



## Bedakvilin (Sirturo) til behandling av tuberkulose som påvirker lungene, når sykdommen er blitt resistent mot andre antibiotika (pulmonal multiresistent tuberkulose) hos voksne og ungdom fra og med 12 år

Type metode: Legemiddel

Område: Infeksjoner, tuberkulose, ungdom

Virkestoffnavn: bedakvilin (bedaquiline)

Handelsnavn: Sirturo

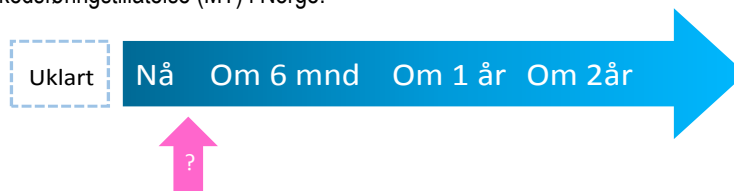
ATC-kode: J04AK05 (Andre tuberkulosemidler)

MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International N.V. (1)

Finansieringsansvar: Folketrygden; Blå resept

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i august 2019 (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

### Beskrivelse av den nye metoden

Bedakvilin er et såkalt diarylkinolin og hemmer spesifikt mykobakterielt ATP-syntase (adenosin 5'-trifosfat-syntase), et essensielt enzym ved energiproduksjon i *Mycobacterium tuberculosis*. Hemmingen av ATP-syntase gir bakteriedrepende effekt hos både replikerende og ikke-replikerende tuberkelbasiller (3).

Bedakvilin er fra tidligere godkjent til bruk som del av et kombinasjonsbehandlingsregime ved pulmonal multiresistent tuberkulose (MDR-TB) hos voksne pasienter når et effektivt behandlingsregime ikke kan settes sammen på annen måte grunnet resistens eller toleranse. Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av Sirturo for samme indikasjon også til ungdom fra og med 12 år.

Bedakvilin er formulert som tablett og administreres peroralt. Anbefalt dosering er uke 1-2: 400 mg (4 tablett à 100 mg) én gang daglig, uke 3-24: 200 mg (2 tablett à 100 mg) tre ganger per uke (med minst 48 timer mellom dosene) (3).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Norge er blant de landene som har lavest insidens av tuberkulose i Europa, omkring 5 pasienter per 100 000 innbyggere, totalt rundt 300 pasienter per år (MSIS) (4). Multiresistent tuberkulose er et økende problem globalt sett, men antallet tilfeller av multiresistenttuberkulose i Norge er på et lavt nivå, og har ligget mellom 4 og 11 tilfeller per år. I 2018 ble 4 pasienter diagnostisert med multiresistent tuberkulose. Ingen av disse hadde utviklet resistens under behandling her i landet (4).

### Dagens behandling

Multiresistent tuberkulose (MDR-TB; resistens mot rifampicin og isoniazid) er svært sjelden hos barn i Norge. Risikofaktorer for MDR-TB er tidligere gjennomgått TB behandling og smittested i tidligere Sovjetstater (ca. 20% MDR-TB hos nysmittede). Genotypiske tester for rifampicin (og isoniazid) resistens er tilgjengelig ved en del laboratorier (inkl. FHI). Testene kan utføres på dyrkningspositiv kultur og direkte i prøvemateriale og gir raskt svar. Ved påvisning av eller mistanke om multiresistente stammer, skal pasienten behandles på det sykehuset som er utpekt av det regionale helseforetaket (5). Det internasjonale

fagmiljøet har gjennom mange år vært enig med WHO's anbefalte individualiserte «konvensjonelle» behandlingsregimer for MDR-TB med varighet 18-24 måneder. Imidlertid er ikke regimene basert på kliniske forsøk og har bare vist rundt 50% suksess globalt. Fra 2016 anbefaler WHO også kortere, mer standardiserte 9-12 måneders regimer for pasienter med MDR-TB uten resistens mot kinoloner og andrelinje injeksjonspreparater basert på kohortstudier i Asia og Afrika med over 80% suksess (WHO 2016A, WHO 2016B, Aung 2014). Etter råd fra Faggruppen for multiresistent tuberkulose, åpner tuberkuloseveilederen for bruk av de kortere regimene til pasienter som oppfyller WHO's kriterier og på forhånd er diskutert i faggruppen (6).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante metodevurderinger identifisert.

En systematisk oversikt identifisert (bakgrunnsmateriale) (4).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (7).

Det er ikke identifisert noen relevante internasjonale metodevurderinger.

##### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (8).

##### Klinisk forskning

Det antatt viktigste studiet for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Fire aldersbaserte kohorter, hver med ca. 15 pasienter. Aktuell for dette metodevarslet er Kohort 1: 15 pasienter i alderen ≥ 12 -< 18 år med "confirmed or probable pulmonary MDR-TB"	Bedakvilin: Uke 1-2: 400 mg (4 tabletter à 100 mg) én gang daglig, Uke 3-24: 200 mg (2 tabletter à 100 mg) tre ganger per uke (med minst 48 timer mellom dosene) i 22 uker + bakgrunnsregime	Ingen	PK, sikkerhet, tolerabilitet, anti-mykobakteriell aktivitet av bedakvilin	C211 ( <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02354014">NCT02354014</a> ) Fase 2	Hele studien (dvs. alle 4 kohorter) antas å være fullført 2025. Ikke offentliggjort resultater foreløpig på ClinicalTrials.gov.

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

## Hovedkilder til informasjon

- 1: Pressemelding fra Janssen, hentet 18.september 2019 fra: <https://www.janssen.com/janssen-announces-us-fda-accelerated-approval-sirturo-bedaquiline-part-combination-therapy-treat>
- 2: Informasjon fra EMA, hentet 18.september 2019 fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu305314>
- 3: EMA, Preparatomtale for Sirturo. Hentet 18. september 2019 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sirturo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_en.pdf)
- 4: Arnesen TM, *et al.* (2019). Tuberkulose i Norge 2018 – med behandlingsresultater for 2017: årsrapport. Oslo: Folkehelseinstituttet. Hentet 18.september 2019 fra: <https://www.fhi.no/contentassets/fd3260fd299f4ad3ba074c049deb1ae9/tuberkulose-arsrapport-2019-til-publisering.pdf>
- 5: Pediatriveiledere fra Norsk barnelegeforening, 3.5 Tuberkulose (revidert 2017), hentet 18.september 2019 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144445&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965>
- 6: Tuberkuloseveilederen: Folkehelseinstituttet (oppdatert 29.august 2019). Hentet 18.september 2019 fra: <https://www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen/utredning-og-behandling/behandling-av-tuberkulose/>
- 7: D'Ambrosio L, *et al.* (2017). Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thorac Dis.* 9(7), 2093-2101. Hentet 18.september 2019 fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542985/>
- 8: Bedaquiline (updated 19<sup>th</sup> August 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 18.september 2019 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bedaquiline/>

Dato for første publisering	25.10.2019
Siste oppdatering	25.10.2019