, wie z. B. Delamanid, die auf unterschiedliche Weise entweder den strukturellen Aufbau der Zellwand hemmen oder stören oder die Bakterien direkt abtöten. Auf der anderen Seite hemmen bakteriostatische Wirkstoffe die Bildung einzelner Komponenten der Erreger und führen so zu einer Verlangsamung der Vermehrung oder zum Zelltod (Lode and Stahlmann, 2015).

Abbildung 2-1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich



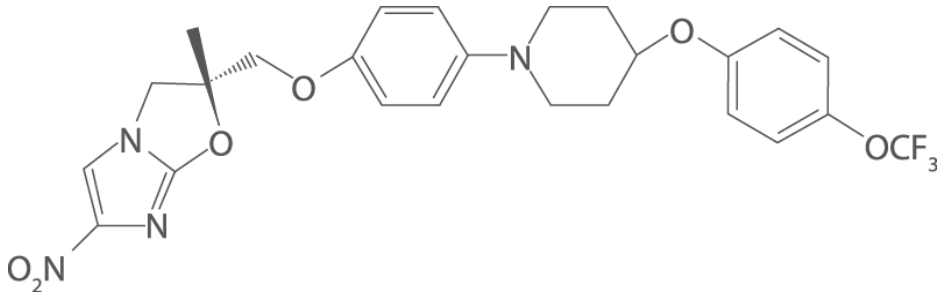
Quelle: vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (2019)

Die Wirkstoffe werden in Abhängigkeit bestehender Resistenzen und Wirkweisen kombiniert und eingesetzt, um somit durch verschiedene Zielstrukturen das *Mycobacterium tuberculosis* anzugreifen und die Integrität der Zellwand bzw. Prozesse der Zellteilung zu stören. Das Ziel ist es, alle Erreger unabhängig von ihrer Replikationsphase und ihrem metabolischen Status anzugreifen und somit einen Resistenz-begünstigenden Selektionsdruck zu vermeiden.

Wirkstoff und Wirkmechanismus

Delamanid ist das erste zugelassene Medikament aus der neuen Klasse der Nitro-Dihydro-Imidazooxazole, das in den letzten 50 Jahren speziell für die Behandlung von MDR-TB entwickelt wurde. Wie in Abbildung 2-2 dargestellt, handelt es sich um ein Nitro-Dihydro-Imidazooxazol-Derivat.

Abbildung 2-2: Chemischer Aufbau von Delamanid: (R)-2-methyl-6-nitro-2-f4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxymethylg-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazol



Quelle: Matsumoto et al. (2006)

Der Beitrag des Wirkstoffs Delamanid in einer Kombinationsbehandlung besteht in der bakteriziden Wirkweise durch Hemmung der Produktion von Mykolsäure, welche einen essenziellen Bestandteil der Zellwand des *Mycobacteriums tuberculosis* darstellt.

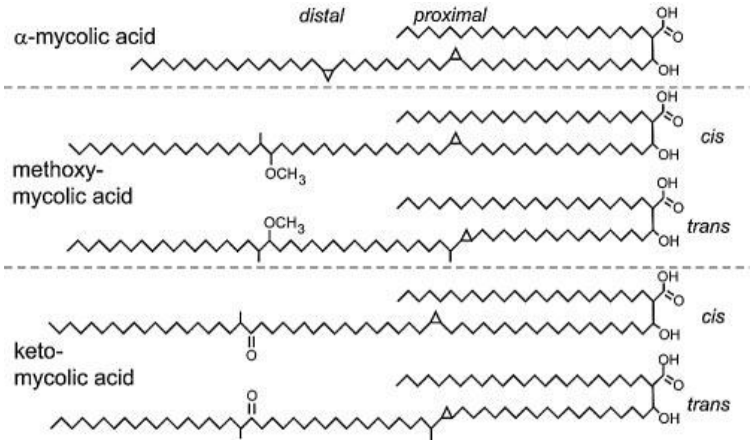
Biosynthese von Mykolsäuren

Mycobacterium tuberculosis ist ein Erreger mit einem komplexen Lebenszyklus und einer ungewöhnlich dicken, wachsartigen Zellwand. Die Zellwand besteht hauptsächlich aus Mykolsäuren, die entscheidend für die Pathogenität und das Überleben des Bakteriums sind.

Mykolsäuren verleihen *M. tuberculosis* einzigartige schützende Eigenschaften, die es widerstandsfähiger gegen chemische Schäden und Austrocknung machen, wodurch die Wirksamkeit von hydrophilen Antibiotika und anderen bakteriziden Arzneimitteln eingeschränkt wird.

Bei den Mykolsäuren handelt es sich um Beta-Hydroxy-Fettsäuren mit einer langen Alpha-Alkyl-Seitenkette. Im M. tuberculosis treten drei unterschiedliche Varianten von Mykolsäuren auf. Neben der Alpha-Mykolsäure, die etwa 70 % ausmacht, sind auch Alpha-Methoxy- und Keto-Mykolsäuren vertreten. Die Alpha-Mykolsäure enthält zwei Cyclopropanringe in cis-Stellung, während bei der Alpha-Methoxy- und Keto-Mykolsäure die Cyclopropanringe in cis- oder trans-Ausrichtung angeordnet sind (Barkan et al. 2009). Auffällig ist der äußerst hydrophobe Charakter dieses Zellwandbestandteils, der die wachsartige Beschaffenheit des Mykobakteriums ausmacht (siehe Abbildung 2-3) (Takayama et al. 2005).

Abbildung 2-3: Chemische Struktur der Mykolsäuren des *M. tuberculosis*



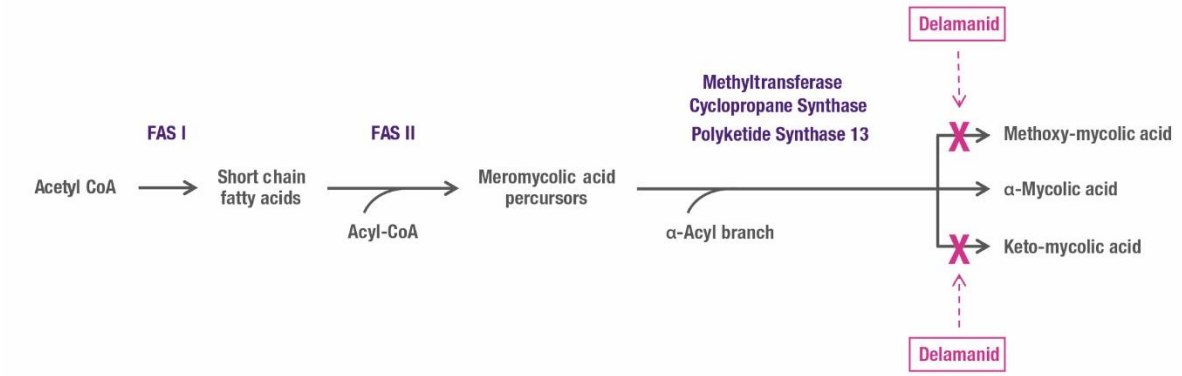
Quelle: Takayama et al. (2005)

Bei der Fettsäuresynthase (FAS, engl. fatty acid synthases) handelt es sich um einen multifunktionalen Enzymkomplex, der für die Biosynthese der Mykolsäuren verantwortlich ist. Im M. tuberculosis übernehmen die FAS-I und FAS-II aufeinanderfolgende Syntheseprozesse. Mykolsäuren entstehen durch Kondensation aliphatischer Gruppen unterschiedlicher Länge und erhalten so ihre charakteristische Struktur (Cantaloube et al. 2011). Eine große Anzahl verfügbarer Tuberkulose-Medikamente greift in die Synthese und Modifikation dieser Fettsäuren ein (Barkan et al. 2009).

Wirkmechanismus von Delamanid

Wie Bhatt et al. (2007) und Takayama et al. (2005) postulieren, wird durch Delamanid, wie in Abbildung 2-4 dargestellt, die Methoxy- und Keto-Mykolsäure-Biosynthese gehemmt und somit der Zellwandaufbau der Tuberkulosebakterien gestört. Delamanid leistet somit einen individuellen Beitrag in dem Portfolio unterschiedlicher Wirkweisen bei der Bekämpfung der Tuberkuloseerreger im Rahmen einer Kombinationstherapie.

Abbildung 2-4: Wirkprinzip von Delamanid



Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Bhatt et al. (2007) und Takayama et al. (2005)

Nach Tiberi et al. (2017) kann Delamanid aufgrund seiner bakteriziden und sterilisierenden Wirkung als Kernarzneimittel betrachtet werden. Hervorzuheben ist, dass es keine Kreuzresistenz mit anderen Antituberkulosemedikamenten aufweist (Matsumoto et al., 2006), außer eine kürzlich berichtete *in vitro* Kreuzresistenz mit Pretomanid. (Wen et al)

Delamanid gehört, wie in Tabelle 2-3 dargestellt, nach der neuesten WHO-Klassifikation (2020) zur Gruppe C und kommt damit zum Einsatz, wenn Medikamente der Gruppe A und B nicht verwendet werden können (World Health Organization (WHO), 2020).

Tabelle 2-3: Neue WHO-Einteilung der Tuberkulosemedikamente.

WHO-Gruppen (Empfehlung)	**Medikamente**
Gruppe A (Verwendung aller 3 Medikamente)	Levofloxacin oder Moxifloxacin Bedaquilin* Linezolid
Gruppe B (Hinzufügen eines oder beider Medikamente)	Clofazimin Cycloserin oder Terizidon
Gruppe C (Hinzufügen, für die Vervollständigung des Therapieregimes, wenn Arzneimittel der Gruppen A und B nicht verwendet werden können)	Ethambutol Delamanid Pyrazinamid Imipenem – Cilastin oder Meropenem Amikacin (oder Streptomycin) Ethionamid oder Protionamid Para-Aminosalicylsäure

** Bedaquilin empfohlen für mindestens 6 Monate. Safety-Daten zeigen eine sichere Anwendung, es ist jedoch unklar, ob das Therapieergebnis positiv beeinflusst wird.*

Quelle: Eigene Darstellung nach World Health Organization (WHO) (2020)

Dosierung: Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich, 24 Wochen lang.

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von

- ≥ 30 kg bis < 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 50 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.

- ≥ 50 kg: die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von

- ≥ 10 kg bis < 20 kg: die empfohlene Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen.

- ≥ 20 kg bis < 30 kg: die empfohlene Dosis beträgt 50 mg an jedem Morgen und 25 mg an jedem Abend über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Die orale Bioverfügbarkeit von Delamanid nimmt, im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen, um das ca. 2,7-fache zu, wenn es mit einer Standard-Mahlzeit eingenommen wird. Deshalb wird die Einnahme von Delamanid mit Nahrung empfohlen.

Delamanid bindet stark an alle Plasmaproteine mit einer Gesamtplasmaproteinbindung von ≥ 99,5 %. Delamanid zeigt ein großes apparentes Verteilungsvolumen (V/F von 2.100 l).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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]**
Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.	ja	16.09.2021	-

Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) **bei Erwachsenen,** indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Ja	28.04.2014	A
Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) **bei Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg** indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Ja	27.10.2020	B
Deltyba ist zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) **bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg** indiziert, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.	Ja	16.09.2021	
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Deltyba® wurde erstmalig am 28.04.2014 für Erwachsene durch die EMA zugelassen (Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2021).

Die pädiatrische Erweiterung erfolgte gestuft am 27.10.2020 zuerst für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. Am 16.09.2021 erfolgte dann die zweite pädiatrische Erweiterung auch für Kinder und Kleinkinder mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg und die Zulassung einer 25 mg-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Europäische Kommission, 2021).

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Delamanid (Deltyba®)-EPAR Produktinformation entnommen (European Medicines Agency, 2021).

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 2-5 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 2-5: 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 2-5 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.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Delamanid beruht auf den angegebenen wissenschaftlichen Publikationen und auf Informationen aus Unterlagen des Herstellers (z. B. regulatorische Dokumente).

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Delamanid (Deltyba®)-EPAR Produktinformation entnommen (European Medicines Agency, 2021).

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. BHATT, A., MOLLE, V., BESRA, G. S., JACOBS, W. R., JR. & KREMER, L. 2007. The Mycobacterium tuberculosis FAS-II condensing enzymes: their role in mycolic acid biosynthesis, acid-fastness, pathogenesis and in future drug development. *Mol Microbiol,* 64**,** 1442-54.
2. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2021. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.9.2021 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2014)2916(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Deltyba - Delamanid“* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/dec_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021. *ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152812/anx_152812_de.pdf [Accessed 29.10.2021].
4. FEITERNA-SPERLING, C., BRINKMANN, F., ADAMCZICK, C., AHRENS, F., BARKER, M., BERGER, C., BERTHOLD, L. D., BOGYI, M., VON BOTH, U., FRISCHER, T., HAAS, W., HARTMANN, P., HILLEMANN, D., HIRSCH, F. W., KRANZER, K., KUNITZ, F., MARITZ, E., PIZZULLI, A., RITZ, N., SCHLAGS, R., SPINDLER, T., THEE, S. & WEIZSACKER, K. 2017. [Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]. *Pneumologie,* 71**,** 629-680.
5. LODE, H. & STAHLMANN, R. 2015. Aktuelle Therapie der Tuberkulose. *Arzneimitteltherapie,* 33**,** 47-53.
6. MATSUMOTO, M., HASHIZUME, H., TOMISHIGE, T., KAWASAKI, M., TSUBOUCHI, H., SASAKI, H., SHIMOKAWA, Y. & KOMATSU, M. 2006. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med,* 3**,** e466.
7. SCHABERG, T., BAUER, T., BRINKMANN, F., DIEL, R., FEITERNA-SPERLING, C., HAAS, W., HARTMANN, P., HAUER, B., HEYCKENDORF, J., LANGE, C., NIENHAUS, A., OTTO-KNAPP, R., PRIWITZER, M., RICHTER, E., RUMETSHOFER, R., SCHENKEL, K., SCHOCH, O. D., SCHONFELD, N. & STAHLMANN, R. 2017. [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,* 71**,** 325-397.
8. TAKAYAMA, K., WANG, C. & BESRA, G. S. 2005. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev,* 18**,** 81-101.
9. TIBERI, S., SCARDIGLI, A., CENTIS, R., D'AMBROSIO, L., MUNOZ-TORRICO, M., SALAZAR-LEZAMA, M. A., SPANEVELLO, A., VISCA, D., ZUMLA, A., MIGLIORI, G. B. & CAMINERO LUNA, J. A. 2017. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis,* 56**,** 181-184.

10. VFA - VERBAND FORSCHENDER ARZNEIMITTELHERSTELLER E.V. 2019. *Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten* [Online]. Available: https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/tuberkulose-neue-medikamente-gegen-die-infektionskrankheit.html [Accessed 29.10.2021].
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment* [Online]. Geneva. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048 [Accessed 29.10.2021].