

## Presseinformation

### Neue Waffe gegen multiresistente Tuberkulose

**Wien, 19. März 2014 - Multiresistente Stämme des Tuberkulose-erregers *Mycobacterium tuberculosis* sorgen weltweit zunehmend für Probleme. Mit Bedaquilin (Sirturo®) von Janssen steht jetzt nach Jahrzehnten ohne Neuentwicklungen die erste zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die spezifisch die mycobakterielle ATP-Synthase hemmt. Anfang März 2014 erteilte die europäische Arzneimittelbehörde EMA die bedingte Zulassung für das Arzneimittel aus der Janssen-Forschung.<sup>2</sup>**

Zugelassen ist Bedaquilin bei erwachsenen Patienten 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.<sup>2</sup> Bedaquilin gehört zur Substanzklasse der Diarylchinoline, hemmt spezifisch die mycobakterielle ATP-Synthase und unterbindet damit die Energiegewinnung der Erreger. Multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) ist definiert als in vitro-Resistenz gegen die beiden wirksamsten Arzneimittel der Tuberkulosetherapie, Isoniazid und Rifampicin. Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt mit ihrer im Juni 2013 veröffentlichten Interimsleitlinie den Einsatz von Bedaquilin zur Behandlung von pulmonaler MDR-TB.<sup>1</sup>

Eine Therapie mit Bedaquilin sollte ausschließlich von einem in diesem Feld erfahrenen Arzt durchgeführt werden. In den ersten beiden Wochen nehmen Patienten einmal täglich 400mg Bedaquilin zusammen mit einer Mahlzeit ein. Ab Woche drei bis Ende Woche 24 werden 200mg Bedaquilin dreimal wöchentlich verabreicht. Die Einnahme sollte nur in Kombination mit wenigstens drei Arzneimitteln erfolgen, gegen die sich das Patientenisolat des Sputums vor Therapiebeginn in vitro als empfindlich erwiesen hat. Ist keine Resistenztestung möglich, sollten nach Empfehlung der WHO zusätzlich mindestens vier grundsätzlich gegen MDR-TB aktive Substanzen gewählt werden. Die gesamte Behandlungszeit beträgt 18 bis 24 Monate.<sup>1</sup>

#### **Aktuelle Studienlage**

Die Zulassung des neuartigen Wirkstoffs erfolgte als Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden) im beschleunigten Verfahren auf Basis zweier Phase-II-Studien mit rund 360 Patienten.<sup>2</sup> Die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-IIb-Studie C208 Stage 2 (NCT00449644) schloss 132 behandelte Patienten ein. Diese wurden über 24 Wochen entweder mit Bedaquilin oder Placebo zusammen mit einem Basisregime (BR) aus fünf Antibiotika behandelt. Nach dieser klinischen Prüfphase wurde das BR für mindestens 12 Monate nach der ersten bestätigten negativen Sputumkultur fortgesetzt, bis eine Gesamtbehandlungsdauer von insgesamt 18 bis 24 Monaten erreicht war. Die finale Auswertung der Behandlungsergebnisse erfolgte nach 28 Monaten (in Woche 120).

Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zur Konversion der Sputumkultur (keine TB-Bakterien mehr im Auswurf nachweisbar). Gemessen wurde dabei das Intervall zwischen der ersten Bedaquilin-Einnahme und dem Zeitpunkt der ersten negativen

Sputumkultur von zwei negativen Proben in Folge, die mindestens mit einem Abstand von 25 Tagen gesammelt wurden. Als sekundärer Studienendpunkt wurde untersucht, wie viele Patienten eine Heilung (definiert als Konversion der Sputumkultur) im Bedaquilin- und BR-Arm erreichten.

### **Höhere Konversionsrate in kürzerer Zeit**

Die Hinzunahme von Bedaquilin zum BR führte zu einer signifikant verkürzten Zeit bis zur Konversion der Kultur und verbesserte die Konversionsrate im Vergleich zu Placebo. Die mittlere Zeit bis zur Kultur-Konversion betrug 83 Tage im Bedaquilin-Arm im Vergleich zu 125 Tagen in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Nach 24 Wochen waren bei 78,8 % der Bedaquilin-Gruppe keine TB-Erreger im Sputum mehr nachweisbar. Unter Placebo erreichten 57,6% der Patienten eine Konversion ( $p = 0,008$ ). Bei der finalen Studienauswertung nach 28 Monaten waren bei 62,1% behandelt mit Bedaquilin und 43,9% unter Placebo keine Tuberkulosebakterien mehr im Sputum nachweisbar ( $p = 0,035$ )<sup>2,3</sup>.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in der zweiten offenen, einarmigen Phase-II-Studie C209 (NCT00910871) mit 233 Patienten aus 11 Ländern, darunter 25 % Patienten mit pre-XDR-TB und 21 % mit extrem arzneimittelresistenter XDR-TB<sup>4</sup>. Zu Therapieende sprachen 72,2 % auf die Behandlung mit Bedaquilin in Kombination mit BR an und erreichten eine Sputum-Konversion.<sup>5</sup>

Nach den Bestimmungen für eine bedingte Zulassung verpflichtet sich Janssen eine Phase-III-Studie zu fördern, um das Nutzen-Risiko-Profil von Sirturo<sup>®</sup> weiter zu belegen und einen optimalen Einsatz in Kombination mit den anderen Antibiotika sowie die optimale Therapiedauer zu definieren.

### **Nebenwirkungen**

Die komplexe Kombinationstherapie der multiresistenten Tuberkulose führt - ob mit oder ohne Bedaquilin - bei den meisten Patienten zu Nebenwirkungen.<sup>2</sup> In der Bedaquilin-Gruppe wiesen 98,7% der Patienten und in der Placebo-Gruppe 97,5% mindestens eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf.<sup>6</sup> Grundsätzlich zeigte sich Bedaquilin im Rahmen der Kombinationstherapie als gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Bedaquilin waren Übelkeit, Arthralgien und Kopfschmerzen.<sup>2</sup>

### **Quellen:**

1. WHO; 2013; The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf) (letzter Aufruf 25.02.14)
2. Aktuelle Fachinformation Sirturo<sup>®</sup>
3. Diacon A. et al. Final 120-week results of a Phase II randomised, double-blind, placebo-controlled study of 24-weeks bedaquiline treatment for MDR-TB (C208). 44<sup>th</sup> IUATLD 2013, OP-176-02
4. Haxaire M, et al. Phase 2 open-label trial of TMC207 in an MDR-TB treatment regimen. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;14 Suppl 3:S58
5. Pym A. et al. Bedaquiline as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209). 44<sup>th</sup> IUATLD 2013, OP-179-02
6. McNeeley DF, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Nov;14 Suppl 2:S4

### **Über Janssen:**

Die Janssen Pharmaceutical Companies von Johnson & Johnson streben danach, die wichtigsten bislang unbeantworteten medizinischen Fragestellungen unserer Zeit in den Bereichen Onkologie, Immunologie,



Neurowissenschaften, Infektionskrankheiten und Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen zu lösen. Mit seiner Pharmasparte zählt Johnson & Johnson weltweit zu den zehn größten Pharmaunternehmen. 2012 hat der Konzern rund 5,3 Milliarden US-Dollar in die Pharmaforschung investiert. In Österreich ist Janssen seit 1948 mit einer eigenen Niederlassung vertreten, die sich vorrangig auf Vertrieb und klinische Forschung konzentriert. Mehr Informationen: [www.janssen.at](http://www.janssen.at)

**Pressekontakt:**

Dr. Erich Eibensteiner  
Geschäftsführer  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B I A-1020 Wien  
Telefon: +43 (01) 610 30 0

Mag. Uschi Mayer  
Northern Lights Communications  
Marktgasse 21-23 I A-1090 Wien  
Telefon: +43 (0)699 19423994  
E-mail: [uschi.mayer@northernlights.co.at](mailto:uschi.mayer@northernlights.co.at)