



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ETIONAMIDUM**

**INDICAȚIE: TUBERCULOSTATIC DE LINIA A II A**

Data depunerii dosarului 04.05.2015

Număr dosar 25550

**PUNCTAJ: 60**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ETIONAMIDUM

1.2. DC: ETIONAMIDĂ Atb 250 mg

1.3 Cod ATC: J04AD03

1.4. Data eliberării APP: 11.11.2010

1.5. Detinatorul de APP: Antibiotice SA - România

1.6. Tip DCI: Nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	250 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 10 blistere Al/Al x 10 comprimate filmate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	112,14 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1,12 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Etionamida Atb este indicată în combinație cu alte medicamente tuberculostatice ca medicament de linia a doua la pacienții cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> în condițiile în care s-a instalat rezistența la medicamentele de primă intenție (izoniazidă și rifampicină).</p> <p>Acest medicament se poate administra atât la adulți, cât și la copii.</p>	15 mg/kg 500 mg/zi  10 mg/kg	20 mg/kg 1000 mg/zi  20 mg/kg	-	<p>Durata tratamentului se stabilește în funcție de:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ regimul ales,</li><li>▪ starea clinică a pacientului,</li><li>▪ răspunsul radiologic,</li><li>▪ rezultatele obținute în urma examinării frotiului și a culturii,</li><li>▪ în funcție de studiile de susceptibilitate la <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li></ul>





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Etonamidum nu a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă franceză.

### 2.2. NICE

Grupul de Experți din cadrul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale (NICE) nu a evaluat medicamentul cu DCI Etonamidum.

### 2.3. SMC

Medicamentul cu DCI Etonamidum nu a fost evaluat de Consorțiul Scoțian al Medicamentului (SMC).

### 2.4. IQWIG/GB-A

Medicamentul cu DCI Etonamidum nu are raport de evaluare tehnică elaborat de autoritățile competente din Germania.

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Nu au fost prezentate date privind compensarea medicamentului în țările din UE.

## 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TUBERCULOZA ȘI DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Standardele Internaționale care reglementează îngrijirea pacienților diagnosticați cu tuberculoză, elaborate la Haga în 2014 (ediția a treia), recomandă următoarele opțiuni terapeutice:

- **prima linie de tratament recomandată de WHO (pacienții nu au primit anterior medicație anti-TBC și nu prezintă risc de rezistență la medicamente)** - isoniazidum, rifampicinum, pirazinamidum și ehtambutolum (nu este recomandat la copiii HIV-negativ și nici la cei care prezintă tuberculoză non-cavitară) administrate timp de 2 luni;
  - isoniazidum și rifampicinum pe o perioadă de 4 luni;
  - în cazul rezistenței la rifampicinum se recomandă realizarea de culturi și testarea sensibilității la isoniazidum și-sau fluorochinolone (ofloxacinum);
  - **linia a doua de tratament** (pacienții care au dezvoltat TBC forme rezistente sau extrem de rezistente la tratament) - se recomandă cel puțin 5 medicamente în faza intensivă (6-8 luni): pirazinamidum + 4 medicamente la care microorganismele se presupune că sunt sensibile (dintre agenții mai puțin potenți sunt amintiți: **ethionamidum**, protionamidum, cicloserinum, terizidonum și acidum p-aminosalicilic), un agent injectabil (aminoglicozide: kanamicin, amikacin, streptomycin sau
- 
-



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

capreomycin); în faza de întreținere se vor administra cel puțin 3 medicamente la care microorganismele sunt sensibile;

- co-infecțare TBC + HIV, imunosupresie profundă ( $CD4 < 50$  celule/mm<sup>3</sup>) – terapia antiretrovirală trebuie inițiată în primele 2 săptămâni de la începutul tratamentului pentru tuberculoză, dacă nu se constată prezența meningitei tuberculoase; pentru toți ceilalți pacienți, terapia antiretrovirală va fi inițiată în primele 8 săptămâni de tratament anti-TBC; pentru profilaxia altor infecții se recomandă asocierea medicamentului cu DCI Cotrimoxazolum;
- **medicamente de linia a treia (grup 5)** – a căror eficacitate în tratamentul anti-TBC nu a fost documentată prin studii clinice (cu excepția thiacetazonei) sunt: clofaziminum, linezolidum, amoxicilin/clavulanat, thioacetazon, imipenem/cilastatin, doze crescute de isonizidum și claritromicinum.

Schemele de tratament prezentate în ghidul clinic al Organizației Mondiale a Sănătății (WHO,2014) recomandă medicamentul cu DCI **ethionamidum**, ca **terapie de linia a doua**, pentru **tuberculoza formele rezistente (TB-MDR)**: pirazinamidum + o fluorochinolonă (sunt indicate fluorochinole de ultimă generație) + medicament anti-TBC de linia a doua, injectabil + 2 medicamente cu acțiune bacteriostatică (se preferă protionamidum sau **ethionamidum** + cicloserinum sau acidum p-amino salicilic);

Într-un articol publicat în Jurnalul European privind Patologiile Respiratorii, intitulat „*Management of patients with multi-drug resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement*” schemele terapeutice propuse în cazul tuberculozei, forma activă cuprind următoarele medicamente:

- rifampicinum, isoniazidum;
- dacă se constată rezistența la rifampicinum/isoniazidum prin testare moleculară rapidă sau prin culturi de Mycobacillum tuberculosis, se vor utiliza: levofloxacinum sau moxifloxacinum + amikacinum, capreomycinum sau kanamicinum + protionamidum sau **etionamidum** + cicloserinum sau terizidonum + ethambutolum și pirazinamidum;
- în funcție de rezultatele obținute în urma unei noi culturi se vor administra cel puțin 4 medicamente active pe Mycobacterium tuberculosis în ordinea:
  - levofloxacinum sau moxifloxacinum;
  - amikacinum, kanamicinum sau capreocynum;
  - protionamidum, **etionamidum**;
  - cicloserinum, terizidonum;
  - acidum p-amino salicilic (PAS); **nu este recomandată asocierea cu protionamidum sau etionamidum**;
  - linezolidum;



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- medicamente din grupul 5 (clofaziminum, isoniazid doze mari, meropenemum/acidum clavulanic + linezolidum).

Medicamentul cu DCI Ethionamidum este recomandat și în Ghidul clinic ECDC/ERS 2012 pentru tuberculoza multi-drog rezistentă în schema terapeutică: pirazinamidum + aminoglicozide (forme injectabile) + levofloxacinum/moxifloxacinum + **etionamidum**/protionamidum + cicloserinum sau PAS.

Ghidul NICE CG 117, referitor la tuberculoză, publicat în martie 2011, recomandă utilizarea cu prudență a ethambutolului, în cazul pacienților aflați în stare de inconștiență, streptomycinum trebuie evitat în timpul sarcinii (provoacă leziuni ale nervului 8 la făt) iar **etionamidum** și protionamidum prezintă un potențial efect teratogen.

**Etionamidum**, isoniazidum, protionamidum și pirazinamidum trec rapid în lichidul cefalorahidian (LCR) spre deosebire de rifampicinum, ethambutolum și streptomycinum (care trec în LCR doar dacă membrana meningeală este inflamată).

Ghidul clinic al OMS referitor la Programe naționale de management al tuberculozei la copii, ediția a doua, 2014, recomandă (asemănător schemelor terapeutice pentru adulți) utilizarea medicamentului etionamidum (sau protionamidum) ca terapie de linie a doua (grupul 4), alături de cicloserinum (sau terizidonum) și PAS (administrat cu iaurt sau suc pe portocale, deoarece mediul acid favorizează absorbția). Doza zilnică pentru un adult este de 15-20 mg etionamidum/kg (maximum 1000 mg/zi), iar în pediatrie, 15-20/kg (1000 mg) x 2 /zi.

Menționăm că solicitantul a depus 9 documente referitoare la tratamentul tuberculozei:

- ✚ WHO 2014 (Treatment of Tuberculosis, guidelines 4th edition), 2011 (*Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015*), 2010 (*Road map to prevent and combat drug-resistant tuberculosis*), 2008 (*Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis; emergency update 2008*) – **etionamidum** (sau protionamidum) este asociat deseori în terapie deoarece are un cost redus;
- ✚ HAS 2007 (*Tuberculoza Activă, Ghid pentru Doctori: Condiții pe termen lung*), 2012 (*Tuberculose maladie*) – menționează medicamentul **etionamidum** ca tratament de linie a doua;
- ✚ Raportul KCE 147C (Centrul Federal de Expertiză în Sănătate din Belgia) 2010 *Drug reimbursement systems: international comparison and policy recommendations*;
- ✚ 2 articole științifice care analizează studii clinice cu etionamidum:
  - *Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9153 patients* – în această meta-analiză care a cuprins date



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- observaționale, asocierea fluorochinolonei, **etionamidei** sau protionamidei a demonstrat o creștere a eficienței terapiei și a ratei de supraviețuire în formele rezistente la tratamentul anti-TBC;
- *Efficacy and safety of Kanamycin, Ethionamide, PAS and Cyclosporine in Multidrug-resistant Pulmonary Tuberculosis Patients* – la pacienții diagnosticați cu TB MDR tratamentul cu etionamidum, isoniazidum, PAS sau cicloserină și kanamicină s-a dovedit eficient și sigur.

#### Analiza costurilor terapiei

Solicitantul a propus DCI protionamidum ca medicament comparator. Acesta se regăsește în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc” P1: Programul național de boli transmisibile, B. Subprogramul de tratament al bolnavilor cu tuberculoză.

Medicamentul ales **respectă definiția comparatorului** conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

#### Protionamidum

**Peteha 250 mg** (Antibiotice S.A.-România) este condiționat în cutii x 10 blistere x 10 comprimate filmate care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 124,62 RON (1,25 RON/cpr.film.).

Conform RCP-ului doza zilnică maximă este 1000 mg (4 cpr.film.) care are prețul 5 RON.

Anual, terapia costă 1820 RON (5 RON/zi x 7 zile/săpt x 52 săpt.)

#### Etionamidum

**Etionamidină Atb 250 mg** (Antibiotice S.A.-România) este condiționat în cutii x 10 blistere x 10 comprimate filmate care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 112,14 RON (1,12 RON/cpr.film.).

Conform RCP-ului doza zilnică maximă este 1000 mg (4 cpr.film.) care are prețul 4,48 RON.

Anual, terapia costă 1630,72 RON (4,48 RON/zi x 7 zile/săpt x 52 săpt.)

Costul terapiei cu etionamidum este **cu 10% mai mic** comparativ cu protionamidum.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 5. PUNCTAJ

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare precum și conform listei înaintate de către Comitetul pentru stabilirea patologiilor transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice stabilită în conformitate cu OMS nr. 444/8.04.2015, DCI Etionamidum obține 60 de puncte ceea ce îi permite includerea condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice	60

## 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare precum și listei înaintate de către Comitetul pentru stabilirea patologiilor transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice stabilită în conformitate cu OMS nr. 444/8.04.2015, DCI Etionamidum **întrunește punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

În raportul intitulat *Strategia Națională de Sănătate 2014-2020. Sănătate pentru prosperitate*, se menționează că incidența TBC în România este cea mare din UE, atât pentru cazurile noi cât și pentru recurențe. Cele mai afectate sunt grupuri populaționale din mediu rural, din regiunile mai sărace, bărbații și etnicii romi. 15% dintre cazurile noi au fost înregistrate la copii, iar o treime dintre cazurile noi pozitive, la persoane cu vârsta cuprinsă între 15 și 34 ani. Riscul de deces pe plan național este de circa 6 ori mai mare decât media europeană (cca. 6 ‰ în 2011-2012) [INS, OMS/HFA-DB, Eurostat].

Cu toate că în ultimii ani s-a constatat optimizarea managementului de caz reflectată prin creșterea ratei de succes a cazurilor incidente pulmonare pozitive bacteriologic (85% în 2009) și scăderea ratei abandonurilor (~46% în cohorta 2009), sistemul de sănătate românesc se confruntă cu o pondere destul de mare a recidivelor precum și cu forme multi-rezistente la tratament - TB MDR, 3% din cazurile noi și 11% din cele prevalente – respectiv extrem de rezistente (TB XDR, cca. 10-12% din cazurile multi-rezistente).

Astfel, România se află printre cele 18 țări prioritare pentru OMS și pe primul loc, cel mai nefavorabil, în UE.

Având în vedere că acest medicament tuberculostatic face parte din terapia de linia a doua, recomandăm elaborarea unui protocol de tratament pentru pacienții (adulți și copii) diagnosticați cu





## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

tuberculoză pulmonară la care s-a instalat rezistența la medicamentele de primă intenție (izoniazidă și rifampicină), înainte de încheierea contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat pentru a controla cât mai bine atât răspunsul terapeutic.

În acest sens este necesară și actualizarea periodică a Registrului Național pentru pacienții cu tuberculoză, instrument de monitorizare foarte important.

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

