



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

### BEDAQUILINUM

### INDICAȚIA: TUBERCULOZA PULMONARĂ MULTI-DROG REZISTENTĂ

Data depunerii dosarului  
Număr dosar

13.08.2014  
3129

PUNCTAJ: 80

---

---



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: BEDAQUILINUM

1.2. DC: SIRTURO 100 mg

1.3 Cod ATC: J04AK05

1.4. Data eliberării APP: 05.03.2014

1.5. Deținătorul de APP: JANSSEN - CILAG INTERNATIONAL NV - BELGIA

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrația	100mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu închidere securizată pentru copii din polipropilenă (PP) cu sigiliu din aluminiu x 188 comprimate

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	54871.96 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	291.87 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
SIRTURO este indicat la adulți ca parte a unei scheme de tratament asociat corespunzător pentru tuberculoza pulmonară multi-drog rezistentă (MDR-TB) atunci când un tratament eficient nu poate fi altfel alcătuit din motive de rezistență sau tolerabilitate.	Dozele recomandate sunt: <ul style="list-style-type: none"><li>◆ săptămânile 1-2: 400 mg (4 comprimate de 100 mg) <b>o dată pe zi</b></li><li>◆ săptămânile 3-24: 200 mg (2 comprimate de 100 mg) de <b>trei ori pe săptămână</b> (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze)</li></ul>			24 săptămâni





## 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. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Medicamentul cu DCI Bedaquilinum a primit statut de „orfan” în 26 august 2005 (EU/3/05/314) deoarece întrunește cumulativ următoarele 3 condiții:

- ◆ patologia în care se administrează este considerată gravă;
- ◆ există metode alternative pentru diagnostic, prevenție și tratament;
- ◆ boala este rară (nu afectează mai mult de 5 pacienți din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană) iar terapia are un cost ridicat.

Această diarylquinolină - (1R,2S) 6 bromo-alfa- [2- (dimethylamino)etil]-2-metoxi-alfa-(1-naftil)-beta-fenil-3-quinolinetanol - inhibă în mod specific sinteza ATP-ului micobacterian, influențează procesul de generare a energiei în *Mycobacterium tuberculosis* și prezintă efecte bactericide atât pentru bacilii tuberculoși replicanți cât și pentru cei non-replicanți.

Sirturo a fost autorizat în vederea punerii pe piață, prin procedură centralizată, în 5 martie 2014 și este indicat pentru pacienții adulți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară multi-drog rezistentă (MDR-TB), ca parte a unei scheme de terapie asociată, atunci când nici un alt tratament nu este eficient, din rațiuni care vizează rezistența sau toleranța.

Comitetul pentru Medicamentele Orfane a evaluat acțiunea antibacteriană, siguranța și tolerabilitatea produsului bedaquilinum pe baza datelor obținute din studiul clinic C208, de fază IIb, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat. Pacienții incluși în acest trial au prezentat rezultate pozitive la analiza frotiului din spută ceea ce a confirmat infectarea pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog rezistent.

În prima etapă celor 47 de subiecți li s-au administrat timp de 8 săptămâni bedaquilinum sau placebo suplimentar terapiei de fond alcătuită dintr-un preparat injectabil, o fluorochinolonă și alte medicamente antituberculoase. Faza a doua a avut o durată de 24 săptămâni și a cuprins 160 pacienți.

Obiectivul principal urmărit a fost durata de timp necesară conversiei culturii. Aceasta a fost redusă, semnificativ statistic, la brațul care a primit bedaquilinum comparativ cu brațul placebo (în medie 83 zile pentru bedaquilinum față de 125 zile în cazul celui placebo). Ratele de conversie a culturii în săptămâna 24 de tratament au fost mai mari după administrarea medicamentului Sirturo (79% comparativ cu 58%); procentul pacienților considerați vindecați fiind 62,1% (după bedaquilinum) comparativ cu 43,9% (grupul placebo). Numărul subiecților care au dezvoltat rezistență de novo, respectiv eșec al terapiei s-a dovedit mai mic în cazul bedaquilinei versus placebo.

Dovezi suplimentare privind eficacitatea medicamentului cu DCI bedaquilinum au fost prezentate în studiul clinic în continuă desfășurare, cu un singur braț, C209, care a inclus pacienți cu rezistență extinsă (XDR-TB) la tratamentul antituberculos. Datele obținute și cele observate în urma unor studii pe animale au



## 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

indicat că bedaquilinum prezintă activitate clinică relevantă, administrat în cadrul schemelor de tratament antimicobacteriene.

Datorită numărului redus de pacienți participanți, studiilor clinice care au fost numai de fază II nu s-a putut stabili beneficiul adițional prezentat de Sirturo și întregul potențial clinic al acestui medicament administrat în tuberculoza pulmonară. Efectele adverse (prelungirea intervalului QT, hepatotoxicitate) nu au fost diferențiate între brațe, datele privind rata mortalității, metabolizarea, eliminarea bedaquilinei și/sau a metabolitului activ M2, posibile interacțiuni medicamentoase sunt reduse.

Tratamentul actual al MDR sau XDR-TB este complicat, cuprinde un număr considerabil de medicamente cu tolerabilitate variabilă și, uneori, probleme referitoare la profilul de siguranță. Perioadele de tratament sunt lungi iar riscul ca pacienții să nu poată finaliza terapia este ridicat. Mortalitatea pentru MDR sau XDR-TB este considerabilă și Comisia Europeană recomandă utilizarea de noi medicamente, cu o eficacitate crescută, pentru a reduce expunerea pe termen lung la substanțe potențial toxice și pentru a scurta durata terapiei.

### 3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) referitor la utilizarea medicamentului cu DCI Bedaquilinum în tratamentul tuberculozei multi-drog rezistente (MDR-TB), publicat în anul 2013, recomandă asocierea bedaquilinei în schema terapeutică pentru pacienții adulți diagnosticați cu MDR-TB (recomandare condițională, nivel de încredere scăzut privind efectele estimate).

Numărul mic al datelor disponibile, diferitele situații în care poate fi sau nu administrată impun stabilirea unor condiții care să garanteze siguranța și eficacitatea tratamentului cu bedaquilinum. Cele 5 cerințe care trebuie îndeplinite cumulativ privesc următoarele aspecte:

1. tratamentul va fi administrat sub strictă supraveghere, folosind metode potrivite pentru asigurarea unui profil optim de siguranță și eficacitate (rezultatele unui studiu clinic de fază IIb au arătat un nivel ridicat de mortalitate în brațul care a primit bedaquilinum; informații din trialuri de fază III sunt așteptate abia în următorii ani);

Se recomandă 3 măsuri:

- a) definirea protocoalelor de lucru, care trebuie să cuprindă criteriile privind eligibilitatea pacienților, proceduri care vor fi urmate în vederea obținerii consimțământului informat precum și rolurile/responsabilitățile profesioniștilor implicați;
  - b) aprobarea protocoalelor terapeutice de către comisiile naționale de reglementare în domeniu;
  - c) monitorizarea tratamentului realizată preferabil de către grupuri independente de experți în managementul clinic și sănătate publică.
2. criteriile includere a pacienților, în schemele terapeutice, trebuie să fie clare: adulți (peste 18 ani) diagnosticați cu tuberculoză pulmonară; se impun precauții suplimentare dacă persoana are vârsta 65



## 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

de ani sau peste și/sau co-infecție cu HIV. Nu se recomandă administrarea medicamentelor la femei gravide sau copii deoarece datele clinice sunt insuficiente; utilizarea în tuberculoza extrapulmonară poate fi luată în considerare;

3. în procesul de obținere a consimțământului informat trebuie să fie prezentat statutul de medicament relativ nou al bedaquilinum, să se explice bolnavului considerentele care au stat la baza includerii acestui produs medicamentos în schemele terapeutice, să fie enumerate beneficiile și potențialele riscuri. Formularul prin care pacientul își dă acordul pentru a participa la tratament va fi semnat de acesta și va avea valabilitate în orice situație în care bedaquilinum ar putea fi folosit;
4. se recomandă respectarea regulilor OMS pentru tratamentul tuberculozei multi-drog rezistentă (MDR-TB):
  - ◆ schema terapeutică cuprinde cel puțin următoarele medicamente: pyrazinamidum și 4 produse de linia a doua (considerate eficiente pe baza rezultatelor testului de susceptibilitate *DST-drug susceptibility test*, a utilizării anterioare și/sau a datelor prin care se monitorizează dezvoltarea rezistenței). Acestea sunt: o fluorochinolone (preferabil de ultimă generație), un medicament injectabil de linia a doua și două produse medicamentoase cu efect bacteriostatic (protionamidum sau etionamidum în asociere cu cicloserinum sau acidum para aminosalicilic);
  - ◆ se recomandă administrarea bedaquilinei numai dacă schema prezentată nu poate fi utilizată deoarece există o rezistență (identificată în urma unor studii „*in vitro*”), la oricare dintre medicamente, apar reacții adverse și/sau contraindicații, toleranța este redusă, sau există probleme privind accesibilitatea;
  - ◆ bedaquilinum se poate administra la pacienții care prezintă MDR-TB cu tulpini rezistente la fluorochinolone sau medicamente injectabile din a doua linie terapeutică (kanamicinum, amikacinum, capreomicinum) deoarece are un rol important de „întărire” a schemei terapeutice și împiedică instalarea rezistenței respectiv a progresiei bolii către XDR-TB;
  - ◆ în cazul pacienților care prezintă rezistență la medicamentele injectabile și fluorochinolone (cazuri de XDR-TB) bedaquilinum poate reduce necesitatea includerii în schema de tratament a medicamentelor din grupul 5. Acest lucru este important deoarece unele dintre aceste produse (din grupul 5) nu prezintă activitate antituberculoasă dovedită, au costuri ridicate și/sau toxicitate crescută. În aceste situații bedaquilinum poate fi utilizat împreună sau în locul unui medicament din aceeași categorie. Sunt necesare precauții datorită potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse, a interacțiunilor medicament-medicament, al efectului cardiotoxic datorat prelungirii intervalului QT, care impune monitorizare atentă prin EKG;
  - ◆ bedaquilinum nu trebuie utilizat singur sau după eșecul unei terapii anterioare pentru MDR-TB; se recomandă introducerea în schema terapeutică din momentul în care aceasta își dovedește eficacitatea;



## 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

- ◆ bedaquilinum se va administra în doze de 400 mg zilnic în primele două săptămâni, urmate de 200 mg de trei ori pe săptămână la 48 de ore distanță, pentru o perioadă de maximum 24 săptămâni.
5. este necesară implementarea unor măsuri speciale privind farmacovigilența, managementul reacțiilor adverse, precum și profilaxia interacțiunilor medicament-medicament:

- orice reacție adversă care poate fi prezentată de bedaquilin trebuie anunțată la centrul național de farmacovigilență; pacientul va fi încurajat să raporteze orice efect nedorit care apare la administrarea medicamentelor din schema terapiei MDR-TB;
- asocierea bedaquilin cu moxifloxacin și clofazimin poate crește riscul de cardiotoxicitate, de aceea este necesară monitorizarea pacienților (prin EKG) pentru a observa prezența aritmiilor cardiace sau prelungirea segmentului QT, disfuncția hepatică, insuficiența renală etc.;
- se impune asocierea cu precauție a bedaquilinum cu medicamente inhibitoare enzimatică (ketoconazolum sau lopinavirum/ritonavirum) deoarece acestea pot determina o creștere a concentrației bedaquilinei și implicit toxicitate hepatică; administrarea bedaquilin cu inductoare enzimatică (rifampicinum) determină scăderea eficacității tratamentului.

Informațiile disponibile privind interacțiunile medicament-medicament în cazul asocierii produselor antiretrovirale sunt limitate și se bazează pe studii asupra voluntarilor sănătoși. De aceea, pacienții care prezintă infecție cu HIV trebuie să urmeze un regim terapeutic special proiectat pentru MDR-TB.

- atenție deosebită trebuie acordată bolnavilor cu patologii care pot fi exacerbate de bedaquilin. În prezent nu există date privind eficacitatea și siguranța administrării bedaquilin la subiecții care prezintă diabet, insuficiență hepatică și/sau renală, malignitate, dependență de alcool sau alte substanțe, de aceea se impune screening-ul acestora anterior inițierii tratamentului.

OMS recomandă accelerarea procesului de realizare a studiilor de fază III pentru obținerea mai multor informații referitoare la utilizarea bedaquilinum.

În ghidul OMS privind managementul MDR-TB, publicat în anul 2014, sunt recomandate 5 grupuri de medicamente antituberculoase:

**Grupul 1 - medicamente de primă linie, de uz oral** – isoniazidum, rifampicinum, etambutolum, pyrazinamidum, rifabutinum, rifapentinum;

**Grupul 2 – medicamente de uz injectabil sau parenteral** – streptomycinum, kanamicinum, amikacinum, capreomicinum;

**Grupul 3 – fluorochinolone** – levofloxacinum, moxifloxacinum, gatifloxacinum, ofloxacinum;

**Grupul 4 – bacteriostatice orale de linia a doua** – etionanidum, protionamidum, cicloserinum, terizidonum, acidum para aminosalicilic, p-aminosalicilat de sodium;

**Grupul 5 – medicamente despre care se cunosc puține informații privind eficacitatea și/sau siguranța**





## 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

**pe termen lung pentru tratamentul tuberculozei multi-drog rezistente** – bedaquilinum, delamanidum, linezolidum, clofaziminum, amoxicilinum/clavulanate, imipenemum/cilastatinum, meropenemum, doze crescute de isoniazidum, thioacetazonum, claritromicinum.

Medicamentele din ultimul grup nu sunt recomandate uzual în tratamentul MDR-TB, deși toate prezintă activitate demonstrată „in vitro”, deoarece calitatea datelor privind eficacitatea și siguranța variază considerabil; de aceea se recomandă utilizarea a două, chiar trei produse medicamentoase din grupul 5.

Design-ul unei scheme de tratament pentru MDR-TB cuprinde 5 pași:

- I. alegerea unui medicament injectabil din grupul 2, în funcție de testul DST și istoricul terapiei: ranamicinum, amikacinum sau capreomicinum (streptomycinum nu se utilizează, în general, deoarece pacienții cu MDR-TB prezintă o rezistență ridicată);
- II. asocierea unei fluorochinolone de generație nouă: levofloxacinum, moxifloxacinum (aceasta din urmă este contraindicată în terapia cu bedaquilinum);
- III. adăugarea a două sau mai multe medicamente din grupul 4 astfel încât să existe cel puțin patru produse eficiente, antituberculoase de linia a doua: cicloserinum/terizidonum, acidum p-aminosalicilic (PAS), etionamidum/protionamidum;
- IV. adițional, medicamente din grupul 1: pyrazinamidum, etambutolum;
- V. alegerea medicamentelor din grupul 5 bedaquilinum, linezolidum, clofaziminum, amoxicilinum/clavulanate, imipenemum/cilastatinum plus clavulanate, meropenemum plus clavulanate, doze crescute de isoniazidum, clarithromicinum, thioacetazonum.

Bedaquilinum este menționat și în raportul referitor la tuberculoză, publicat de OMS în anul 2014, ca medicament nou, autorizat de autoritățile competente, pentru tratamentul MDR-TB.

Delamanidum și bedaquilinum sunt recomandate și în Standardele Internaționale pentru Tuberculoză, TB CARE I, ediția a treia, publicate în anul 2014 la Haga. Paucitatea datelor care descriu rezultatele și reacțiile adverse au determinat OMS să atenționeze asupra asocierii bedaquilin unei scheme de tratament pentru pacienții adulți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară cauzată de organisme multi-drog rezistente. Se recomandă monitorizarea strictă privind utilizarea, posibilele reacții adverse și obținerea consimțământului scris al pacientului pentru inițierea terapiei.

Societatea Europeană pentru Patologii Respiratorii a publicat în martie 2014 un ghid clinic referitor la Managementul pacienților diagnosticați cu tuberculoză multi/extensiv-drog rezistentă, în Europa.

Ghidul menționează medicamentele noi care au fost evaluate în studii clinice de fază II-III: linezolidum, bedaquilinum (TMC207), delamanid (OPC-67683) și PA-824. Dintre acestea, delamanid și PA-824 sunt nitroimidazopirani care au prezentat rezultate încurajatoare în studiile clinice. Delamanidum



## 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

promite o bună activitate bactericidă cu debut rapid (conform studiilor de fază I) și eficacitate în terapia asociată pentru MDR-TB pe coloana vertebrală conform unui studiu recent, randomizat, controlat cu placebo de fază IIb.

Ordinea alegerii medicamentelor pentru schemele de tratament în MDR/XDR-TB trebuie redefinită și actualizată. Până în prezent, nu s-a putut stabili o regulă cu privire la momentul optim pentru inițierea și durata tratamentului cu bedaquilin și/sau delamanid (împreună sau în asociere cu moxifloxacinum și/sau clofaziminum) în MDR/XDR-TB datorită efectelor nedorite, mai ales asupra cordului. Ambele pot determina prelungirea intervalului QT cu apariția riscului potențial de aritmii cardiace fatale.

Se consideră că bedaquilinum și delamanidum ar putea determina scurtarea duratei terapiei MDR/XDR-TB dar sunt necesare mai multe date, provenite din studii clinice, care să susțină această ipoteză.

#### 4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 14 țări ale Uniunii Europene:

- în urma aprobării dosarului pacientului de către o Comisie de Specialitate - Austria, Republica Cehă, Slovacia, Slovenia (protocol de prescriere),
- administrat în spital – Belgia (protocol de prescriere BELTA-Tbnet), Danemarca, Finlanda, Franța (protocol ATU), Luxemburg, Suedia,
- fără restricții – Estonia, Germania, Italia, Olanda.

#### 5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>





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

---

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI Bedaquilinum **întrunește, punctajul de admitere necondiționată** 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, secțiunea C2, P1 – Program Național de Boli Transmisibile, B. Subprogramul de tratament al bolnavilor cu tuberculoză).

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

---

---