



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DELAMANID

INDICAȚIA: TUBERCULOZA PULMONARĂ PLURIREZISTENTĂ

Data depunerii dosarului	03.11.2016
Numărul dosarului	33555

PUNCTAJ: 80





DATE GENERALE

1.1. DCI: DELAMANID

1.2. DC DELTYBA ▼

1.3 Cod ATC: J04AK06

1.4. Data eliberării APP: 28/04/2014

1.5. Detinatorul de APP: OTSUKA NOVEL PRODUCTS GMBH

1.6. Tip DCI: orfana

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

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrația	50 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	Cutie x blister Al/Al x 48 comprimate filmate

1.8.1. Pret (lei)- conform CANAMED martie 2017

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	7106,23
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	148,05



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Delyba (EMA 19.12.2016)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Indicat pentru utilizare în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tuberculoza pulmonară plurirezistentă la medicamente la pacienți adulți atunci când un regim terapeutic eficient nu poate fi altfel constituit din motive de rezistență sau tolerabilitate.	Doza recomandată pentru adulți este de 100 mg de două ori pe zi,		Nedeterminat	Timp de 24 de săptămâni. Tratamentul cu un regim asociat adecvat trebuie să continue și după încheierea perioadei de tratament cu delamanid, de 24 de săptămâni, în conformitate cu ghidurile OMS.

TUBERCULOZA ÎN ROMÂNIA

Tuberculoza (TB) este o infecție gravă cauzată de un grup de bacterii din specia *Mycobacterium*. Se răspândește prin contact direct cu o persoană contaminată, sau inhalând picături de aer contaminat generate prin strănut sau tuse de către o persoană contaminată. Boala se manifestă în mod variat și nu toți pacienții infectați vor prezenta simptomatologia bolii. Aceasta poate fi manifestată prin febră, tuse, dispnee. Bacteria produce granuloame, adică acumulări de numeroase celule ce produc leziuni inflamatorii cronice în orice țesuturi, plămânii fiind deseori afectați cauzând tuberculoza pulmonară, dar sistemul nervos central, sistemul limfatic, genital, oasele și articulațiile pot fi de asemenea afectate.

În raportul intitulat *Strategia Națională de Sănătate 2014-2020. Sănătate pentru prosperitate*, tuberculoza este inclusă pe locul 15 în lista cauzelor de deces la bărbați în România.

Din anul 2002, incidența tuberculozei a scăzut constant până la 68,2 cazuri noi %00 persoane în 2011, dar povara prin TB este încă foarte mare în România. Incidența TB în România este cea mare din UE27, atât pentru cazurile noi cât și pentru recurențe. La nivelul anului 2010, România contribuia cu 29% din totalul cazurilor prevalente de tuberculoză din zona UE27, Lichtenstein și Norvegia.

Cele mai afectate grupuri populaționale sunt cei din mediu rural, din regiunile mai sărace, bărbații și etnicii romi. Circa 4,3% din totalul de cazuri noi survin la copil, iar o treime dintre cazurile noi pozitive în cultură au între 15-34 ani. Riscul de deces pe plan național este de circa 6 ori mai mare decât media europeană (cca. 6 %00 în 2011-2012).

S-a reușit în ultimii ani îmbunătățirea managementului de caz reflectată prin creșterea ratei de succes terapeutic a cazurilor incidente pulmonare pozitive bacteriologic (85% în 2009 și 85,7% în 2011) și scăderea ratei abandonurilor cu 44,3% (de la 7% în 2002 la 3,9% în 2011). O provocare importantă pentru sectorul de sănătate românesc este legată de ponderea destul de mare a recidivelor și povara prin formele multi-rezistente la tratament - TB MDR, 3% din cazurile noi și 11% din cele prevalente – și extrem de rezistente (TB XDR, cca. 10-12% din cazurile multi-rezistente). Aceste valori plasează România între cele 18 țări prioritare pentru OMS, dar și pe primul loc cel mai defavorabil în UE27.



Prezentul raport, precizează ca parte integrantă în aria strategică de intervenție I: *Sanatate publica*: Reducerea morbidității și mortalității prin boli transmisibile, a impactului lor la nivel de individ și societate, prin măsuri de:

- întărirea capacității sistemului național de supraveghere a bolilor transmisibile prioritare, de alertare rapidă și răspuns coordonat
- protejarea sănătății populației împotriva principalelor boli care pot fi prevenite prin vaccinare
- reducerea morbidității și mortalității prin TB și menținerea unor rate adecvate de depistare și de succes terapeutic.

Tuberculoza constituie o problemă majoră de sănătate publică datorită fiind povara mare a bolii, inclusiv prin formele severe (TB MDR/XDR). Conform direcțiilor trasate de "Strategia Stop TB" a OMS, Planul Național Strategic de Control al Tuberculozei 2014-2020, vizează eradicarea bolii în România la orizontul anului 2050 cu ținte importante de parcurs vizând reducerea prevalenței și mortalității TB cu 50% până în 2020 și menținerea unor rate adecvate de depistare (70%), de notificare și de succes terapeutic (85%) pentru cazurile incidente de TB pulmonară pozitivă microscopică. În aceeași linie se înscriu angajamentele legate de controlul formelor rezistente la tratament (MDR/XDR TB) pe termen mediu ce sunt incluse în planul național de prevenire și management al tuberculozei multidrog - rezistente în România, având ca orizont anul 2020.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru tuberculoza compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizat în 23 octombrie 2015 în sublista C 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, totalizând 20 de DCI-uri dintre care 3 includ în indicație tuberculoza multirezistentă (MDR-TB).

RECOMANDĂRI PRIVIND TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE PLURIREZISTENTE

Expertii WHO au evaluat în 2014 Delamanid pentru a verifica dacă acesta poate fi adăugat recomandărilor terapeutice generale ale WHO. Bazându-se pe dovezile din studiile clinice, și recunoscând limita acestora, experții au concluzionat următoarele:

-**delamanid** (100mg, administrat de 2 ori pe zi, timp de 6 luni) poate fi adăugat conform indicației sale în tratamentul pacienților adulți cu MDR-TB în anumite condiții și luând în considerare următoarele remarci (recomandare condiționată, încredere foarte scăzută în estimarea efectelor):

- Recomandarea se aplică în cazul pacienților MDR-TB. Aceștia pot include pacienții cu rezistență suplimentară sau intoleranță la fluoroquinolone sau la medicamentele din linia a 2-a de tratament, cei cu leziuni extinse, boala în stadiu avansat și alții considerați cu un risc înalt înainte de începerea tratamentului, cât și pacienții cu tuberculoză extensiv rezistentă (XDR-TB).

- Pacienții cu QT prelungit $QTcF > 500ms$ nu ar trebui să primească acest medicament. Din studiile clinice există informații disponibile numai despre administrări simultane doar cu levofloxacin. Nu au existat date pentru cazurile în care **delamanid** a fost folosit în asociere cu alte fluoroquinolone sau clofazimin. Monitorizarea intervalurilor QT trebuie să fie strictă în cazul administrării **delamanid**, mai ales în combinație cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Nu există date nici în privința administrării



simultane a **delamanid** cu bedaquilin (prelungeste intervalul QT) deci nici o recomandare nu poate fi facuta in acest caz.

- Este necesara complianta la principiile recomandarilor WHO. La fel ca si cu toate schemele de tratament pentru tuberculoza **delamanid** nu ar trebui adaugat niciodata ca monoterapie intr-o schema care a esuat anterior. Se recomanda ca delamanid sa fie parte a unei scheme de tratament in care celelalte medicamente asociate sa fie selectate pe baza recomandarilor WHO MDR-TB.

- **Delamanid** nu a fost testat la pacientele gravide sau care alapteaza, la copii si pacientii cu MDR-TB extrapulmonara; exista date limitate sau deloc in legatura cu efectele ● abuzului de substante, ● varstei inaintate sau ● a diabetului, asupra rezultatelor si a sigurantei tratamentului. Din cauza incertitudinii in legatura cu siguranta si eficacitatea in populatiile de pacienti, o atentie deosebita trebuie acordata administrarii **delamanid** in aceste situatii.

- Ar trebui considerata utilizarea medicamentului la pacientii cu MDR-TB extrapulmonara, extrapoland datele obtinute la pacientii cu tuberculoza pulmonara.

- Monitorizarea functiilor cardiace si a riscului de rezidenta la **delamanid** trebuie sa constituie unul din principiile tratamentului cu **delamanid**.

Expertii WHO considera aceste recomandari valide pentru o perioada de maximum 2 ani, dupa care ar trebui actualizate cu date ulterioare.

Conform Ghidului WHO pentru tratamentul tuberculozei multirezistente, publicat in mai 2016, tuberculoza multirezidenta constituie o criza de sanatate publica si un risc global de siguranta a sanatatii avand consecinte deosebit de grave pentru cei afectati.

In 2014, la nivel global, 480 000 de persoane erau diagnosticate cu MDR-TB, iar 190 000 au decedat.

MDR-TB nu poate fi tratata cu tratamentul standard de prima linie timp de 6 luni care este eficace in cazul majoritatii pacientilor cu tuberculoza.

Pacientii cu MDR-TB rezistenta la rifampicina trebuie tratați cu o combinație diferința de linia a 2a timp de 18 luni sau chiar mai mult. De-a lungul anilor, multe studii au încercat sa reducă durata schemelor de tratament convenționale pentru MDR-TB si sa folosesca o combinație de medicamente care sa fie tolerata.

Recent o schema de terapie standardizata cu o durata de mai puțin de 12 luni a fost folosita in mai multe tari din afara UE cu rezultate promițătoare. Pe baza acestor studii, WHO a actualizat ghidul sau de tratament pentru MDR-TB in luna mai 2016 incluzand recomandarea utilizarii unor scheme mai scurte de tratament in condiții speciale. Aceste recomandări pot fi in beneficiul întregii populații globale, dar exista si riscuri mari de agravare a multi-rezistentei daca schema este folosita in mod neadecvat (de exemplu la pațienții cu tuberculoza extensiv rezistenta -XDR-TB).

Caracteristici ale schemelor scurte de tratament, dupa WHO:

- Scheme de tratament standardizate cu sapte medicamente si o durata de tratament de 9-12 luni.
- Indicate condiționat in MDR-TB sau tuberculoza rezistenta la rifampicina, indiferent de vârsta pacientului sau a statusul HIV.
- Este necesara monitorizarea eficacității, reacțiilor adverse sau recăderilor, împreuna cu acordarea suportului necesar pacienților.



- Reduc costurile per pacient si reduc pierderile pacienților
- Criterii de excludere: rezistenta de linia a 2a, boala extra pulmonara si sarcina

Principale schimbari ale recomandarilor WHO pentru tratamentul MDR-TB:

Recomandarile WHO din 2011 au fost recent actualizate in ceea ce privește ● componenta schemelor de tratament rifampicin-rezistente si MDR-TB, ● eficacitatea si siguranta schemelor de scurta durata ale schemelor MDR-TB, ● tratamentul tuberculozei isoniazid-rezistente, ● rolul chirurgiei si impactul amânărilor începerii tratamentului tuberculozei rifampicin-rezistente.

Ghidul WHO din 2016 mentine neschimbate ● monitorizarea raspunsului la tratament, ● durata schemelor coonventionale de tratament pentru MDR-TB, ● durata pana la inceperea terapiei antiretrovirale la pacientii cu infectie HIV si MDR-TB si modele de ingrijire:

Astfel incat prioritatile curente in managementul MDR-TB sunt:

- O schema de tratament de durata mai scurta este recomandata in anumite conditii.
- Medicamentele utilizate in conceperea schemelor conventionale de tratament pentru MDR-TB sunt acum regrupate in mod diferit pe baza datelor curente despre eficacitatea si siguranta acestora. Clofazimina and linezolid constituie esenta medicamentelor de linia a 2a in schema pentru MDR-TB in timp ce acidul p-aminosalicilic este un agent terapeutic adjuvant.
- Tratamentul MDR-TB este recomandat pentru toti pacientii cu tuberculoza rifampicin-rezistenta indiferent de confirmarea sau nu a rezistentei la isoniazid.
- Anumite recomandări in privinta tratamentului copiilor cu tuberculoza rifampicin-rezistenta sau MDR-TB.
- Claritromicina si alte macrolide nu se mai regasesc printre medicamentele folosite in tratamentul MDR-TB.
- Recomandari pe despre rolul chirurgiei sunt incluse in aceasta editie a ghidului WHO
- Nu exista nici o modificare in ceea ce priveste rolul noilor terapii de tipul bedaquilina si delamanid incadrate in categoria medicamentelor adjuvante.

Sumarul recomandărilor ghidului WHO pentru MDR-TB 2011 actualizat in 2016:

2011	2016
<i>Diagnostic rapid pentru rezistenta la rifampicina</i> Test rapid de susceptibilitate la medicamente (DST) pentru isoniazid sau rifampicina sau doar pentru rifampicina versus testarea conventionala sau lipsa testarii in momentul diagnosticarii cu tuberculoza, in functie de resursele disponibile (nivel de recomandare conditionata, nivel de evidenta foarte slab)	Test rapid de susceptibilitate la medicamente cel putin la rifampicina recomandat la adulti si copii versus testarea conventionala sau lipsa testarii in momentul diagnosticarii cu tuberculoza (nivel de recomandare foarte inalt, nivel de incredere inalt)
<i>Analiza microscopica a sputei si cultura pentru monitorizarea raspunsului la tratament</i> Analiza la microscop si cultura sputei versus doar analiza microscopica este recomandata pentru monitorizarea tratamentului pacientilor cu MDR-TB (nivel de recomandare conditionata, nivel de evidenta foarte slab)	
<i>Schema de tratament MDR-TB de mai scurta durata</i> Nici o recomandare specifica	La pacientii cu tuberculoza rezistenta la rifampicina sau MDR-TB care nu au fost anterior tratati cu medicamente din linia a2a si la care rezistenta la fluoroquinolones si la medicamentele injectabile de



	<p>linia a2a a fost exclusa sau este considerata foarte putin probabila, poate fi folosita o schema de tratament MDR-TB mai scurta ca durata de 9-12 luni in locul unei scheme terapeutice conventionale (recomandare conditionata, nivel de incredere al evidentelor foarte slab)</p>
<p>Componenta schemelor terapeutice conventionale pentru pacientii cu MDR-TB</p> <ul style="list-style-type: none"> •O fluoroquinolona (foarte recomandat, calitatea evidentei foarte slaba) •O fluoroquinolona de o generatie ulterioara mai degraba decat o fluoroquinolona de o generatie precedenta (recomandare conditionata, calitatea evidentei foarte slaba) •O etionamida (sau o protionamida) (foarte recomandat, calitatea evidentei este foarte slaba) <p>In tratamentul pacientilor cu MDR-TB, schemele terapeutice ar trebui sa includa cel putin pyrazinamida, o fluoroquinolona, un medicament cu administrare parenterala, etionamida (sau protionamida) plus cicloserina ori acid p-amionosalicilic, daca cicloserina nu poate fi folosita (recomandare conditionata, calitatea evidentei foarte slaba)</p> <ul style="list-style-type: none"> •4 antituberculinice eficiente din linia a2a (incluzand un medicament cu administrare parenterala), dar si o pyrazinamida ar trebui inclusa in faza intensiva (recomandare conditionata, calitatea evidentei foarte slaba) 	<p>La pacientii cu tuberculoza rezistenta la rifampicina sau MDR-TB, se recomanda o schema terapeutica cu cel putin 5 medicamente eficiente in faza intensiva a terapiei antituberculinice, ce include pyrazinamida si 4 antituberculinice centrale din linia a2a, unul din grupul A unul din grupul B si cel putin 2 din grupul C (recomandare conditionata, nivel de incredere al evidentelor foarte slab). Daca numarul minim de medicamente antibuberculinice eficiente nu pot fi combinate precum mai sus, un agent din grupul D2 si alti agenti din grupul D3 pot fi adaugati pana la numarul total de 5.</p> <p>La pacientii cu tuberculoza rezistenta la rifampicina sau MDR-TB, se recomanda ca schema terapeutica sa fie in continuare intarita cu doze crescute de isoniazid si/sau ethambutol (recomandare conditionata, nivel de incredere al evidentelor foarte slab)</p>
<p>Tratamentul pacientilor cu tuberculoza rezistenta la rifampicina</p> <p>Nici o recomanadare specifica</p>	<p>Se recomanda ca orice pacient copil sau adult diagnosticat cu tuberculoza rezistenta la rifampicina fara rezistenta la isoniazid sau rezistenta la isoniazid necunoscuta sa fie tratata cu o schema terapeutica adecvata pentru MDR-TB</p>
<p>Durata tratamentelor conventionale pentru MDR-TB</p> <ul style="list-style-type: none"> •Faza intensiva de 8 luni este sugerata majoritatii pacientilor cu MDR-TB si durata poate fi modificata in functie de raspunsul pacientului la tratament (recomandare conditionata, calitatea evidentei foarte slaba) •Pentru pacientii nou diagnosticati cu MDR-TB (ce anterior nu au fost tratati pentru MDR-TB) se sugereaza 20 luni de tratament in majoritatea cazurilor, durata putand fi modificata in functie de raspunsul pacientului la tratament (recomandare conditionata, calitatea evidentei foarte slaba) 	
<p>Inceperea terapiei antiretrovirale odata cu tratamentul MDR-TB</p> <p>Terapia antiretrovirală se recomanda cat mai repede posibil pentru toti pacientii cu HIV si cu tuberculoza drog-rezistenta, ce necesita medicatie antibuberculinica de linia a 2a, indiferent de numarul de celule CD4, in primele 8 saptamani de la inceperea medicatiei antituberculinice (foarte recomandat, calitatea evidentei este foarte slaba)</p>	
<p>Rolul chirurgiei in tratamentul MDR-TB</p> <p>Nici o recomanadare specifica</p>	<p>La pacientii cu tuberculoza rezistenta la rifampicina sau MDR-TB, se poate alege rezectia partiala a plamanului (lobectomia sau rezectii ale marginilor) in paralel cu o schema de tratament MDR-TB (recomandare conditionata, nivel de incredere al evidentelor foarte slab)</p>



Modele ambulatorii de tratament MDR-TB

La pacienții cu MDR-TB ar trebui tratați în special ambulatoriu versus alte modele de tratament bazate pe spitalizare (recomandare condiționată, nivel de încredere al evidențelor foarte slab)

PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Delyba (**delamanid**) în tratamentul tuberculozei (EU/3/07/524) la data de 1 februarie 2008.

În momentul deciziei, tuberculoza afecta ~2 din 10 000 de persoane în țările membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 502 800 000 locuitori, însemnând un total de 101 000 de pacienți. Acest număr este sub plafonul de 5 pacienți la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

Tratamentul tuberculozei constă în administrarea unor combinații de antibiotice timp îndelungat.

Potentialul beneficiu al Delyba (**delamanid**) în tratamentul tuberculozei de a îmbunătăți rezultatul terapeutic al pacienților a fost reanalizat ulterior în momentul acordării autorizației de punere pe piață la data de 28 aprilie 2014.

Mecanismul de acțiune al Delyba (**delamanid**) este de a inhiba producerea acidului micolic, o componentă importantă a peretelui bacterian ce conferă rezistența acestora la factorii exogeni.

La reuniunea din 12 martie 2014 Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției europene a medicamentului (EMA) a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Delyba (**delamanid**).

- Tuberculoza rămâne până în prezent o patologie gravă și debilitantă pe timp îndelungat care pune în pericol viața, mai ales din cauza efectului nociv ireversibil asupra plămânilor și prin prezența bacteriilor rezistente la medicamente.
- Prevalența sa în UE rămânând aceeași ca în 2008.
- În ceea ce privește tratamentul disponibil în 2014 mai multe medicamente erau aprobate în UE ca și combinații: ethambutol/isoniazid, isoniazid/rifampicin și isoniazid/ rifampicin/pyrazinamidă sau ca și monoterapie: ethambutol, isoniazid, rifampicin, pyrazinamidă și streptomycină.

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene, au decis că Delyba (**delamanid**) respectă cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan:

- patologia în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată gravă;
- existau metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie pentru boala în care era indicată utilizarea carfilzomibum, la momentul evaluării;
- afecțiunea în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată rară (nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE, iar tratamentul necesită investiții mari).

RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus declarație pe propria răspundere pentru 13 țări ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Estonia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Suedia. Pentru Franța, statutul de compensare (100%) fiind accesibil online.



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
TOTAL PUNCTAJ	80

CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI delamanid 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.

RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI delamanid cu indicația: *"utilizare în cadrul unui regim terapeutic asociat adecvat pentru tuberculoza pulmonară plurirezistentă la medicamente la pacienți adulți atunci când un regim terapeutic eficace nu poate fi altfel constituit din motive de rezistență sau tolerabilitate,,*

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu