



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CLOFAZIMINUM

INDICAȚIA: TRATAMENTUL INFECȚIILOR BACTERIENE

Recomandare: adăugare in Listă

- P1: Programul național de boli transmisibile
- B. Subprogramul de tratament al bolnavilor cu tuberculoză

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. Indicația terapeutică conform RCP Lamprene: tratamentul leprei lepromatoase, incluzând cazurile rezistente la dapsonă și pe cele complicate cu eritem nodos leproso

1.2. Cod ATC: J04BA01

1.3. Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), forma farmaceutică și concentrația medicamentului conform informațiilor publicate pe site-ul Agenției Americane a Alimentelor și Medicamentelor

Nr. crt.	DC medicament	DAPP	Forma farmaceutică	Concentrația
1.	Lamprene	Novartis	Capsule	50 mg și 100 mg

Precizăm că medicamentul Clofaziminum nu a fost autorizat de ANMDM și nici de Agenția Europeană a Medicamentului pentru a fi administrat ca tratament al infecțiilor determinate de mycobacterii.



2. Necesitatea terapiei antituberculoase în România

În România, tuberculoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Strategia DOTS (Directly Observed Treatment) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru controlul TB are în țara noastră o acoperire de 100% din anul 2005.

Răspunsul sistemului de sănătate din România pentru reducerea poverii tuberculozei (TB) se desfășoară conform Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei în România 2015 –2020, aprobată prin HG nr. 121 aprobată prin HG nr. 121/2015 și este realizat prin Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSCT) constituit în conformitate cu actele normative care reglementează derularea programelor naționale de sănătate publică finanțate din bugetul Ministerului Sănătății.

Scopul și Obiectivele PNPSCT

Scop: reducerea mortalității, morbidității și transmiterii TB până în anul 2050, astfel încât această maladie să nu mai reprezinte o problemă națională de sănătate publică.

Obiective: pentru atingerea scopului, PNPSCT a stabilit următoarele obiective care trebuie realizate până în anul 2020:

1. asigurarea accesului universal la tehnici rapide pentru diagnosticul TB și identificarea profilului de rezistență;
2. diagnosticarea a cel puțin 85% din cazurile estimate de tuberculoză;
3. atingerea ratei de succes terapeutic de 90% la cazurile noi de TB pulmonară confirmate bacteriologic;
4. atingerea ratei de succes terapeutic de 75% la cazurile noi de TB MDR;
5. reducerea ratei de mortalitate prin tuberculoză până la 5,4‰;
6. scăderea incidenței globale a TB la 55,5‰.

Întrucât scopul final este eliminarea TB din România până în anul 2050 (existența a mai puțin de 1 caz de TB cu microscopie pozitivă la un milion de locuitori, pe an), PNPSCT are în vedere aplicarea următoarelor intervenții majore pentru atingerea obiectivelor pe termen lung:

1. menținerea implementării și îmbunătățirea Strategiei DOTS la nivel național:



-
- a) asigurarea angajamentului politic, inclusiv prin finanțarea adecvată și neîntreruptă;
 - b) depistarea precoce a cazurilor prin asigurarea examenului bacteriologic de calitate;
2. asigurarea tratamentului standard;
 3. monitorizarea și evaluarea performanței și impactului printr-un sistem adecvat care va asigura o comunicare constantă între nivelul central și periferic;
 4. asumarea problematicei TB DR, TB-HIV, precum și a nevoilor grupurilor vulnerabile prin intermediul:
 - a) îmbunătățirii managementului și prevenirii TB DR;
 - b) extinderii activităților de colaborare în domeniul TB-HIV;
 5. contribuția la consolidarea sistemului de sănătate prin:
 - a) formarea resurselor umane necesare pentru controlul TB în România;
 - b) întărirea rețelei de control al TB;
 - c) consolidarea măsurilor de control al transmiterii infecției TB în unitățile „sanitare din rețeaua de pneumoftiziologie;
 6. creșterea implicării tuturor furnizorilor de servicii medicale în controlul TB;
 7. consolidarea abordărilor de tip mixt public-public și public-privat (PPM):
 - a) încurajarea pacienților cu TB și a comunităților în scopul combaterii TB prin activități de educație sanitară, comunicare și mobilizare socială (ACSM);
 - b) facilitarea și promovarea cercetării prin intermediul promovării cercetării operaționale programatice.

3. GENERALITĂȚI PRIVIND INFECȚIA CU MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

3.1. ETIOLOGIE, TRANSMITERE, SEMNE ȘI SIMPTOME

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 care produc leziuni inflamatorii cronice în orice tesuturi, plămânii fiind deseori afectați cauzând tuberculoza pulmonară, dar sistemul nervos central, sistemul limfatic, genital, oasele și articulațiile pot fi de asemenea afectate.



3.2. DATE EPIDEMIOLOGICE

Deși în România incidența globală (IG) a TB (cazuri noi și recidive) este de departe cea mai mare din UE și una dintre cele mai mari din Regiunea Europa a OMS, aceasta a scăzut în ultimii 12 ani cu 48,7% de la un maximum de 142,2%000 în anul 2002, la 72,9%000 în anul 2013 (Baza Națională de date TB, actualizată pentru Raportarea TESSy 2014).

În ceea ce privește numărul de cazuri noi și recidive înregistrate anual și pentru acesta s-a înregistrat o scădere cu 15.462, de la 30.985 în anul 2002 la 15.523 în anul 2013 (Baza Națională de Date TB actualizată pentru TESSy 2014).

Mortalitatea s-a redus de la 10,8%000 în anul 2002 la 5,3%000 în anul 2013.

Rata de succes terapeutic la cazurile noi, pulmonare, confirmate bacteriologic, a crescut de la 78,8% în anul 2002, la 85,4% în 2012 (Baza Națională de date TB actualizată pentru TESSy 2014).

Dinamica indicatorilor sus-menționați arată că tuberculoza cu germeni sensibili are un trend net descendent la noi în țară.

O atenție deosebită trebuie însă acordată tuberculozei multidrog-rezistente (TB MDR) și asocierii morbide TB-HIV.

Ancheta epidemiologică desfășurată în România în perioada iulie 2003-iunie 2004 a arătat că TB MDR se regăsește într-un procent de 2,9% la cazurile noi și 10,7% la retratamente. În aceste condiții, numărul de cazuri TB MDR estimate a fi notificate anual este de 1200, reprezentând o importantă problemă de sănătate publică.

În realitate, aproximativ 600 – 700 de cazuri sunt notificate anual (de aproape 2 ori mai puține decât cele estimate), deoarece peste o treime dintre cazurile TB confirmate nu sunt testate pentru sensibilitate.

În ceea ce privește prevalența TB MDR (numărul de pacienți care necesită tratament pe parcursul unui an), în România sunt aproximativ 1500 cazuri. La nivel mondial, 10% din cazurile TB MDR sunt TB XDR.

Rezultatele Anchetei Naționale de Chimiorezistență la medicamentele de linia a 2-a din 2009-2010 au arătat că procentul cazurilor XDR între cele MDR a fost de 11,4%: 9,9% pentru cazurile noi și 11,9% la cazurile tratate anterior.

În România, în anul 2013 au fost notificate 265 cazuri TB-HIV/SIDA. În iunie 2014 se înregistrau 19.696 cazuri cumulate HIV/SIDA; dintre acestea, 13.643 erau cazuri SIDA, iar 6.053 erau cazuri de infecție HIV. Întrucât nu a fost efectuat încă un studiu de evaluare a prevalenței co-infecției TB-HIV, amploarea fenomenului nu este cunoscută cu exactitate.



3.3. TRATAMENTUL CONFORM GHIDULUI ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂTĂȚII PUBLICAT ÎN 2015

Tratamentul utilizat în TBC urmărește:

1. vindecarea pacienților;
2. reducerea riscului de recidive;
3. prevenirea deceselor;
4. prevenirea instalării chimiorezistenței *MT*;
5. prevenirea complicațiilor;
6. limitarea răspândirii infecției.

În vederea creșterii eficienței terapiei și prevenirii instalării chimiorezistenței se recomandă următoarele scheme terapeutice:

1. terapie standardizată;
2. terapie etapizată (regimuri bifazice):
 - a) faza de atac (inițială sau intensivă);
 - b) faza de continuare;
3. asocierea medicamentelor antiTB;
4. regularitatea și continuitatea administrării asigurându-se întreaga cantitate de medicamente necesară pentru întreaga durată a tratamentului;
5. individualizarea terapiei numai în următoarele situații:
 - a) chimiorezistența *MT*;
 - b) alte micobacterii;
 - c) reacții adverse majore;
 - d) boli asociate și interacțiuni medicamentoase.
6. gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice necesare, inclusiv medicația de suport, pentru toți bolnavii de TB;
7. asigurarea dozei adecvate în funcție de greutate;
8. administrarea sub directă observație.

Medicamentele antituberculoase se pot clasifica astfel:

- a) de primă linie (esențiale): Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Streptomicina și Etambutolul,
- b) de rezervă (linia a II-a):



- aminoglicozide (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina),
- tiamide (Protionamida, Etionamida),
- fluorochinolone (Levofloxacină, Ofloxacină, Moxifloxacină),
- cicloserina,
- PAS,
- claritromicina.

Comparațiile în doze fixe de medicamente antituberculoase includ cel puțin Isoniazida și Rifampicina.

Sunt recomandate întrucât asigură creșterea complianței și previn monoterapia accidentală care ar putea produce chimiorezistență.

Un regim terapeutic are 2 faze: o fază inițială/intensivă și una de continuare.

Administrarea tratamentului se face inițial în spital, ulterior în ambulator, sub directă observare până la încheierea acestuia.

Medicamentele antituberculoase esențiale folosite în **terapia copilului** sunt identice cu cele utilizate la adult. Dozele trebuie ajustate în conformitate cu creșterea în greutate.

În prezent Etambutolul este *recomandat* în tratamentul TB la copii și la vârste mici, doza fiind aceeași ca la adulți (15mg/kg corp/zi). Literatura de specialitate indică faptul că aceste doze nu generează reacții adverse (nevrită optică) în cazul utilizării zilnice. Înainte de inițierea tratamentului cu Etambutol, oricărui copil i se recomandă efectuarea unui examen oftalmologic, Etambutolul având și avantajul administrării orale.

Utilizarea Streptomisinei la copii este în special indicată pentru primele 2 luni de tratament ale meningitei tuberculoase și nu se recomandă a fi utilizată în regimurile terapeutice ale TB pulmonare sau extrapulmonare forme ușoare (limfadenita periferică TB la copil). Utilizarea Streptomisinei este limitată doar la cazurile de TB severe ale copilului. Durata tratamentului pentru formele grave diseminate, hematogene (meningite, miliare) se prelungește la 9-12 luni.

Este recomandat un supliment de piridoxină 5-10 mg/zi la sugari, copii malnutriți, cu infecție HIV, diabetici.

Deși fluorochinolonele nu sunt recomandate la copii în multe țări, beneficiul tratării copiilor cu TB MDR cu o fluorochinolonă poate depăși riscurile în cele mai multe cazuri (Ghid Metodologic de implementare a PNPST, București, 2015).

Monitorizarea tratamentului se efectuează la 2 săptămâni de la începerea sa, la sfârșitul fazei intensive și la fiecare 2 luni până la terminare. Aceasta trebuie să cuprindă minim evaluarea simptomelor, a aderenței la tratament, a reacțiilor adverse și a greutății.



Monitorizarea bacteriologică la 2 luni se efectuează pentru copiii confirmați prin examen bacteriologic, iar cea radiologică nu este recomandată de rutină la copii, datorită răspunsului lent la tratament și normalizării tardive a aspectului radiografiei toracice (se efectuează la 2 luni de tratament și înainte de încheierea acestuia).

Tratamentul TB drog-rezistentă are importanță practică deosebită datorită costurilor mari pe care le implică și dificultăților provocate de durata prelungită, cu medicamente greu de tolerat. Se recomandă respectarea recomandărilor din Ghidul pentru managementul cazurilor de tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR), ediția în vigoare, care cuprinde principiile generale de diagnostic și îngrijire a cazurilor de TB produsă cu germeni rezistenți la medicamentele antituberculoase esențiale, precum și ultimile recomandări OMS din „Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis – 2008-2011 update“.

Toate cazurile de TB MDR/XDR trebuie discutate în Comisia MDR, care funcționează în cele două centre de tratament și îngrijire a bolnavilor cu drog-rezistență de la București și Bisericiani.

Se recomandă internarea tuturor pacienților pozitivi în unități spitalicești de profil.

Pentru pacienții la care Comisiile Centrelor MDR nu identifică resurse terapeutice se impune luarea tuturor măsurilor necesare izolării cazurilor în scopul limitării transmiterii infecției, la domiciliu sau în unități spitalicești corespunzătoare.

Principii generale de tratament în tuberculoza MRD/XDR:

1. la pacienții la care suspiciunea clinică și ABG serie scurtă (HR- izoniazidă, rifampicină) sugerează caracterul MDR al bolii se instituie *tratamentul empiric* (regim terapeutic individualizat, pe baza istoricului pacientului, a datelor din anchetele naționale de chimiorezistență, înainte obținerii rezultatului ABG extinse);
2. odată cu obținerea rezultatului ABG extinse, se trece la *tratamentul individualizat* (regim terapeutic adaptat în funcție de spectrul de chimiorezistență dovedit de ABG extinsă);
3. niciun tratament pentru tuberculoza MDR/XDR nu va putea fi început decât după discutare în Comisia MDR arondată și cu avizul acesteia;
4. administrarea medicamentelor trebuie să fie zilnică, direct observată pe toată durata tratamentului;
5. tratamentul trebuie să cuprindă cel puțin 4 medicamente antituberculoase active (incluzând o quinolonă și un aminoglicozid injectabil) plus PZM (pirazinamidă);
6. pentru a evita riscul instalării unei eventuale rezistențe este contraindicată adăugarea unui singur



medicament în schema terapeutică (monoterapie mascată);

7. în cazul cunoașterii spectrului de rezistență pentru cazul sursă, se recomandă începerea tratamentului în funcție de această informație până la obținerea antibiogramei extinse proprii, când se reevaluează schema de tratament.

Stabilirea regimului de tratament pentru TB MDR se bazează pe ABG (antibiograma) efectuată pentru medicamentele de linia I și a II-a într-un LNR (Laborator Național de Referință). Testele rapide moderne (fenotipice și/sau moleculare) la cazurile cu risc crescut de TB MDR facilitează diagnosticul rapid și instituirea precoce a tratamentului eficient.

În faza intensivă, definită prin utilizarea preparatului injectabil, se folosesc 4 medicamente considerate a fi eficiente plus Pirazinamida.

1. Durata fazei intensive va fi de 8 luni.
2. Schema va cuprinde medicamente din grupul 1-5 prevăzute în anexa 21 la prezentul Ghid metodologic, în ordine ierarhică bazată pe eficiență:
 - a) se va utiliza orice medicament din grupul 1 la care sensibilitatea este păstrată (Pirazinamidă, Etambutol);
 - b) se va utiliza un medicament injectabil din grupul 2 (Amikacina, Kanamicina, Capreomicina). *NU se utilizează Streptomycina chiar dacă ABG arată sensibilitate, datorită riscului crescut de rezistență;*
 - c) se va utiliza o fluorochinolonă de preferat de generație recentă (Ofloxacină, Levofloxacină, Moxifloxacină). *NU se va utiliza Ciprofloxacina.*
 - d) se vor utiliza medicamente din grupul 4 pentru a completa până la 4 medicamente active, în ordinea: Etionamida/Protionamida - Cicloserina, sau PAS dacă Cicloserina nu poate fi folosită;
 - e) pentru regimurile care au mai puțin de 4 medicamente active, luați în considerare 1-2 medicamente din grupul 5 (Bedaquilina, **Linezolid**, Amoxicilina/Clavulanat, Imipenem, Claritromicina, Tiacetazona, Clofazimina, Isoniazida în doze înalte). Regimurile, în funcție de eficacitatea drogurilor, pot conține 5-7 medicamente.
3. Administrarea fracționată (în cel mult două prize) este admisă în cazul Cicloserinei, Protionamidei și PAS în situații de intoleranță.
4. Dozele folosite vor fi maximele.
5. Reacțiile adverse vor fi tratate imediat și adecvat.
6. Tratamentul în ambulatoriu este recomandat pentru bolnavii negativiți și va fi efectuat obligatoriu sub



directa observare pe toată durata acestuia.

În faza de continuare se administrează pe cale orală 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată. Durata tratamentului este de 18 luni după conversia în cultură. Durata totală de tratament pentru pacienții nou diagnosticați cu TB MDR este de 20 luni pentru majoritatea acestora, putând fi modificată în funcție de răspunsul la tratament.

Se recomandă utilizarea măsurilor adjuvante: tehnici chirurgicale, suport social, psihologic, tratarea agresivă a cazurilor TB XDR de câte ori este posibil și adaugarea medicamentelor de grup 5 la cele de grup 1-4 la care s-a păstrat sensibilitatea.

Conform OMS (Ghidul de Management al cazurilor de TB DR, 2013), modul actual de grupare al medicamentelor antituberculoase pentru TB-DR este:

Grupul I- medicamente de linia întâi: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol,

Grupul II – medicamente injectabile: streptomycină, kanamicină, amikacină, capreomicină,

Grupul III – fluorochinolone: ofloxacină, levofloxacină, moxifloxacină, gatifloxacină,

Grupul IV – bacteriostatice de linia a doua: etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, acid paraaminosalicilic,

Grupul V – nerecomandate de OMS pentru utilizare uzuală: bedaquilina, delamanid, linezolid, **clofazimină**, amoxicilina/clavulanat, imipenem/cilastatin, meropenem, izoniazidă (doze mari), tiacetazonă, claritromicină.

3.4. TRATAMENTUL RAMBURSAT ÎN ROMÂNIA ÎN OCTOMBRIE 2017

În prezent, tratamentul medicamentos pentru tuberculoza compensat în România se regăsește în Hotărârea de Guvern nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizată în 3 octombrie 2017, menționat în sublista C, la 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 21 de DCI-uri, dintre care 3 sunt indicate pentru tuberculoza multirezistentă (MDR-TB):



B. Subprogramul de tratament al bolnavilor cu tuberculoză

1	Pyridoxinum	A11HA02
2	Prednisonum	H02AB07
3	Clarithromycinum	J01FA09
4	Streptomycinum	J01GA01
5	Kanamycinum	J01GB04
6	Amikacinum (TBC multirezistent)	J01GB06
7	Ofloxacinum	J01MA01
8	Ciprofloxacinum	J01MA02
9	Moxifloxacinum	J01MA14
10	Acidum paraaminosalicilic (TBC multirezistent) ⁴	J04AA01
11	Cycloserinum	J04AB01
12	Rifampicinum	J04AB02
13	Rifabutinum	J04AB04
14	Capreomicinum (TBC multirezistent) ⁴	J04AB30
15	Isoniazidum	J04AC01
16	Protionamidum	J04AD01
17	Pyrazinamidum	J04AK01
18	Ethambutolum	J04AK02
19	Combinații (rifampicinum + isoniazidum)	J04AM02
20	Bedaquilinum	J04AK05
21	Delamanidum	J04AK06

4. PRECIZĂRI DETM

Conform O.M.S. 861/2014, art.8, lit. c), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate iniția, din oficiu, procedura de evaluare a tehnologiilor medicale pentru includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Listă a DCI-urilor noi, altele decât cele pentru care solicitanții au depus cerere.

Având în vedere următoarele aspecte:

- în anul 2016, România a înregistrat **cea mai mare incidență a tuberculozei din Uniunea Europeană** (de cinci ori peste media UE), cu aproximativ 20% din cazurile de TB raportate în UE, în condițiile în care deține doar 4% din populația UE,



- în România **1.100 de persoane mor anual** de TB, iar alte **16.000** primesc acest diagnostic, majoritatea din rândul populației tinere și active,
- rata mortalității prin tuberculoză din România este de 6,4% la fiecare 100.000 de locuitori, peste media europeană de 5,3%, clasându-se pe locul 6 în Europa la acest capitol din 17 țări europene, (conform ultimelor date ale Institutului Național de Sănătate Publică),
- România este țara Uniunii Europene cu cele mai mici rate de vindecare,
- în România sunt raportate anual 600 de cazuri de tuberculoză rezistentă și extrem de rezistentă la tratament,

considerăm oportună abordarea strategiei terapeutice de eradicare a tuberculozei propusă de O.M.S. care recomandă anumite scheme terapeutice pentru cazurile de tuberculoză multirezistentă la medicamente. Medicamentul clofaziminum reprezintă una dintre opțiunile menționate în ghidul amintit.

5. CONCLUZII

Având în vedere O.M.S. 487/2017 care modifică și completează O.M.S. 861/2014, privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI destinate tratării infecțiilor cu *Mycobacterium tuberculosis* multirezistente la alte medicamente, **întrunesc 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.

În tabelul următor este precizat criteriul de evaluare a medicamentelor antituberculoase prevăzut în O.M.S. 487/2017:

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>DCI curative care se adresează pacienților cu tuberculoză cu microorganisme rezistente cel puțin la Isoniazidă și Rifampicină (MDR), precum și pacienților cu tuberculoză cu microorganisme rezistente cel puțin la izoniazidă, rifampicină, fluorochinolone și injectabil de linia II-a (XDR) conform ghidului Organizației Mondiale a Sănătății de tratament al tuberculozei</i>	80
TOTAL PUNCTAJ	80

Menționăm că aprobarea centralizată sau națională a medicamentului cu DCI Clofaziminum pentru tratamentul tuberculozei, este urmată de includerea necondiționată a acestuia în Lista medicamentelor rambursate din România.



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

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm utilizarea medicamentului cu DCI Clofaziminum ca tratament pentru tuberculoza multirezistentă la alte medicamente.

ȘEF DETM
DR. VLAD NEGULESCU

