

Documento EUCAST: Bedaquilina (Versão 1.3, 2019)

Rationale for the EUCAST clinical breakpoints

Justificativa para os pontos de corte ECOFF e clínico do EUCAST para Bedaquilina

Agente: BEDAQUILINA

Versão atual 1.3 — 4 de julho de 2019

Prefácio EUCAST

O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) é organizado pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e pelos comitês nacionais ativos de ponto de interrupção antimicrobianos na Europa.

O EUCAST foi estabelecido pela ESCMID em 1997, foi reestruturado em 2001-2002 e está em operação em sua forma atual desde 2002. A missão atual da EUCAST é harmonizar pontos de corte (breakpoints) clínicos para antimicrobianos existentes na Europa, determinar pontos de corte (breakpoints) clínicos para novos antimicrobianos, definir pontos de corte (breakpoints) epidemiológicos (microbiológicos), revisar pontos de corte (breakpoints) conforme necessário, harmonizar a metodologia para testes de sensibilidade aos antimicrobianos, desenvolver um site com as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) e distribuições de diâmetro de zona de agentes antimicrobianos para uma ampla gama de microrganismos e fazer a ligação com agências governamentais europeias e redes europeias envolvidas com resistência antimicrobiana e resistência à vigilância.

Informações sobre EUCAST e pontos de corte (breakpoints) do EUCAST estão disponíveis no site da EUCAST em <http://www.EUCAST.org>.

Documentos de justificativa da EUCAST

**Justificativa para os pontos de corte ECOFF e clínico do EUCAST para
Bedaquilina: em 02/09/25**

Os documentos de justificativa da EUCAST resumem as informações nas quais os pontos de corte (breakpoints) clínicos do EUCAST se baseiam.

Disponibilidade de documentos da EUCAST

Todos os documentos da EUCAST estão disponíveis gratuitamente no site da EUCAST em <http://www.EUCAST.org>.

Citação de documentos da EUCAST Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no site da EUCAST permanecem com a EUCAST.

Todos estão disponíveis gratuitamente para reutilização se a referência ao site da EUCAST for fornecida e os documentos e dados não forem revendidos. Qualquer publicação secundária dos dados deve ser referenciada com a declaração de que "Esses dados (ou este documento foi) produzidos em parte sob contratos de serviço do ECDC, são disponibilizados sem custo pela EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no site da EUCAST <http://www.EUCAST.org>.

As recomendações do EUCAST são atualizadas com frequência e as versões mais recentes estão disponíveis em <http://www.EUCAST.org>."

Este documento de justificativa deve ser citado como: "Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana. Bedaquilina: Justificativa para os pontos de interrupção clínicos, versão número 1.0, 2019. <http://www.eucast.org>.

1. Introdução

A **Bedaquilina** (previamente conhecida como **TMC207**) é uma diarilquinolina, pertencente a uma nova classe de fármacos contra a tuberculose (TB), aprovada como tratamento oral em terapia combinada para TB **multirresistente (MDR-TB)**.

- Possui um **mecanismo de ação inédito**: inibição específica da *ATP sintase* micobacteriana, enzima essencial para o *M. tuberculosis*.
- Apresenta uma **meia-vida terminal longa** (5 meses) e é altamente ligada a proteínas (>99,9%).
- Exerce **efeito bactericida** tanto sobre micobactérias em replicação quanto sobre micobactérias em estado não replicativo.
- O **espectro in vitro** da bedaquilina é específico para micobactérias, incluindo *M. tuberculosis*, *M. abscessus* e o complexo *M. avium-intracellulare*.

Mecanismos de resistência já descritos:

- Resistência de **alto nível**: mutações específicas no gene *atpE* (codifica a ATP sintase).

- Resistência de **baixo nível**: mutações em *Rv0678* (regula a expressão da bomba de efluxo MmpS5-MmpL5) e em uma peptidase citoplasmática (*pepQ*).
- Ensaios clínicos e análises retrospectivas mostraram que a adição da bedaquilina a um regime tradicional em pacientes com MDR-TB ou TB extensivamente resistente (XDR-TB) reduz o tempo para conversão de cultura e a mortalidade.
- Uma ampla meta-análise de 2018 recomendou a bedaquilina como antimicrobiano de primeira escolha no tratamento de MDR/XDR-TB, em combinação com um regime otimizado, de acordo com as diretrizes da OMS.
- É disponível para uso oral.
- Em 2014, foi emitido um ponto de corte clínico provisório contra *M. tuberculosis*, baseado em MIC e dados clínicos fornecidos pelo fabricante da bedaquilina.
- Na época, não havia método de referência para determinação da MIC de *M. tuberculosis*.
- Em 2018, especificou-se que o ponto de corte era aplicável apenas aos meios Middlebrook 7H10/7H11.
- Este documento inclui uma atualização com dados de MIC e clínicos disponíveis até o final de 2018.

2. Dosagem

- **Esquema padrão**: 400 mg uma vez ao dia por 2 semanas e depois 200 mg três vezes por semana.
- **Esquema de dose máxima**: 400 mg uma vez ao dia por 2 semanas e depois 200 mg três vezes por semana.
- **Formulações disponíveis**: comprimido de 100 mg.

3. Distribuições de MIC (mg/L) do tipo selvagem

Organismo*	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	ECOFF
<i>M. tuberculosis</i> 7H10 (n=5)	1	2	42	156	477	648	254	93	17	3	1	3	0	0,25
<i>M. tuberculosis</i> 7H11 (n=12)	–	102	301	608	851	382	21	13	17	2	1	0	–	0,25
<i>M. tuberculosis</i> 7H9 (n=15)	–	384	639	1798	1148	451	39	21	2	1	0	–	1	0,125
<i>M. tuberculosis</i> MGIT*** (n=3)	–	–	3	1	70	136	212	69	8	37	2	–	–	1,0**

Como não há dados no método de referência para o teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA) de *M. tuberculosis* quando este documento foi publicado, o meio/método utilizado é especificado na tabela, assim como o número de distribuições de MIC agregadas.

- A truncagem no extremo inferior é comum na maioria das distribuições, ilustrada pelo valor de MIC sublinhado em vermelho no original.
- Diluições não padronizadas de MIC (isto é, não baseadas em múltiplos de 2) foram aproximadas para a diluição padrão mais próxima.

** Representa um ponto de corte epidemiológico (ECOFF) **provisório**, pois há menos de 5 distribuições de MIC disponíveis.

*** O EUCAST não emite pontos de corte para métodos comerciais, nem pontos de corte específicos de método.

Comentário:

As distribuições de MIC acima representam dados combinados de múltiplas fontes e períodos. Elas são usadas para definir os ECOFFs e dar uma indicação da MIC em organismos com resistência adquirida ou mutacional. **Não devem ser usadas para inferir taxas de resistência.**

Pontos de corte antes da harmonização (mg/L) — S ≤ / R >

Fonte	WHO – MGIT (2018)*	WHO – 7H11 (2018)*	EUCAST (2014)**	CLSI (2018)
Pontos de corte gerais	–	–	–	Nenhum ponto de corte
Pontos de corte relacionados a espécie				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0,25	0,25	NA

* Ponto de corte provisório baseado em dados limitados.

** Ponto de corte clínico provisório válido para os meios Middlebrook 7H10 e 7H11 até que dados de distribuição de MIC em um método de referência estejam disponíveis.

O EUCAST não emite pontos de corte para métodos comerciais, como o BACTEC 960 MGIT.

Quando pontos de corte clínicos definitivos forem estabelecidos em um método de referência EUCAST para *M. tuberculosis*, eles poderão ser calibrados em relação a qualquer método (comercial ou não) utilizado rotineiramente.

NA = não avaliado.

5. Farmacocinética

	Pacientes com MDR-TB na semana 2 (n=30)	Pacientes com MDR-TB na semana 24 (n=19)
Dosagem (mg)	400 mg 1x/dia por 2 semanas	400 mg 1x/dia por 2 semanas, depois 200 mg 3x/semana
C _{max} (ng/L)	2.763 ± 1.185 (n=29)	1.267 ± 434,5
C _{min} (ng/L)	727,9 ± 236,6	355,2 ± 169,5 (n=18)
Depuração total do corpo (L/h)	–	–

T_{1/2} (h), média (faixa)	5 meses (2–8 meses)	5 meses (2–8 meses)
AUC_{24h} (mg·h/L)	32.960 ± 12.720 (n=26)	–
AUC_{48h} (mg·h/L)	–	28.010 ± 9.408 (n=17)
AUC_{0-12h,ss} (mg·h/L)	–	–
Fração não ligada (%)	–	–
Volume de distribuição (L/kg)	–	–

Comentários:

1. A ligação às proteínas do metabólito principal é >99,9% e, para o metabólito M2, >99,8%. A administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade em cerca de duas vezes.
 - O CYP3A4 é o principal responsável pelo metabolismo da bedaquilina em seu metabólito M2.
 - A maior parte da dose administrada é eliminada nas fezes.
 - Tanto o metabólito principal quanto o M2 são liberados lentamente dos tecidos periféricos.
2. A coadministração de **lopinavir/ritonavir** em pacientes coinfectados com HIV aumenta a exposição à bedaquilina, inibindo seu metabolismo via citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Referências:

1. Rustomjee R, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2831-2835
2. Diacon AH, et al. *N Engl J Med* 2009;360:2397-2405
3. Diacon AH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2199-2203
4. Diacon AH, et al. *N Engl J Med* 2014;371:723-732
5. Pandie M, et al. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1037-1040
6. WHO. *Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis*. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2018.

Farmacodinâmica

- fAUC/MIC para bacteriostase: Não disponível
- fAUC/MIC para redução de 2 log: Não disponível
- fAUC/MIC a partir de dados clínicos: Não disponível

Dados clínicos

Atividade bactericida precoce (*Early Bactericidal Activity – EBA*; queda log₁₀ em UFC/ml de escarro por dia):

- EBA 0–2 dias (400 mg q.d.): $-0,022 (\pm 0,121)$
- EBA 2–14 dias (400 mg q.d.): $0,076 (\pm 0,069)$
- EBA 0–14 dias (400 mg q.d.): $0,061 (\pm 0,068)$

Comentários:

Atualmente não há um alvo definido de AUC/MIC para otimizar a terapia com bedaquilina, seja em termos de eficácia, prevenção do surgimento de resistência ou de toxicidade.

Referências:

1. Rustomjee R, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2831-2835.
2. Diacon AH, et al. *Lancet* 2012;380:986-93.
3. WHO. *Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis*. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2018.

Simulações de Monte Carlo e Pontos de corte PK/PD

Não disponíveis

Dados clínicos

Nos primeiros ensaios clínicos, a bedaquilina, quando adicionada a um regime de base otimizado para MDR-TB, demonstrou aumento da proporção de pacientes com conversão de cultura de escarro (48% versus 9% em comparação ao placebo; n=47) (1). Em um ensaio clínico fase IIb, controlado por placebo (Estudo TMC207-C208 Fase 2; n=160).

A adição da bedaquilina por 24 semanas reduziu o tempo mediano para conversão de cultura de 125 dias (placebo) para 83 dias (bedaquilina).

Hazard ratio (razões de risco) no grupo da bedaquilina: 2,44 (IC95%: 1,57–3,80; $p < 0,001$, análise de regressão de Cox). Aumentou a taxa de conversão de cultura em:

- 24 semanas: 79% (bedaquilina) vs. 58% (placebo), $p = 0,008$.
- 120 semanas: 62% (bedaquilina) vs. 44% (placebo), $p = 0,04$.
- Taxa de cura em 120 semanas (segundo definições da OMS para MDR-TB):
 - 58% no grupo da bedaquilina
 - 32% no grupo placebo ($p = 0,003$) (tabela 1) (2)

Uma meta-análise retrospectiva de 12.030 pacientes com MDR-TB mostrou mortalidade significativamente menor quando a bedaquilina foi incluída no regime (3).

Estudos adicionais:

- Estudo retrospectivo em 15 países, 5 continentes, 428 pacientes MDR-TB a taxa de sucesso (cura + tratamento completo) foi de 71,3% (4).
- Estudo internacional com 5 coortes, 537 pacientes MDR/XDR-TB a taxa de sucesso foi de 65,8%, sem diferenças significativas entre MDR e XDR (5).
- Estudo sul-africano com 19.617 pacientes M/XDR-TB ocorreu uma redução da mortalidade:
 - 12,6% ($n = 1.016$) nos que receberam bedaquilina
 - 24,8% ($n = 18.601$) nos que receberam regimes padrão (6).

Tabela 1. Desfecho do tratamento com bedaquilina (TMC207-C208 e C209) em relação à MIC basal no meio Middlebrook 7H11

MIC basal de BDQ em 7H11 (mg/L)	Grupo tratado com BDQ — Taxa de conversão de cultura em 24 semanas (%)
≤ 0,008	2/2 (100%)
0,015	15/19 (79,0%)
0,03	40/49 (81,6%)
0,06	82/107 (76,6%)
0,12	36/42 (85,7%)
0,25	1/1 (100,0%)
0,5	4/5 (80,0%)
≥ 1	0/1 (0%)

Referências:

1. Diacon AH et al. *N Engl J Med* 2009; 360(23):2397-405.
2. Diacon AH et al. *N Engl J Med* 2014; 371(8):723-32 (Ensaio TMC207-C208).
3. Ahmad N et al. *Lancet* 2018; 292(10150):821-34.
4. Borisov SE, et al. *Eur Respir J* 2017;49:1700387.
5. Mbuagbaw L, et al. *Emerging Infectious Diseases* 2019;25:936-943.

6. Schnippel K et al. *Lancet Respir Med* 2018; 6(9):699-706.

Pontos de corte clínicos

Pontos de corte PK/PD:	Não disponíveis			
Pontos de corte relacionados à espécie	Microrganismo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pontos de corte da CMI (mg/L)*		*Valid for Middlebrook 7H10 and 7H11
		S ≤	R >	
		0,25	0,25	
Qualificações clínicas	Os pontos de corte se aplicam ao uso em pacientes com MDR/XDR-TB.			
Dosagem	Os pontos de corte se aplicam ao esquema: 400 mg 1x/dia por 2 semanas, seguido de 200 mg três vezes por semana			
Comentário adicional	<p>O ponto de corte clínico provisório será revisado, se necessário, assim que dados de distribuição de MIC e ECOFFs forem definidos no método de referência EUCAST para <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>Após isso, outros métodos (comerciais e não comerciais) devem ser calibrados contra o método de referência para aplicar o ponto de corte clínico.</p> <p>Os pontos de corte não se aplicam a micobactérias não tuberculosas.</p>			