

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin (Sirturo[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.02.2020

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 | 8 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 8 |
| 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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich..... 8

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------|--|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATP | Adenosin-5'triphosphat |
| AUC _{24h} | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 h (engl. <i>24h Area Under the Concentration-Time Curve</i>) |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 3A4 |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>) |
| DOT | Direkte Überwachung (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EU | Europäische Union |
| kg | Kilogramm |
| MDR-TB | Multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>) |
| mg | Milligramm |
| MHK | Minimale Hemmkonzentration |
| PIP | Pädiatrisches Prüfkonzept (engl. <i>Paediatric Investigation Plan</i>) |
| pre-XDR | Prä-extensiv resistent (engl. <i>Pre-Extensively Drug Resistant</i>) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QTc | Frequenzkorrigierte QT-Zeit |
| QTcF | Frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode |
| TB | Tuberkulose |
| ULN | Oberer Normalwert (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>) |
| XDR | Extensiv resistent (engl. <i>Extensively Drug Resistant</i>) |
| z. B. | zum Beispiel |

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 Abtötung der Tuberkuloseerreger die Resistenzentwicklung verhindern, weswegen die Therapie immer in Kombination mehrerer Antituberkulotika erfolgt (1). Dies gilt für erwachsene und pädiatrische Patienten gleichermaßen (2, 3). 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 (4). 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 essenziell 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)-Synthese ansetzt und hier eine spezifische Wirkung gegen die ATP-Synthase von *Mycobacterium tuberculosis* aufweist. Zum Zeitpunkt der erstmaligen Zulassungserteilung im Jahr 2014 konnte damit erstmals ein Antituberkulotikum mit einem neu- und andersartigen Wirkmechanismus zur Verfügung gestellt werden, der die Energiegewinnung des Bakteriums stört und so zu einem bedeutsamen Fortschritt in der Behandlung der Tuberkulose geführt hat (5). 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 typischerweise nach etwa fünf Stunden erreicht (6). Bedaquilin unterliegt einer primären Metabolisierung durch Cytochromoxidasen, insbesondere Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), in der Leber. Es entstehen klinisch unwirksame Metaboliten sowie ein schwach (vier- bis

sechsfach geringer), aber additiv wirksamer Metabolit (7, 8). Bei jugendlichen Patienten im Alter von zwölf Jahren bis unter 18 Jahren, die Bedaquilin (400 mg einmal täglich in den ersten 2 Wochen und 200 mg dreimal wöchentlich in den folgenden 22 Wochen) in Kombination mit einer Basistherapie erhielten, wurde eine durchschnittliche Plasmaexposition von Bedaquilin gemessen anhand der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 168 h (engl. *168h Area Under the Concentration-Time Curve*, AUC_{24h}) von $178 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90 % Vorhersageintervall: $55,8\text{-}383 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) in Woche 24 erwartet. Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 30 bis 40 kg wurde eine im Vergleich zu Erwachsenen höhere durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 (Durchschnitt: $224 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; 90% Vorhersageintervall: $77,4\text{-}474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) erwartet. Die durchschnittliche Exposition mit Bedaquilin im Plasma (AUC_{168h}) in Woche 24 bei Erwachsenen wurde auf $127 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (90% Vorhersageintervall: $39,7\text{-}249 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) geschätzt (9).

Bedaquilin wirkt sowohl gegen arzneimittlempfindliche als auch –resistente Stämme (multiresistente Stämme einschließlich prä-extensiv resistenter [engl. *Pre-Extensively Drug Resistant*, pre-XDR] und extensiv resistenter Stämme [engl. *Extensively Drug Resistant*, XDR]; zur Erläuterung der Resistenzniveaus siehe Modul 3A) von *Mycobacterium tuberculosis* mit einer Minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Bereich $\leq 0,008 - 0,12 \text{ mg/l}$ (9).

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 (10).

Die ATP-Synthase ist ein essenzielles 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 resultiert ein bakterizider Effekt, der aktiv replizierende und dormante (ruhende) Mykobakterien gleichermaßen betrifft, da auch dormante Mykobakterien eine ATP-Synthase Restaktivität haben (11). 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 wirksame Therapieoptionen stark limitiert sind, und die Bildung weiterer Resistenzen vermeiden (siehe oben).

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 nachfolgende Abbildung veranschaulicht die verschiedenen Wirkansätze mit den jeweiligen verfügbaren Wirkstoffen unabhängig von deren Zulassungsstatus.

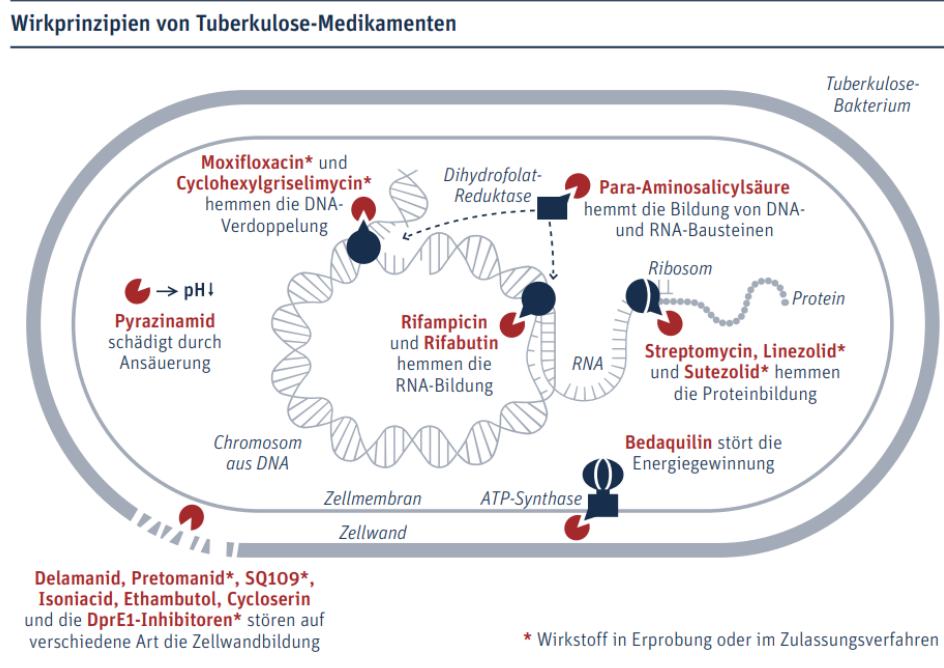


Abbildung 2-1: Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten im Vergleich

Quelle: (12)

Bedaquilin differenziert sich über seinen Wirkmechanismus von den anderen Substanzen: Kein anderes derzeit verfügbares Medikament mit antibakterieller Wirksamkeit gegen *Mycobacterium tuberculosis* wirkt über eine Inhibition der ATP-Synthase und damit über eine Energieverarmung der bakteriellen Zielzellen. Aufgrund der einzigartigen Zielstruktur von Bedaquilin, an die es hochspezifisch bindet, eröffnet es für die notwendige Kombinationstherapie bisher nicht dagewesene Möglichkeiten.

Wie mittlerweile auch bei der Erwachsenenpopulation, werden zur Behandlung der multiresistenten Tuberkulose laut Kinderleitlinie mindestens fünf Wirkstoffe in Abhängigkeit der vorliegenden Resistenzsituation kombiniert. (2, 3) Idealerweise greift die Therapie an verschiedenen Zielstrukturen von *Mycobacterium tuberculosis* an und stört so die Integrität der Zellwand bzw. Prozesse der Zellteilung. So werden alle Erreger unabhängig von ihrer Replikationsphase und ihrem metabolischen Status „angegriffen“ und ein Selektionsdruck, der Resistenzen begünstigt, wird vermieden. (4) Bedaquilin leistet daher durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus einen wertvollen Beitrag zur Eliminierung von *Mycobacterium tuberculosis* im Rahmen 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^b |
|--|-----------------------|---|-----------------------------------|
| <p>SIRTURO wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) 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>4.2 Dosierung und Art der Anwendung Die Therapie mit SIRTURO muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von MDR-TB initiiert und überwacht werden.</p> <p>SIRTURO muss in Kombination mit mindestens drei Arzneimitteln angewendet werden, gegen die sich das Patientenisolat <i>in vitro</i> als empfindlich erwiesen hat. Die Behandlung mit den anderen Kombinationspartnern des Behandlungsplans muss nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Sind keine <i>In-vitro</i>-Resistenztest Ergebnisse verfügbar, kann die Behandlung mit SIRTURO in Kombination mit mindestens vier anderen Arzneimitteln, gegen die das Patientenisolat wahrscheinlich empfindlich ist, initiiert werden. Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die WHO-Leitlinien berücksichtigt werden. Die Behandlung mit den anderen Arzneimitteln der Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der Behandlung mit SIRTURO fortgesetzt werden. Bezüglich der spezifischen Dosierungsempfehlungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit SIRTURO angewendet werden, heranzuziehen.</p> <p>Es wird empfohlen, SIRTURO unter direkter Überwachung [directly observed therapy (DOT)] anzuwenden.</p> | ja | <p>Decision Date: 05.03.2014 Notification Date^c: 07.03.2014</p> <p><u>Erweiterung des AWG:</u> Decision Date: 23.01.2020 Notification Date^c: 27.01.2020</p> | A |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^b | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|---|---|--|--|--|
| <p><u>Dosierung</u> Die empfohlene Dosierung von SIRTURO ist in der unten stehenden Tabelle dargestellt. Siehe Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von SIRTURO</p> <table border="1" data-bbox="228 555 868 705"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Dosierungsempfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene (18 Jahre und älter)</td> <td>• Woche 1–2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich</td> </tr> <tr> <td>Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg)</td> <td>• 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)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Behandlungsdauer</u> 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><u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIRTURO bei Kindern im Alter unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 30 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. SIRTURO kann in das Behandlungsregime von Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit bestätigter oder wahrscheinlicher MDR-TB-Erkrankung aufgenommen werden, deren Diagnose aufgrund klinischer Anzeichen und Symptomen einer pulmonalen MDR-TB-Erkrankung erfolgte, die in einem entsprechenden epidemiologischen Kontext steht und mit internationalen/lokalen Leitlinien übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.1). [...]</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 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> <p>Es liegen keine Daten zur Anwendung von SIRTURO als Teil einer Kombinationstherapie zur Behandlung der Tuberkulose verursacht durch arzneimittlempfindliche</p> | Population | Dosierungsempfehlung | Erwachsene (18 Jahre und älter) | • Woche 1–2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich | Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) | • 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) | | | |
| Population | Dosierungsempfehlung | | | | | | | | |
| Erwachsene (18 Jahre und älter) | • Woche 1–2: 400 mg (4 Tabletten zu je 100 mg) einmal täglich | | | | | | | | |
| Jugendliche (im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) | • 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) | | | | | | | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^b |
|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> vor.</p> <p><u>Bedaquilinresistenz</u> Um der Entwicklung einer Bedaquilinresistenz vorzubeugen, darf Bedaquilin nur in einer für die MDR-TB-Behandlung geeigneten Kombinationstherapie verwendet werden, die von offiziellen Leitlinien, wie die der WHO, empfohlen wird.</p> <p><u>Mortalität</u> In der 120-wöchigen Studie C208, in der SIRTURO über 24 Wochen in Kombination mit einer Basistherapie bei Erwachsenen angewendet wurde, kam es in der SIRTURO Behandlungsgruppe zu mehr Todesfällen als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Das Ungleichgewicht der Todesfälle ist ungeklärt, ein Kausalzusammenhang mit der SIRTURO Behandlung ist nicht gesichert. Für zusätzliche Informationen zu Todesfällen in der Studie C209 siehe Abschnitt 5.1.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u> 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. Bei Nachweis einer QT-Verlängerung, sollten die Elektrolyte weiterhin überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). [...]</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><u>Hepatische Sicherheit</u> In klinischen Studien mit Erwachsenen und Kindern wurden während der Behandlung mit SIRTURO und der Basistherapie Erhöhungen der Transaminasen oder Aminotransferasen begleitet von Gesamtbilirubin $\geq 2x$ ULN (<i>upper limit of normal</i>, oberer Normalwert) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs überwacht werden, da Erhöhungen der Leberenzym-Aktivitäten nur langsam auftraten und während der 24 Wochen graduell zunahm. Symptome und Laborwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase und Bilirubin) sollten vor der Behandlung und monatlich sowie bei Bedarf während der Behandlung kontrolliert werden. Wenn AST oder ALT das 5-Fache des ULN überschreiten, sollte das Therapieschema überprüft und</p> | | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) ^a | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^b |
|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>SIRTURO und/oder jedes hepatotoxische Arzneimittel der Basistherapie abgesetzt werden.</p> <p>Andere hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol sollten während der Behandlung mit SIRTURO vermieden werden, besonders bei Patienten mit verminderter hepatischer Funktion. [...]</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht zwischen 30 und 40 kg wird eine durchschnittlich höhere Exposition im Vergleich zu erwachsenen Patienten erwartet (siehe Abschnitt 5.2). Dies könnte mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung oder Hepatotoxizität verbunden sein. [...]</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>a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf jugendliche Patienten im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.</p> <p>b: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>c: Mit dem „Notification Date“ gilt die Zulassung als erteilt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ATP: Adenosin-5'-triphosphat; AWG: Anwendungsgebiet; kg: Kilogramm; DOT: direkte Überwachung (engl. <i>Directly Observed Therapy</i>); EKG: Elektrokardiogramm; MDR-TB: multiresistente Tuberkulose (engl. <i>Multidrug Resistant Tuberculosis</i>); mg: Milligramm; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode; ULN: oberer Normalwert (engl. <i>Upper Limit of Normal</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>); z. B.: zum Beispiel</p> | | | |

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

Das Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Bedaquilin entnommen. (9)

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 ^a | |
| a: Es handelt sich um eine Änderung des bisherigen Anwendungsgebietes aufgrund des <i>Paediatric Investigation Plan</i> (PIP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. | |

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:

Es wird eine orientierende Suche in PubMed und weiteren Datenbanken durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren.

Für Abschnitt 2.2:

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Bedaquilin sind der Fachinformation entnommen (9).

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. 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):325-397.
3. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C, Ahrens F, Barker M, Berger C, et al. *[Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]*. Pneumologie. 2017;71(10):629-680.
4. McKinney JD. *In vivo veritas: the search for TB drug targets goes live*. Nat Med. 2000;6(12):1330-1333.
5. Lode H. *Bedaquilin - eine neue Therapieoption bei der Tuberkulose mit multiresistenten Erregern*. Zeitschrift für Chemotherapie. 2014;35:55-57.
6. van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. *Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions*. J Antimicrob Chemother. 2014;69(9):2310-2318.
7. 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):1444-1451.
8. 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*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(8):2831-2835.
9. Janssen-Cilag International NV. *SIRTURO® 100 mg Tabletten Fachinformation*. Stand: Januar 2020. 2020. <http://www.fachinfo.de>.
10. 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.
11. Janssen-Cilag International NV. *EPAR Produktinformation - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2018 [30.08.2019].

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product Information/human/002614/WC500163209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf)

12. vfa. *Wirkprinzipien von Tuberkulose-Medikamenten*. 2019 [22.08.2019].
<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/tuberkulose-neue-medikamente-gegen-die-infektionskrankheit.html>.