

GUIA DO ATIVISTA PARA O TREATMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE AOS FÁRMACOS



Julho de 2020

Escrito por: Lindsay McKenna

Revisão: Christophe Perrin, Diptendu Bhattacharya, Gloria Kerubo Moses, Jennifer Furin, Jimmy Galarza Castillo, Lynette Mabote, Mike Frick, Oxana Rucsinanu, Sergey Kondratyuk, and Vivian Cox

I. INTRODUÇÃO E CONTEXTO

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes atualizadas, de modo a estabelecer um novo padrão global de cuidados para o tratamento da **TB resistente aos fármacos** (DRTB).¹ Esta atualização reforça o uso de regimes padronizados mais curtos e afasta-se ainda mais do uso de **agentes injetáveis** (ver quadro abaixo), previamente considerados como o alicerce do tratamento da TB resistente.

A OMS introduziu pela primeira vez diretrizes que apoiam o uso de um regime padronizado mais curto para a TB resistente em 2016.² Ao longo de vários anos, e em resposta às evidências emergentes, a OMS modificou a composição do regime padronizado mais curto que recomenda, sob **condições do programa**, substituindo o agente injetável por bedaquilina.¹ Na última iteração das suas diretrizes, a OMS também apoia o uso de outros regimes mais curtos com base na bedaquilina sob **condições de investigação operacional** (i.e., o novo **regime Nix-TB** e modificações do regime padronizado mais curto).³

O novo padrão global de tratamento oferece regimes de tratamento mais curtos, eficazes e menos tóxicos. Também chama a atenção para o que está em causa quando as pessoas e comunidades afetadas pela TB resistente não conseguem ter acesso aos melhores tratamentos disponíveis - morbidade prolongada e afastamento do trabalho, o que resulta na perda de rendimento e instabilidade financeira, maior desenvolvimento e transmissão de resistência aos medicamentos e aumento do risco de invalidez permanente e morte.

Escrevemos este guia para ajudar os ativistas a: expor as últimas diretrizes da OMS; compreender as evidências por trás de cada um dos regimes recomendados pela OMS; identificar os obstáculos quanto à disponibilidade, acessibilidade e sustentabilidade; responsabilizar os governos e outros intervenientes quanto a garantir que todas as pessoas e comunidades afetadas pela TB resistente possam usufruir dos benefícios do progresso científico. Este guia sugere ações que os ativistas podem realizar de modo a promover o acesso equitativo ao novo padrão global de tratamento para TB resistente aos fármacos.

CONCEITOS-CHAVE

TUBERCULOSE RESISTENTE AOS FÁRMACOS engloba formas de TB resistente a medicamentos-chave (ver seção II).

CONDIÇÕES DO PROGRAMA São as condições de rotina sob as quais os Programas Nacionais de TB operam e tratam a TB.

CONDIÇÕES DE INVESTIGAÇÃO OPERACIONAL exigem que os Programas Nacionais de TB monitorem o tratamento da TB mais cuidadosamente do que sob as condições do programa e que recolham dados adicionais sobre a segurança e eficácia dos medicamentos e/ou regimes de tratamento ainda não comprovados ou aprovados para uso programático mais amplo e para os quais são necessárias pesquisas adicionais.

REGIME NIX-TB REGIMEN (também conhecido como BPaL) é um regime de seis a nove meses composto por bedaquilina, pretomanida e linezolida, e recomendado pela OMS em condições muito específicas (ver seção III).



Agentes injetáveis, amicacina, canamicina, capreomicina e estreptomicina, a maioria dos quais referida também por aminoglicosídeos, foram considerados anteriormente um componente-chave do tratamento para a TB resistente. Estes medicamentos, administrados diariamente por injeção, têm efeitos secundários tóxicos que podem causar incapacidade permanente, incluindo perda auditiva; a canamicina e a capreomicina foram associadas a um risco elevado de insucesso do tratamento e morte. Outra família de medicamentos usados para tratar a TB resistente, conhecida como carbapenems, também é administrada por via injetável, mas não é usada rotineiramente e é, assim, considerada uma categoria separada.

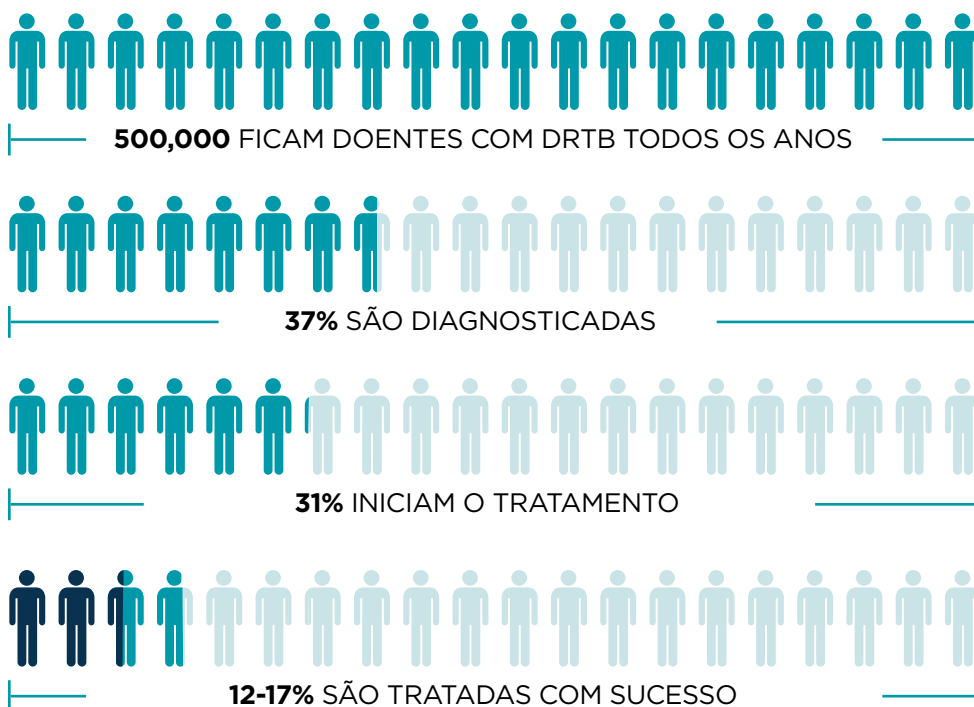
i. 9 a 12 meses de clofazimina, levofloxacina (ou moxifloxacina), etambutol e pirazinamida; suplementado com bedaquilina nos primeiros seis meses e com alta dose de isoniazida, etionamida (ou protionamida) nos primeiros quatro a seis meses.

II. DEFINIR A TUBERCULOSE RESISTENTE AOS FÁRMACOS

Cada um dos medicamentos usados para tratar a TB tem **um mecanismo de ação** específico para desativar ou matar as bactérias da TB. Certas mutações bacterianas podem inativar ou impedir que um medicamento entre na célula bacteriana da TB ou execute o seu mecanismo de ação. As mutações que conferem a resistência podem ocorrer naturalmente ou desenvolver-se ao longo do tempo após exposições inadequadas ou irregulares ao medicamento. A TB resistente pode ser transmitida de pessoa para pessoa, denominada de resistência primária ou transmissível, ou desenvolvida devido a tratamento interrompido ou incompleto da TB, denominada como resistência adquirida.⁴

Estima-se que 500.000 pessoas adoeçam com TB resistente por ano, mas apenas 37% dessas pessoas são diagnosticadas (186.772) e apenas 31% começam o tratamento (156.071). As taxas globais de sucesso de tratamento entre os que são diagnosticados e tratados variam de 39% a 56%, dependendo da extensão da resistência.⁴

Figura 1. Lacunas globais no diagnóstico e tratamento da TB resistente



A TB resistente aos fármacos tem muitas formas. As subcategorias que nela se enquadram são definidas pelo(s) medicamento(s) aos quais as bactérias da TB são resistentes (ver Figura 2).

Antes de 2016, a OMS recomendava um regime individualizado de 18 a 24 meses baseado numa estrutura que consistia em **fluoroquinolona** e um **aminoglicosídeo** (agente injetável). O legado desta política e prática é aparente na terminologia usada para indicar a extensão da resistência e para determinar a elegibilidade para o tratamento com um regime padronizado mais curto (ver seção III). Em 2018, a OMS secundarizou a amicacina e desaconselhou o uso de canamicina e capreomicina para o tratamento da TB resistente, mas as definições de TB pré-extensivamente resistente (pre-XDR-TB) e TB extensivamente

MECANISMO DE AÇÃO
é o método pelo qual um medicamento para a TB inativa ou mata as bactérias da TB (por exemplo, inibindo a produção de energia [bedaquilina] ou crescimento via síntese da parede celular [delamanid]).

FLUOROQUINOLONAS
são uma classe de antibióticos que atuam inibindo a síntese de ADN bacteriano (e.g., levofloxacina e moxifloxacina).

AMINOGLICOSÍDEO
administrados por injeção, são uma classe de antibióticos que atuam inibindo a síntese de proteínas bacterianas (e.g., amicacina, canamicina, capreomicina e estreptomicina).

resistente (XDRTB), e a capacidade laboratorial para testar a resistência a medicamentos, novos e reaproveitados, cada vez mais importantes para a TB, ainda precisam de ser alcançados (ver Destaque 1).

Figura 2. Tipos de Tuberculose Resistente

DS-TB	rifampicina	TB sensível ou suscetível a fármacos
	isoniazida	
RR-TB	⊗ rifampicina	TB resistente à rifampicina
	isoniazida	
HR-TB	rifampicina	TB resistente à isoniazida
	⊗ isoniazida	
MDR-TB	⊗ rifampicina	TB multirresistente
	⊗ isoniazida	
TI/NR-MDR-TB	⊗ rifampicina	MDRTB intolerante ou não responsiva ao tratamento
	⊗ isoniazida	
FQ-R-MDR-TB	⊗ rifampicina	TB multirresistente resistente a fluoroquinolona
	⊗ isoniazida	
	⊗ fluoroquinolona	
Pre-XDR-TB	⊗ rifampicina	TB pré-extensivamente resistente
	⊗ isoniazida	
	⊗ fluoroquinolona	
	aminoglicosídeo	
XDR-TB	⊗ rifampicina	TB extensivamente resistente a fármacos
	⊗ isoniazida	
	⊗ fluoroquinolona	
	⊗ aminoglicosídeo	

DS-TB: TB sensível ou suscetível a fármacos; TB que não é resistente a nenhum fármaco para TB.

RR-TB: TB resistente à rifampicina; TB que é resistente à rifampicina.

HR-TB: TB resistente à isoniazida; TB que é resistente à isoniazida.

MDR-TB: TB multirresistente; TB que é resistente a isoniazida e rifampicina.

TI/NR-MDR-TB: MDRTB intolerante ou não responsiva ao tratamento; TB que é resistente à isoniazida e rifampicina e não responde ao regime de tratamento padrão e/ou tem efeitos secundários intoleráveis induzidos pelo tratamento.

FQ-R-MDR-TB: TB multirresistente resistente a fluoroquinolona; TB que é resistente a isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas (e.g., levofloxacina ou moxifloxacina).

PRE-XDR-TB: TB pré-extensivamente resistente; TB que é resistente a isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas (e.g., levofloxacina ou moxifloxacina) ou agentes injetáveis de segunda linha, também referidos como aminoglicosídeos (e.g., amicacina).

XDR-TB: TB extensivamente resistente a fármacos; TB que é resistente a isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas (e.g., levofloxacina ou moxifloxacina) e agentes injetáveis de segunda linha, também referidos como aminoglicosídeos (e.g., amicacina).

III. EXPOSIÇÃO DAS DIRETRIZES DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

A atualização da OMS de 2020 - Diretrizes Consolidadas sobre Tuberculose, Módulo 4: Tratamento - Tratamento da Tuberculose Resistente aos Fármacos, - mudou o padrão global de atendimento quanto à TB resistente de diversas e importantes formas. Ao recomendar o uso de bedaquilina, ao invés do agente injetável do regime padronizado de 9 a 12 meses, e ao apoiar o uso de outros regimes mais curtos à base de bedaquilina sob condições de investigação operacional, a bedaquilina tornou-se num componente central de todos os regimes para o tratamento de TB resistente.⁵

Os regimes para o tratamento da TB resistente aos fármacos incluem::

- 1 sob condições do programa de rotina, e apenas para RR-/MDR-TB, o regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses com bedaquilina administrada em alternativa ao agente injetável;ⁱⁱ
- 2 sob condições do programa de rotina, um regime totalmente oral individualizado de 18 a 20 meses, composto de 4 a 5 medicamentos selecionados de acordo com o agrupamento prioritário de medicamentos recomendado pela OMS em 2018/2019 (ver Tabela 1);
- 3 sob condições de investigação operacional, modificações no regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses, com bedaquilina administrada no lugar do agente injetável. As modificações podem incluir, por exemplo, linezolida administrada em vez de etionamida/protionamida; e
- 4 sob condições de investigação operacional, e apenas para MDR-TB com resistência adicional a fluoroquinolona (FQ-R-MDR-TB), o regime de BPAL ou Nix-TB de 6 a 9 meses, composto de bedaquilina, pretomanida e linezolida .

Tabela 1. Agrupamentos de medicamentos recomendados para uso em regimes individualizados

Grupo [passos para compor um regime individualizado]	Medicamento(s)	Abreviatura(s)
Grupo A [inclui os três medicamentos]	levofloxacina ou moxifloxacina	L, Lfx M, Mfx
	bedaquilina	J, Bdq
	linezolida	Lzd
Grupo B [adicionar um ou ambos os medicamentos]	clofazimina	Cfz
	cicloserina ou terizidona	Cs Trd
Grupo C [adicionar para completar o regime de quatro a cinco medicamentos eficazes quando os medicamentos dos grupos A e B não podem ser usados]	etambutol	E
	delamanid	D, DIm
	pirazinamida	Z, PZA
	imipenem-cilastatina ou meropenem	Imp-Cln Mpm
	amicacina (ou estreptomicina)	Am (S)
	protionamida or etionamida	Pto Eto
	ácido 4-amino-salicílico	PAS

Além de especificar se os regimes são recomendados sob o programa de rotina ou sob condições de investigação operacional - determinados principalmente pela quantidade e qualidade dos dados de segurança e eficácia disponíveis - a atualização de 2020 das Diretrizes Consolidadas da OMS sobre Tuberculose, Módulo 4: Tratamento - Tratamento da Tuberculose Resistente aos Fármacos, articula outros critérios importantes para determinar a que regime(s) um indivíduo se deve submeter. Os fatores a serem considerados na sua escolha incluem o **perfil de sensibilidade aos fármacos**, a exposição anterior a fármacos de segunda linha para TB, o tipo e a gravidade da doença de TB, a idade e a presença de outras coinfeções, comorbidades ou condições

PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS FÁRMACOS:

os medicamentos aos quais um indivíduo tem sensibilidade documentada (ou falta de resistência).

ii. 9 a 12 meses de clofazimina, levofloxacina (ou moxifloxacina), etambutol e pirazinamida; suplementado com bedaquilina nos primeiros 6 meses e com altas doses de isoniazida, etionamida (ou protionamida) nos primeiros 4 a 6 meses.

E as pessoas com resistência adicional à RR-TB/MDR?

Se a estirpe de TB for resistente aos fármacos contidos no regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses, sob as condições do programa de rotina, o indivíduo iria provavelmente receber um regime individualizado de 18 a 20 meses constituído de acordo com a Tabela 1. Isto aplica-se igualmente a pessoas incapazes de tolerar os medicamentos contidos no regime mais curto padronizado de 9 a 12 meses. Em alternativa, e dependendo de uma série de fatores – sendo que o mais importante é a extensão da resistência aos fármacos – estes indivíduos podem receber tratamento com uma versão modificada do regime padronizado de 9 a 12 meses mais curto ou o regime Nix-TB de 6 a 9 meses – mas apenas sob condições de investigação operacional tendo em conta as incertezas quanto à segurança e eficácia desses regimes (ver seção IV).

E as pessoas com TB resistente à isoniazida (HR-TB)?

No caso de pessoas com TB resistente apenas à isoniazida, a OMS recomenda um regime de 6 meses composto de rifampicina, etambutol, pirazinamida e levofloxacina.⁷ Pessoas incapazes de tolerar o tratamento com levofloxacina podem ser tratadas com rifampicina, etambutol e pirazinamida durante 6 meses. Doses mais altas de isoniazida podem ultrapassar a resistência conferida por certas mutações (**inhA**), mas as evidências científicas em humanos são limitadas. A inclusão, ou não, da isoniazida, numa dose elevada ou padrão, é deixada ao critério de quem providencia, já que não há provas claras de que a adição de isoniazida a estes regimes ofereça benefícios ou cause danos às pessoas com HR-TB. O uso de associações de dose fixa (em alternativa ao critério de quem providencia) pode ditar a inclusão de isoniazida em conjunto com outros medicamentos recomendados para o tratamento de HR-TB.

DESTAQUE 1: A IMPORTÂNCIA DO TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

O **teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)** é usado para determinar a extensão da resistência aos fármacos e para informar a seleção do regime. Dependendo do fármaco em causa, o TSA pode ser realizado por meio de **testes genotípicos** ou através de **cultura**. Testes genotípicos rápidos (também chamados de testes moleculares) estão disponíveis para detetar resistência à rifampicina e normalmente informam a seleção do regime inicial. O TSA adicional, geralmente realizado através do **ensaio de sonda em linha (LPA)**, **plataformas de teste de alto rendimento**, ou cultura, determinarão depois mais resistência aos fármacos e se serão necessários quaisquer ajustes de regime correspondentes.

Os testes moleculares existentes concentram-se na resistência à rifampicina, à isoniazida, às fluoroquinolonas e aos agentes injetáveis. De forma semelhante à terminologia usada para indicar a extensão da resistência, as tecnologias e a capacidade do laboratório para TSA foram construídas em torno do regime individualizado de 18 a 24 meses recomendado pela OMS antes de 2016, cujos componentes principais eram uma fluoroquinolona e um agente injetável. À medida que os dados disponíveis, medicamentos prioritários e orientações da OMS evoluem, o mesmo acontece com as prioridades para o TSA.

Ser capaz de testar quanto à sensibilidade aos medicamentos incluídos no regime mais curto padronizado de 9 a 12 meses, bem como aos outros nos grupos A e B, é crucial para informar a seleção do regime, melhorar os resultados do tratamento, prevenir mais resistência, e para proteger contra potenciais riscos desnecessários de toxicidades relacionados. Para obter mais informações sobre os métodos e tecnologias usados para realizar o TSA, necessidades correspondentes e mensagens de sensibilização, consulte o *Guia do Ativista para as Ferramentas de Diagnóstico de Tuberculose*, <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.⁶

INH A: mutação que confere um nível baixo de resistência à isoniazida e que pode ser superada com doses maiores.

TSA: testes usados para determinar a resistência aos fármacos.

TESTES GENOTÍPICOS: testes que detetam a TB e a resistência aos fármacos, amplificando o ADN bacteriano e detetando mutações genéticas que conferem resistência a fármacos específicos (e.g., GeneXpert, Truenat).

CULTURA: testes que detetam a TB e a resistência aos fármacos, ao tentar cultivar a bactéria da TB, inclusive na presença dos fármacos para a TB (um teste fenotípico).

LPA: testes que detetam a resistência aos fármacos através da introdução de sondas que se ligam e mudam de cor na presença de ADN bacteriano com mutações que conferem resistência a fármacos específicos (um teste genotípico).

PLATAFORMAS DE TESTE DE ALTO RENDIMENTO: plataformas posicionadas em laboratórios centrais capazes de executar testes moleculares com várias amostras em simultâneo (um teste genotípico).

E as pessoas que vivem com HIV?

Os regimes usados para tratar a TB resistente entre seropositivos são os mesmos usados para tratar pessoas não-seropositivas, embora algumas interações medicamentosas de TB e VIH e toxicidade sobreposta exijam atenção e tratamentos cuidadosos. Por exemplo, os seropositivos que utilizam inibidores da protease ou efavirenz terão que ser monitorizados de perto ou de trocar os medicamentos para o VIH de modo a iniciarem o tratamento para TB resistente, devido a interações com a bedaquilina (ver Tabela 2). Os seropositivos também podem precisar de ajustar os seus regimes de tratamento de VIH e/ou TB resistente, no caso de toxicidades sobrepostas (ver Tabela 3).

Tabela 2. Interação entre fármacos para o VIH e para a TB resistente

Fármaco antirretroviral	Interações com o fármaco DRTB
Inibidor protease com ritonavir (e.g., lopinavir/ritonavir)	Aumenta os níveis de bedaquilina; Não devem ser utilizados em conjunto
efavirenz	Diminui o nível de bedaquilina; Não devem ser utilizados em conjunto Diminui os níveis de pretomanid; Não devem ser utilizados em conjunto

Tabela 3. Toxicidade sobreposta dos fármacos para o VIH e DRTB^{8,9,10,11,12,13}

	Aplasia medular/doenças do sangue zidovudina; linezolida
	Toxicidade do Sistema nervosa central/efeitos psiquiátricos efavirenz, didanosine, stavudine, rilpivirine; cycloserine
	Toxicidade hepática abacavir, atazanavir, darunavir, dolutegravir, efavirenz, emtricitabina, lamivudina, lopinavir/ritonavir nevirapina, raltegravir, rilpivirina, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato, bedaquilina, etambutol, isoniazida, PAS, pretomanida, pirazinamida
	Acidose Láctica estavudina; linezolida
	Pancreatite didanosina, lopinavir/ritonavir, estavudina; linezolida
	Neuropatia periférica didanosina, estavudina, zidovudina; cicloserina, isoniazida, linezolida
	Prolongamento do intervalo QT atazanavir, efavirenz, rilpivirina; bedaquilina, delamanid, clofazimina, levofloxacina, moxifloxacina
	Nefrotoxicidade/efeitos renais lopinavir/ritonavir, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato; ampicacina, estreptomomicina

As toxicidades, fármacos antirretrovirais e fármacos para a TB estão listados em ordem alfabética, não pelo nível de risco ou importância

APLASIA MEDULAR/DOENÇAS DO SANGUE:

redução da produção de células sanguíneas pela medula óssea. Pode-se manifestar como anemia (glóbulos vermelhos; causando fadiga), neutropenia (glóbulos brancos; aumento do risco de infecção grave) ou trombocitopenia (plaquetas; levando a contusões ou sangramento fáceis).

TOXICIDADE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL/EFEITOS PSQUIÁTRICOS:

termos gerais utilizados para denominar um grupo de efeitos adversos neurológicos e psiquiátricos, incluindo fraqueza, dormência, tontura, diminuição da concentração, confusão, insónia, depressão, agitação, alucinações, psicose e pensamentos suicidas.

TOXICIDADE

HEPÁTICA: danos no fígado induzidos por fármacos.

ACIDOSE LÁCTICA:

quando o ácido láctico se acumula na corrente sanguínea, causando fraqueza, dores musculares e náuseas.

PANCREATITE:

inflamação do pâncreas.

NEUROPATIA

PERIFÉRICA: lesão nervosa nas extremidades que pode causar dormência e dor, começando nos dedos das mãos e dos pés, estendendo-se para cima.

PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT:

um distúrbio na atividade elétrica do coração que pode levar a distúrbios rítmicos graves (e às vezes fatais).

NEFROTOXICIDADE/EFEITOS RENAIIS:

dano ou lesão renal induzida por fármacos.

E quanto a crianças e jovens?

Estão em progresso estudos para informar a dose apropriada e a segurança da bedaquilina, delamanid e pretomanid para o tratamento da TB resistente em crianças. A Bedaquilina e o delamanid foram estudados em crianças com mais de 6 e de 3 anos de idade, respetivamente, e as avaliações em crianças mais novas estão em curso. Está a ser planeado um estudo quanto ao pretomanid em adolescentes e crianças, mas não começará até que novas investigações de toxicidades reprodutivas, observadas em estudos com animais, sejam concluídas. Correntemente, adolescentes e crianças mais velhas irão provavelmente receber o tratamento com o regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses, enquanto as crianças mais novas provavelmente receberão tratamento de regime individualizado, com ou sem delamanid, dependendo da idade (por exemplo, com delamanid ao invés de bedaquilina para crianças de três e cinco anos; sem bedaquilina ou delamanid para crianças menores de três anos). A duração dos regimes individualizados para crianças é normalmente determinada pelo local e gravidade da TB. O Módulo 4 do Manual Operacional da OMS sobre TB inclui recomendações de dosagem dos medicamentos da TB resistente com base na idade e no peso das crianças, muitos dos quais estão já disponíveis em formulações para crianças (ver Destaque 3).¹⁴

E quanto às grávidas?

As pessoas grávidas são por norma excluídas dos ensaios clínicos, limitando os dados disponíveis para informar o tratamento da TB resistente durante a gravidez. Vários medicamentos usados para o tratamento da TB resistente são contraindicados durante a gravidez. Estes incluem os agentes injetáveis (amicacina, estreptomicina) e a etionamida/protionamida, podendo este último impedir as gestantes de receberem o tratamento com o regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses. Em contextos onde a etionamida é substituída por outro medicamento, como a linezolida (e.g., na África do Sul), as mulheres grávidas podem receber tratamento com um regime modificado mais curto de 9 a 12 meses. Como alternativa, as gestantes podem receber tratamento com um regime individualizado, cuja composição é informada por uma combinação de dados de animais, opinião/experiência de especialistas e análise de risco-benefício. Dados de uma coorte de 108 grávidas da África do Sul, entre as quais 58 foram tratadas com um regime que continha bedaquilina, sugerem que a bedaquilina pode ser usada com segurança durante a gravidez.¹⁵

E quanto às pessoas com TB extrapulmonar?

A **TB extrapulmonar** pode ser mais grave e difícil de tratar do que a **TB pulmonar**, devido à variabilidade da capacidade dos medicamentos para TB em alcançar e transpor locais com TB exterior aos pulmões. As formas não graves de TB extrapulmonar são geralmente consideradas tratáveis com a mesma combinação de medicamentos e duração de utilização da TB pulmonar. No entanto, os estudos e conjuntos de dados dos programas que apoiam os regimes mais curtos para a TB resistente não incluíram indivíduos com TB extrapulmonar. Dadas estas falhas no que toca aos dados e a importância de garantir exposições adequadas aos fármacos nos locais onde há doença de TB, as pessoas com **TB extrapulmonar grave** ou **doença de TB extensiva** irão provavelmente receber tratamento com um regime individualizado de 18 a 20 meses, composto por medicamentos capazes de penetrar nos tecidos/órgãos afetados.

E as pessoas em tratamento para o vírus da hepatite C (VHC)?

Os antivirais de ação direta (DAAV), usados para tratar o VHC, são metabolizados no fígado por enzimas que podem ser inibidas ou induzidas por outros medicamentos. A inibição dessas enzimas pode levar a um metabolismo mais lento do medicamento, resultando em maior exposição ao medicamento, e a indução pode levar a um metabolismo mais rápido, resultando em menor exposição ao medicamento. Sabe-se que as rifamicinas (rifampicina, rifapentina), usadas no tratamento da TB sensível aos fármacos, induzem essas enzimas, diminuindo a concentração

TB EXTRAPULMONAR: doença da TB noutras partes do corpo exteriores aos pulmões.

TB PULMONAR: doença de TB nos pulmões.

TB EXTRAPULMONAR GRAVE: TB disseminada por todo o corpo (TB miliar) ou meningite tuberculosa (TB no cérebro e/ou medula espinhal).

DOENÇA TB EXTENSIVA: doença cavitária que afeta ambos os pulmões.

ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA (DAAV): classe de fármacos utilizada para tratar o VHC.

de DAAV para níveis subterapêuticos. Há dados limitados disponíveis sobre os efeitos dos medicamentos usados para tratar a TB resistente nas enzimas envolvidas no metabolismo dos DAAV. Dado o conhecimento limitado das potenciais interações entre os DAAV e os medicamentos usados para tratar a TB resistente, as pessoas com VHC em tratamento para DRTB devem consultar seu médico sobre como planejar e iniciar o tratamento com segurança para o VHC.

E quanto às pessoas toxicodependentes?

Os toxicodependentes são frequentemente excluídos da participação em estudos clínicos, limitando os dados disponíveis para informar o tratamento da TB resistente entre pessoas que usufruem de **terapia de substituição opiácea (TSO)/tratamento para transtornos por uso de opiáceos (OUD em inglês)**. As potenciais interações medicamentosas e toxicidades sobrepostas entre TSO e os fármacos usados para tratar a TB resistente devem informar a seleção do regime. Pessoas que usufruem de TSO e tratamento para a TB resistente a fármacos devem ser monitorizados de perto tendo em conta sinais de abstinência de opiáceos e outros efeitos adversos (e.g., toxicidade hepática, prolongamento do intervalo QT) que requerem ajustes de dose ou interrupções do tratamento. O uso ativo de drogas não deve ser utilizado como motivo para suspender o tratamento para a TB resistente aos fármacos.¹⁶

DESTAQUE 2: FERRAMENTAS PARA MONITORIZAÇÃO DE TOXICIDADE E TRATAMENTO

A **monitorização e gestão de segurança ativa de medicamentos (aDSM em inglês)** é um componente crítico quanto à implementação de regimes padronizados mais curtos, regimes individualizados mais longos e os novos e reaproveitados medicamentos para a TB aí incluídos.¹⁷ Além da necessidade de efetuar **investigações bacteriológicas** regulares para monitorização do tratamento, e com base nos medicamentos em uso, vários testes de monitorização são igualmente necessários no início e ao longo do tratamento. Isto inclui o **eletrocardiograma (ECG)**, avaliações clínicas para neuropatia periférica e distúrbios psiquiátricos, avaliação laboratorial da função hepática e renal e **perfis sanguíneos**.¹⁸ O teste base e de rotina para perda auditiva também é necessário em contextos relativamente raros em que um agente injetável é indicado como parte do regime.

IV. CONHECER A SUA BASE DE EVIDÊNCIA

O **conjunto de dados de pacientes individuais (IPD em inglês)** utilizado para informar a atualização de 2020 para as Diretrizes Consolidadas da OMS sobre Tuberculose, Módulo 4: Tratamento - Tratamento da Tuberculose Resistente a Fármacos -, continha mais de 13.000 registos de pacientes de 55 estudos diferentes em 38 países, incluindo adições recentes dos seguintes programas, estudos observacionais e ensaios clínicos:¹⁹

- o Departamento de Saúde da África do Sul providenciou um conjunto de dados composto por aproximadamente 4.000 indivíduos, tratados com o regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO OPIÁCEA (TSO) / TRATAMENTO PARA TRANSTORNOS DE USO DE OPIÓIDES (OUD EM INGLÊS):

tipo de intervenção de redução de danos que trata a dependência de opiáceos (e.g., a heroína) substituindo-os por medicamentos prescritos que podem controlar ou reduzir a compulsão e prevenir a abstinência repentina.

MONITORIZAÇÃO E GESTÃO DE SEGURANÇA ATIVA DE MEDICAMENTOS:

conjunto de requisitos e testes que, quando implementado juntamente com novos medicamentos e regimes, podem ajudar a detetar, gerir e relatar toxicidades de medicamentos suspeitas ou confirmadas.

INVESTIGAÇÕES BACTERIOLÓGICAS:

microscopia/testes com base em cultura de bactérias da TB vivas e em réplica de modo a monitorizar a eficácia do tratamento.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG):

teste que mede a atividade elétrica do coração para verificar ritmos irregulares.

PERFIS SANGUÍNEOS:

avaliação laboratorial da função hepática e renal, hemograma completo e outros testes quanto ao funcionamento dos órgãos que podem ser monitorizados no sangue.

CONJUNTO DE DADOS DE PACIENTES INDIVIDUAIS:

dados brutos de pacientes individuais de vários estudos e configurações, combinados num único conjunto de dados que pode ser usado para responder a perguntas e identificar tendências em relação à segurança e eficácia de medicamentos ou regimes.

(com administração de bedaquilina ao invés do agente injetável) e referente aos quais estavam disponíveis resultados de tratamento e dados de acompanhamento;²⁰

- os Médicos Sem Fronteiras (MSF) providenciaram conjuntos de dados compostos por aproximadamente 200 indivíduos da Índia e do Uzbequistão. O Programa Nacional de TB na Bielorrússia forneceu um conjunto de dados composto por aproximadamente 100 indivíduos,²¹ tratados com regimes de interesse, expresso num apelo público para obtenção de dados emitido pela OMS em agosto de 2019;²²
- os Partners in Health (PIH), MSF e a Interactive Research and Development (IRD) forneceram um conjunto de dados do estudo observacional do projeto endTB, composto por 1.000 indivíduos tratados com regimes de composição e duração variáveis que continham bedaquilina e/ou delamanid;^{23,24}
- o Conselho de Pesquisa Médica da África do Sul forneceu resultados preliminares de uma coorte de 108 indivíduos com TB resistente aos fármacos, dos quais 58 tratados durante a gravidez com um regime que continha bedaquilina, entre 2013 e 2017 em KwaZulu-Natal;²⁵ e
- a TB Alliance forneceu um conjunto de dados do ensaio Nix-TB composto por aproximadamente 100 indivíduos, tratados com o regime de BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida) de 6 a 9.²⁶

As condições sob as quais são recomendados os regimes padronizados e modificados mais curtos de 9 a 12 meses, o regime individualizado de 18 a 20 meses e o regime de Nix-TB de 6 a 9 meses, refletem diferenças na quantidade e qualidade dos dados disponíveis para apoiar cada regime (ver Tabela 4) e as populações de pacientes incluídas nos respetivos estudos e coortes. Os dados futuros recolhidos de programas que implementam esses regimes, bem como ensaios clínicos em progresso (consultar a Tabela 5) e iniciativas de investigação operacional, contribuirão com dados adicionais de segurança e eficácia, preencherão lacunas de conhecimento importantes e informarão futuras atualizações das diretrizes da OMS.²⁷

Tabela 4. Regime, indicação, critérios para uso, evidência de apoio

Regime	Indicação	Crítérios para uso	Evidência de apoio
<p>1 Regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses</p> <p>9 a 12 meses de clofazimina, levofloxacina (ou moxifloxacina), etambutol e pirazinamida; suplementado com bedaquilina nos primeiros 6 meses e com altas doses de isoniazida, etionamida (ou protionamida) nos primeiros 4 a 6 meses</p>	RR-, MDR-TB	Condições do programa	<p>Dados do programa²⁸ [África do Sul] N=4,000; 71% seropositivos</p> <p>Regime associado a resultados de tratamento melhorados e a redução na perda de acompanhamento em comparação com o regime mais curto padronizado de 9 a 12 meses que contém o agente injetável</p> <p>Pesquisas adicionais: STREAM II (ver Tabela 5)</p>
<p>2 Regimes orais individualizados de 18 a 20 meses</p> <p>Quatro a cinco fármacos selecionados de acordo com o agrupamento prioritário de medicamentos recomendado pela OMS em 2018/2019</p>	RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB	Condições do programa	<p>Meta-análise IPD²⁹ [38 países] N=13,000</p> <p>Medicamentos do grupo A e B associados a melhores resultados de tratamento e redução da mortalidade</p> <p>Medicamentos do grupo C associados a benefício limitado ou a nenhum benefício; amicacina associada a benefícios modestos (canamicina e capreomicina associadas a piores resultados de tratamento); ordenado preferencialmente considerando benefícios potenciais vs. danos</p> <p>Os resultados melhoraram com o uso de medicamentos aos quais se sabe que a estirpe de TB é suscetível</p>

Regime	Indicação	Critérios para uso	Evidência de apoio
<p>3 Regimes modificados mais curtos de 9 a 12 meses</p> <p>Modificações na composição dos regimes padronizados mais curtos de 9 a 12 meses</p>	<p>RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB</p>	<p>Condições de investigação operacional</p>	<p>Dados provisórios do estudo observacional do projeto endTB³⁰</p> <p>[Arménia, Bangladesh, Bielorrússia, Coreia do Sul, Etiópia, Geórgia, Haiti, Indonésia, Cazaquistão, Quênia, Quirguistão, Lesoto, Mianmar, Paquistão, Peru, África do Sul, Vietnam]</p> <p>N=1,244 [Bdq: 848; DIm: 354; Bdq + DIm: 42]; 11.7% HIV-positivo</p> <p>Segurança demonstrada da bedaquilina e delamanid (a maioria das toxicidades estão associada a agentes injetáveis e linezolida)</p> <p>Conversão de cultura após seis meses em 78% dos participantes em regimes com delamanid e 85% dos participantes em regimes que contêm bedaquilina</p> <p>Resultados de tratamento bem-sucedidos entre 77,6% dos participantes que receberam medicamentos mais recentes e 84,8% no subconjunto de participantes que receberam regimes totalmente orais (N = 259)³¹</p> <p>Pesquisa adicional: endTB; endTB-Q; MDR-END (Tabela 5)</p>
<p>4 Regime Nix-TB</p> <p>6 a 9 meses de bedaquilina, pretomanid e linezolida</p>	<p>TI/NR-MDR-, FQ-R-MDR-, Pre-X-, XDR-TB</p>	<p>Condições de investigação operacional</p>	<p>Dados provisórios do estudo aberto Nix-TB de segmento-único³²</p> <p>[África do Sul]</p> <p>N = 109; 51% seropositivos</p> <p>Resultados de tratamento bem-sucedidos entre 90% dos participantes; a maioria dos participantes exigiu uma redução da dose ou interrupção da linezolida durante o tratamento</p> <p>Pesquisa adicional: Nix-TB; ZeNix; TB PRACTECAL(Tabela 5)</p>

Tabela 5. Ensaios clínicos planejados e em progresso

Nome do ensaio	Segmentos experimentais [Segmento de controle/ comparativo]	Indicação	Estimativa de conclusão
NEXT NCT02454205	6-9JLzLxZ(Eto or H _{hd} or Tzd) [regime 12-24 meses, contém IA]	MDR-TB	dez 2020
TB PRACTECAL NCT02589782	6JPaMLz 6JPaLzC 6JPaLz [9-20 meses local SOC]	MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	mar 2021
MDR-END NCT02619994	9-12DLzLxZ [regime de 20 meses, contém IA]	MDR-TB	jun 2021
Nix-TB NCT02333799	JPaL [nenhum]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	out 2021
ZeNix NCT03086486	6JPaLz ₁₂₀₀ 2JPaLz ₁₂₀₀ /4JPa 6JPaLz ₆₀₀ 2JPaLz ₆₀₀ /4JPa [nenhum]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	dez 2021
SimpliciTB NCT03338621	4JPaMZ [2HRZE/4HR]	DS-TB MDR-TB	jan 2022
endTB NCT02754765	9JLzMZ 9JLzLxCZ 9JLzLxDZ 9DLzLxCZ 9DMCZ [9-20 meses SOC]	MDR-TB	maio 2022
STREAM II NCT02409290	4JCLxEZH _{hd} Pto/5JCLxEZ 2JCLxZH _{hd} K/4JCLxZ [4CLxEZH _{hd} KPto/5CLxZE]	MDR-TB	jul 2022
endTB-Q NCT03896685	6JDLzC 9JDLzC [9-20 meses SOC]	FQ-R-MDR-TB	dez 2022
BEAT TB CTRI/2019/01/017310	6-9JDLzC [nenhum]	Pre-XDR-TB XDR-TB	jan 2023
BEAT-Tuberculosis NCT04062201	6JDLz (Lx, C or both) [9-20 meses SOC]	RR-TB MDR-TB FQ-R-MDR-TB	mar 2023
MYL-XXX- 1234 [Mylan phase III]	6JPaMZ 6JPaLz ₆₀₀ [9-20 meses SOC]	RR-TB MDR-TB	Protocolo em desenvolvimento
ACTG 5373/FIRST	6H _{hd} RZE [2RZELx/4RLx]	HR-TB	Protocolo em desenvolvimento

* A menos que indicado de outra forma (i.e., dosagem experimental indicada por números em subscrito), os números representam a duração do tratamento em meses. As letras representam os medicamentos individuais que compõem cada regime (ver Tabela 6). As barras são usadas para separar as fases intensivas e de continuação do tratamento

Tabela 6. Ficha de consulta das abreviações dos fármacos de TB

amicacina	Am	levofloxacina	L, Lfx, Lx
bedaquilina	J, Bdq	linezolida	Lzd, Lz
clofazimina	C, Cfz	meropenem	Mpm
cicloserina	Cs	moxifloxacina	M, Mfx, Mx
delamanid	D, Dlm	ácido 4-aminossalicílico	PAS
etambutol	E	pretomanid	Pa
etionamida	Eto	protionamida	Pto
alta taxa de dose	Hd	pirazinamida	Z, PZA
imipenem-cilastatina	Imp-Cln	rifampicina	R, RIF
agente injetável	IA	Padrão de cuidados	SOC
isoniazida	H, INH	estreptomicina	S
canamicina	K, Kan	terizidona	Trd, Tzd

V. DETERMINAR AS BARREIRAS DE ACESSO

Historicamente, as lacunas no conhecimento têm desempenhado um papel desproporcional na restrição de acesso a novos medicamentos e regimes para a TB resistente aos fármacos e diminuíram a velocidade com que foram adotados pelos Programas Nacionais de TB. Embora permaneçam limitações importantes, o **registro, a propriedade intelectual** e os obstáculos quanto a preços, estão agora a impedir de forma mais óbvia o acesso aos medicamentos necessários para compor os regimes padronizados, modificados e individualizados que a OMS recomenda (o acesso a testes de diagnóstico é outro fator crítico discutido em profundidade no *Guia do Ativista para as ferramentas de diagnóstico da tuberculose*).

Os **fármacos reaproveitados**, incluindo a moxifloxacina, levofloxacina, linezolida e clofazimina, estão registrados para outras indicações e são utilizados “off-label” para o tratamento da TB resistente. Em contraste, novos medicamentos, incluindo a bedaquilina, o delamanid e pretomanid, que foram desenvolvidos especificamente para TB, são considerados **novas entidades químicas**. Existem várias vias regulatórias de pré-aprovação através das quais se pode ter acesso a novos medicamentos antes do seu registro.³³ No entanto, o acesso amplo, equitativo e sustentável a novos medicamentos requer aprovações regulatórias nacionais e globais.

A Tabela 7 providencia uma visão geral dos locais onde as novas aplicações de fármacos de bedaquilina, delamanid e pretomanid foram aprovadas, arquivadas ou planeadas. Os patrocinadores de todos estes três medicamentos, apresentaram primeiramente pedidos junto às autoridades regulatórias rigorosas (SRAs em inglês) em países desenvolvidos (i.e., Food and Drug Administration [FDA] e/ou a Agência Europeia de Medicamentos [EMA]) e estão em várias fases de apresentação junto às autoridades em países em desenvolvimento e com o **Programa de Pré-qualificação da OMS**.

REGISTO: processo através do qual os promotores de fármacos procuram a aprovação regulatória.

PROPRIEDADE INTELECTUAL: categoria de propriedade, incluindo o conhecimento e os produtos, sobre a qual as empresas podem reivindicar propriedade.

FÁRMACOS REAPROVEITADOS: medicamentos, inicialmente desenvolvidos e indicados para outras doenças, que foram reaproveitados para tratar a TB (e.g., a clofazimina foi originalmente desenvolvida para tratar a lepra).

OFF-LABEL: os rótulos dos produtos especificam a(s) doença(s) ou condição(ões) para as quais as autoridades regulatórias aprovaram o uso de um medicamento. O uso off-label ocorre quando um medicamento é usado para tratar uma doença ou condição para a qual não foi aprovado.

NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS: fármacos inteiramente novos, definidos pela sua estrutura química única.

PRÉ-APROVAÇÃO: antes do registro/aprovação regulatória global e/ou nacional pelas autoridades regulatórias..

PROGRAMA DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO DA OMS: mecanismo regulatório global para garantir a qualidade de medicamentos e outras tecnologias em saúde.

Tabela 7. Registos nacionais aprovados, apresentados e planeados (a partir de 16 de junho, 2020)

Fármaco	Aprovado	Apresentado	Planeado
bedaquilina - adultos	Arménia, Bielorrússia, Brasil, Burundi, Camarões, China, República Democrática do Congo, Etiópia, União Europeia, Hong Kong, Islândia, Índia, Indonésia, Israel, Japão, Liechtenstein, Macau, México, Moldávia, Mongólia, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Filipinas, Rússia, Ruanda, África do Sul, Coreia do Sul, Taiwan, Tanzânia, Tailândia, Turquia, Turquemenistão, Uganda, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos da América, Uzbequistão	Gana, Quênia, Malásia, Myanmar, Namíbia, Nigéria, Tajiquistão, Vietnam, Zâmbia, Zimbabué	Barém
bedaquiline - crianças	12 < 18 anos: Brasil, União Europeia, Taiwan, Estados Unidos da América 5 < 12 anos: Estados Unidos da América	12 < 18 anos: União Europeia, Hong Kong, Índia, Peru, Rússia, Coreia do Sul, Tailândia 5 < 12 anos: União Europeia	12 < 18 anos: Burundi, Camarões, República Democrática do Congo, Etiópia, Gana, Indonésia, Quênia, Malásia, Myanmar, Namíbia, Nigéria, Filipinas, Ruanda, África do Sul, Tanzânia, Turquia, Ucrânia, Vietnam, Zâmbia, Zimbabué 5 < 12 anos: Brasil, Burundi, Camarões, República Democrática do Congo, Etiópia, Gana, Hong Kong, Índia, Indonésia, Quênia, Malásia, Myanmar, Namíbia, Nigéria, Peru, Filipinas, Rússia, Ruanda, África do Sul, Coreia do Sul, Taiwan, Tanzânia, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Vietnam, Zâmbia, Zimbabué
delamanid	China, União Europeia, Hong Kong, Índia, Indonésia, Japão, Cazaquistão, Mongólia, Peru, Filipinas, Rússia, Coreia do Sul, África do Sul, Turquia, Turquemenistão, Ucrânia, Reino Unido	Azerbaijão, Brasil, México, Marrocos, Uzbequistão	Arménia, Bielorrússia, Camarões, República Democrática do Congo, Etiópia, Geórgia, Gana, Quênia, Quirguistão, Malawi, Moldávia, Mozambique, Nigéria, Paquistão, Tanzânia, Uganda
pretomanid	Índia, Estados Unidos da América	República Democrática do Congo, Etiópia, União Europeia, Índia, Moçambique, Filipinas, África do Sul, Tailândia, Vietnam, Zimbabué	Austrália, Azerbaijão, Bangladesh, Bielorrússia, Brasil, Camboja, Camarões, Geórgia, Indonésia, Cazaquistão, Quênia, Quirguistão, Laos, Moldova, Myanmar, Nigéria, Paquistão, Peru, Coreia do Sul, Tajiquistão, Turquemenistão, Ucrânia, Uzbequistão

Os fármacos reaproveitados usados “off-label” para a TB, alguns mais recentemente que outros, não estão patenteados na maioria dos países. A introdução de vários fornecedores de genéricos nos últimos anos, de qualidade garantida, levou a reduções de preço mundiais dramáticas. No entanto, promotores de novos medicamentos para a TB - bedaquilina, delamanid e pretomanid - ainda beneficiam da proteção de patentes e controlam diretamente os preços através de licenças voluntárias, concedidas a empresas de genéricos. A Tabela 8 fornece um panorama geral das empresas que detêm monopólios de patentes (detentores de patentes) e as empresas que foram autorizadas pelos detentores de patentes (licenciados) a comercializar bedaquilina, delamanid, o pretomanid em determinados territórios, assim como os preços que cobram por estes medicamentos essenciais.

Tabela 8. Propriedade Intelectual

Fármaco	Sistema de Patente Internacional (PCT)* (validade)	Empresa	Preço mensal	Alcance Geográfico**
bedaquilina	composto de base: WO2004011436 (jul 2023) fumarato de sódio: WO2008068231 (dez 2027)	Johnson & Johnson (J&J)/ Janssen (detentor de patente)	Formulação adulta: LMIC: 45-57\$ [†] HIC: 5,000\$ Formul. pediátrica: LMIC: 33\$ HIC: 2,500\$	Global (a não ser na Geórgia e países CEI)
		Pharmstandard (licenciado)	CIS: 246\$	Rússia, Arménia, Azerbaijão, Bielorrússia, Geórgia, Quirguistão, Cazaquistão, Moldávia, Tajiquistão, Turquemenistão, Uzbequistão
delamanid	composto de base: WO2004033463 (out 2023)	Otsuka (detentor de patente)	LMIC: 283\$ HIC: 5,000\$	Austrália, Canadá, China, Egito, União Europeia, Islândia, Liechtenstein, Noruega, Suíça, Hong Kong, Indonésia, Japão, Mianmar, Filipinas, Coreia do Sul, Singapura, Taiwan, Tailândia, Turquia, Estados Unidos da América, Vietnam
		R-Pharm Rússia/ R-Pharm Alemanha (licenciado)	Desconhecido	Rússia, Arménia, Azerbaijão, Bielorrússia, Geórgia, Quirguistão, Cazaquistão, Moldávia, Tajiquistão, Turquemenistão, Ucrânia, Uzbequistão
		Mylan (licenciado)	LMIC: 283\$ África do Sul: 157\$	Global (a não ser na Otsuka + R-Pharm)
pretomanid	regime de combinação (BPAL): WO2017066053A1 (out 2036)	TB Alliance (detentor de patente)	NA	Não há planos de comercialização direta
		Mylan (licenciado)	LMIC: 61\$ HIC: 600\$	214 países (70 exclusivos) - consultar medspal.org
		Macleods (licenciado)	Desconhecido	143 países - consultar medspal.org
		Hongqi Pharma (licenciado)	Desconhecido	China, Taiwan, Hong Kong, Macau

*Observe que nem todos os sistemas internacionais (PCT) relevantes estão listados aqui. Se procura um panorama mais detalhado das patentes relevantes e o seu estado atual referente a cada país (concedido, pendente, apresentado), visite medspal.org, conduza uma pesquisa de patente nacional ou entre em contato com o escritório nacional de patentes.

** O alcance geográfico refere-se aos territórios onde os detentores de patentes mantiveram ou licenciaram direitos para comercializar produtos, e não os territórios onde as patentes são concedidas, estão pendentes ou apresentadas.

† O intervalo de preços do LMIC listado para bedaquilina reflete um preço básico de 57\$ por mês, e até 20% de produtos gratuitos em volumes anuais acima dos 125.000 cursos de tratamento. É possível obter bens gratuitos até 30% em volumes anuais acima de 200.000, sob o acordo negociado entre a J&J e a Stop TB Partnership Global Drug Facility (GDF em inglês).³⁴

LMIC significa países em desenvolvimento; HIC significa países desenvolvidos; e CEI refere-se aos estados membros da Comunidade de Estados Independentes.

A introdução de fornecedores de genéricos deve levar a reduções nos preços de novos fármacos para a TB, mas os volumes limitados e as exclusividades impedem a verdadeira concorrência. Investigadores da Universidade de Liverpool estimam que as versões genéricas de fármacos novos e reaproveitados para a TB podem ser vendidas com lucro entre 4\$-17\$ mensais por medicamento (ver Tabela 9b).³⁵ O que varia é que estas estimativas pressupõem volumes anuais de 108.000 cursos de tratamento, o que fica muito acima dos volumes anuais de bedaquilina e delamanid alcançados em 2019.³⁶ A Tabela 9a fornece intervalos de preços estimados para regimes padronizados, modificados e individualizados para o tratamento de TB resistente. Comparar os preços atuais e o preço-alvo dos genéricos para os principais medicamentos novos e reaproveitados que compõem estes regimes revela que a bedaquilina, o delamanid e pretomanid estão a aumentar os custos do tratamento da TB resistente. É aqui que os ativistas devem concentrar a sua advocacia e energia.

Tabela 9a. Custo dos regimes de tratamento da TB resistente aos fármacos^{37,38}

Regime	Preço estimado* (2020, US\$)
Regime padronizado mais curto de 9 a 12 meses 6 Bdq 4 Cfz E HdH Lfx Pto Z / 5 Cfz E Lfx Z	540\$
Reg. modificados mais curtos de 9 a 12 meses 6 Bdq 2 Lzd 4 Cfz E HdH Lfx Z / 5 Cfz E Lfx Z	481\$
6 Bdq Lfx Lzd Cfz Dlm	2,150\$
6 Bdq Lzd Cfz Dlm	2,136\$
Regimes individualizados de 18 a 20 meses 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Cs / 12 Lfx Lzd Cfz Cs	1,168\$
12 Bdq Lfx Lzd Cfz / 6 Lfx Lzd Cfz	1,077\$
18 Bdq Lfx Lzd Cfz	1,298\$
20 Bdq Lzd Cfz Dlm	7,317\$
Regime Nix-TB de 6 a 9 meses 6 Bdq Pa Lzd	905\$

* Os preços estimados de regime assumem a duração mais curta (i.e., 9 meses para os regimes de 9 a 12 meses, 18 meses para os regimes de 18 a 20 meses e 6 meses para o regime de 6 a 9 meses) e o preço mensal da bedaquilina de 45\$, o que reflete 20% de produtos gratuitos disponíveis em volumes anuais acima de 125.000 cursos de tratamento.

Tabela 9b. Aumento dos custos dos regimes de tratamento da TB resistente aos fármacos

Fármaco	Preço atual* (mensal por paciente)	Preço-alvo para versões genéricas (mensal por paciente)**
moxifloxacina (M; Mx; Mfx)	10\$	4\$-8\$
levofloxacina (L; Lx; Lfx)	2.50\$	7\$-17\$
linezolida - 600 mg (Lz; Lzd)	13\$	5\$-13\$
clofazimina (Cfz)	15\$	4\$-11\$
bedaquilina (J; Bdq)	45\$-57\$	8\$-17\$
delamanid (D; Dlm)	283\$	5\$-16\$
pretomanid (Pa)	61\$	5\$-16\$

*Preço GDF mais baixo: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp.

**Os intervalos de preço-alvo são baseados no custo estimado dos ingredientes farmacêuticos ativos e inativos, na formulação, embalagem, e num modelo mais dispendioso, que inclui uma margem de lucro razoável: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.

Para um panorama geral abrangente do fornecimento de medicamentos para TB, preços e questões de patente quanto a medicamentos, consulte a nota informativa dos MSF - DR-TB Drugs Under the Microscope -, 7ª edição.³⁹

DESTAQUE 3: FORMULAÇÕES PEDIÁTRICAS

As formulações pediátricas de levofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, clofazimina, etambutol, isoniazida, etionamida, pirazinamida e PAS estão disponíveis através do Global Drug Facility (GDF) e até agora foram lançadas em 56 países.⁴⁰ Estas formulações têm qualidade garantida pelo Programa de Pré-qualificação da OMS, mas é improvável que sejam registadas a nível nacional na maioria dos países, dada a falta de incentivo para que as empresas o façam (i.e., quando os custos e esforços de registo necessários excedem o potencial de mercado). Na ausência de registo nacional, estas formulações podem ser importadas, na maioria dos lugares, através de isenções de acesso de regimes especiais.

Foi recentemente aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA), uma formulação pediátrica de 20 mg de bedaquilina, e está disponível uma formulação pediátrica de 25 mg de delamanid através do programa de uso solidário da Otsuka. Está agora em desenvolvimento uma formulação pediátrica de linezolida. Foi desenvolvida uma formulação dispersível de pretomanid, embora as investigações pediátricas ainda não tenham começado e estejam pendentes até que dados adicionais de segurança estejam disponíveis.

VI. COMEÇAR A AGIR

São várias as medidas que os ativistas podem tomar de modo a ajudar a ultrapassar os obstáculos discutidos nas secções anteriores e para promover o acesso equitativo ao tratamento da TB resistente aos fármacos.

1

Recolher informações de forma a apoiar os apelos aos responsáveis pelas políticas nacionais e subnacionais, com o fim de adotar o padrão global de atendimento articulado na atualização de 2020, das diretrizes consolidadas da OMS, sobre o tratamento da TB resistente aos fármacos e informado por evidências científicas em progresso.

- Rever o Plano Estratégico Nacional (NSP em inglês) e as Diretrizes para o Tratamento da TB de modo a procurar políticas que não estejam alinhadas com as orientações da OMS;
- Solicitar informações sobre o número de tratamentos de TB resistente iniciados por regime e comparar os números com as estimativas de incidência local;
- Examinar o panorama nacional de doadores para TB resistente aos fármacos (i.e., o orçamento geral do programa, a percentagem financiada e a proporção que é interna vs. a que é financiada por doadores);
- Compreender os mecanismos e fontes de financiamento utilizados para adquirir medicamentos para a TB resistente e como funcionam os concursos públicos correspondentes;
- Verificar a disponibilidade de apoio nutricional, económico e de saúde mental ou outros programas de assistência para pacientes em tratamento da TB resistente; e
- Inquirir os profissionais de saúde e os antigos e atuais pacientes de TB para entender as suas experiências e preocupações, documentar as lacunas nas práticas políticas e articular as barreiras de acesso ao tratamento.

2

Pressionar o governo e outros intervenientes nacionais e locais para aumentar o número de diagnósticos de pessoas com TB resistente aos fármacos, e de tratamentos com os regimes padronizados, modificados ou individualizados recomendados pela OMS.

- Criar procura capacitando as comunidades afetadas pela TB a realizar formações de instrução de diagnóstico e tratamento de TB e monitorizar a disponibilidade de testes de TB e regimes

de tratamento localmente;

- Criar ligações entre membros de comunidades afetados por TB e organizações comunitárias e da sociedade civil;
- Construir bons relacionamentos com o Programa Nacional de TB e prestadores do setor privado de modo a entender as suas posições e necessidades e para identificar pontos de entrada e oportunidades quanto à sensibilização;
- Escrever aos membros do parlamento e funcionários de agências governamentais, incluindo os distritais ou outros, a níveis subnacionais, envolvidos na apropriação de fundos internos e de doadores para programas de saúde;
- Envolver os membros do Mecanismo de Coordenação Nacional (CCM em inglês) e quaisquer outros órgãos que informem as solicitações de financiamento feitas a doadores internacionais.

3 Responsabilizar os promotores de medicamentos e fornecedores de genéricos de bedaquilina, delamanid e pretomanid por tornar os medicamentos disponíveis, acessíveis e sustentáveis.

- Exigir transparência sobre volumes, custos de mercadorias, preços e os termos e condições dos acordos de licenciamento;
- Procurar um único preço de acesso global com base nos custos dos produtos vendidos (COGS; o valor que custa a um fabricante produzir um medicamento) e volumes anuais;
- Trabalhar com advogados, académicos e organizações de interesse público para explorar as políticas nacionais de acesso, salvaguardas legais e outros mecanismos disponíveis para apoiar a entrada no mercado de mais fabricantes de genéricos;
- Sensibilizar para que novos medicamentos e os seus equivalentes genéricos sejam registados conformemente com a autoridade reguladora nacional e para que esta última agilize a análise dos pedidos de registo de medicamentos da TB resistente aos fármacos.

4 Exigir que os governos, promotores de medicamentos e outros financiadores de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de TB, continuem a investir em iniciativas destinadas a preencher lacunas de dados críticas e a otimizar ainda mais o tratamento para a TB resistente aos fármacos.

- Ler e sensibilizar os legisladores para o tratamento da TB,⁴¹ incluindo, se comprovados, como os medicamentos e os regimes neles contidos podem tornar o tratamento da TB resistente mais curto, simples, seguro e eficaz;
- Incentivar o governo a aumentar os seus investimentos em P&D para a TB,⁴² e a contribuir para o desenvolvimento de incentivos apropriados e modelos inovadores de pesquisa que promovam transparência, colaboração e acesso;
- Reforce ou inscreva-se na participação dos conselhos consultivos comunitários (CAB) ou noutros mecanismos através dos quais as comunidades afetadas por TB podem comunicar com promotores de medicamentos e estudos para a TB, de modo a garantir que os investimentos em pesquisa reflitam as necessidades e prioridades da comunidade.

VII. ULTRAPASSAR A RESISTÊNCIA QUANTO À IMPLEMENTAÇÃO DE NOVOS REGIMES

Os ativistas vão ouvir muitas desculpas para não implementar os regimes de tratamento padronizados, modificados e individualizados recomendados pela OMS. Algumas das mais comuns estão descritas abaixo, em conjunto com as evidências e os argumentos que os ativistas podem usar para as superar.

DESCULPA: Os novos medicamentos e regimes são muito caros.

RESPOSTA: Sim, os novos medicamentos e regimes são caros, mas os custos do tratamento da TB resistente aos fármacos com regimes não ideais são muito maiores. Estes incluem extensa morbidade e afastamento do trabalho, resultando em perda de rendimento e instabilidade financeira, maior desenvolvimento e transmissão de resistência aos fármacos e maior risco de invalidez permanente e morte. O aumento da procura e dos volumes é necessária de modo a gerar interesse entre fornecedores de genéricos e eficiências de fabricaco que podem levar a reduções de preços. Os governos podem negociar com as empresas farmacêuticas diretamente ou em coligação com outros governos e agências internacionais, para reunir poder de aquisição e incentivar volumes consolidados mais elevados para reduzir os custos. Se as negociações falharem, os governos têm outras ferramentas à sua disposição que podem usar para fornecer o acesso a medicamentos essenciais com preços insustentáveis ou inacessíveis (e.g., licenciamento compulsório).

DESCULPA: A bedaquiline e o delamanid não podem ser utilizados juntos.

RESPOSTA: Isto não é verdade. Embora ambos os fármacos possam ter efeitos de prolongamento do intervalo QT, um estudo projetado especificamente para avaliar se a bedaquilina e o delamanid podem ser utilizados juntos com segurança (ACTG A5343; NCT02583048) descobriu que o efeito combinado da coadministração de bedaquilina e delamanid no intervalo QT é “clínicamente modesto e não mais do que aditivo” e demonstrou a segurança cardíaca do uso combinado desses medicamentos para TB resistente.⁴³ Na atualização de 2020 das Diretrizes Consolidadas da OMS sobre Tuberculose, Módulo 4: Tratamento - Tratamento da Tuberculose Resistente aos Fármacos, a OMS analisou estes e outros dados, e apoia a combinação com segurança da bedaquilina e delamanid para o tratamento de TB resistente aos fármacos.

DESCULPA: Nem a bedaquilina nem o delamanid podem ser administrados por mais de seis meses.

RESPOSTA: Isto não é verdade. Não há evidências que sugiram que o prolongamento da duração do tratamento com bedaquilina ou delamanid, para além de seis meses, represente algum dano. Os estudos nos quais a bedaquilina e o delamanid foram inicialmente aprovados apenas analisaram o uso destes medicamentos durante os primeiros 6 meses de tratamento; no entanto, os dados observacionais, incluindo do Projeto endTB, demonstraram a segurança e a importância potencial de estender o tratamento com estes medicamentos, em certas situações, para além dos seis meses (e.g., conversão de cultura atrasada, intolerância a outros medicamentos importantes no regime que requerem interrupção ou descontinuação). A descontinuação automática do uso de bedaquilina ou delamanid após 6 meses, pode enfraquecer desnecessariamente o regime para o restante do tratamento, colocando os indivíduos em risco elevado de resultados de tratamento desfavoráveis.

DESCULPA: Os agentes injetáveis são menos dispendiosos e são usados há décadas

RESPOSTA: Os agentes injetáveis podem ser mais baratos, mas também são mais difíceis de administrar e menos seguros e eficazes do que os medicamentos novos e reaproveitados para a TB, recomendados em alternativa. Na verdade, a meta-análise de dados de pacientes individuais que a OMS comissionou para informar a atualização de 2020 das suas diretrizes de tratamento, encontrou uma associação entre a utilização de canamicina e capreomicina e piores resultados de tratamento. Na mesma meta-análise, a amicacina demonstrou benefícios modestos, mas o seu uso foi igualmente associado a efeitos adversos graves e frequentes, incluindo perda auditiva permanente.⁴⁴ Quando se considera os custos de monitorização e de regulação de efeitos adversos, como a perda auditiva, o uso de agentes injetáveis pode na verdade ser muito dispendioso.

DESCULPA: Os programas precisam de utilizar todo o stock existente de agentes injetáveis.

RESPOSTA: A OMS não recomenda o uso de canamicina e capreomicina e recomenda que a amicacina seja somente usada em situações de resgate (i.e., quando um regime eficaz não pode ser composto de outra forma). Perante esta orientação e o risco real e grave de danos desnecessários que o uso contínuo destes medicamentos apresenta, seria antiético administrá-los com o objetivo de esgotar o stock existente. Na verdade, o Fundo Global e outros doadores apoiam explicitamente e estão dispostos a financiar a destruição de agentes que já não são recomendados pela OMS.⁴⁵ A amicacina pode ser usada para tratar outras infeções bacterianas graves e, portanto, o stock em excesso também podem ser redirecionado, se necessário, para outros programas de saúde no país.⁴⁶

DESCULPA: É necessária evidência específica para o país de modo a expandir o acesso a novos regimes.

RESPOSTA: Geralmente, os ensaios clínicos e estudos de pesquisa observacional inscrevem participantes de vários locais em vários países, para garantir que uma população diversa e representativa seja incluída no estudo e que os resultados possam ser aplicados em diferentes populações, locais geográficos e contextos. Os programas nacionais podem querer realizar pesquisas operacionais para melhor compreender e otimizar a implementação de novos regimes no seu contexto, mas a realização de ensaios clínicos locais não é necessária para o propósito de estabelecer a segurança e eficácia dos regimes recomendados e pode atrasar o acesso a regimes melhorados de tratamento.

DESCULPA: Os novos medicamentos para a TB devem ser “protegidos”.

RESPOSTA: Os médicos e os programas devem preocupar-se mais em proteger os pacientes de quem cuidam. O impulso de “proteger novos fármacos” pode ter o efeito oposto de negar às pessoas os seus direitos à saúde e de beneficiar do progresso científico. A melhor maneira de proteger os novos medicamentos é melhorar os regimes nos quais são administrados e garantir que os pacientes recebem apoio adequado para concluir o tratamento. É uma violação dos direitos humanos reservar medicamentos para o uso de futuros pacientes com TB, quando estes poderiam ser utilizados agora para melhorar os resultados do tratamento de pessoas com TB resistente.

DESCULPA: Os programas estão muito sobrecarregados com a COVID-19 para implementar novos regimes de tratamento.

RESPOSTA: A implementação de regimes mais curtos totalmente orais para a TB resistente aos fármacos pode realmente aliviar a carga a que estão submetidos os programas de saúde envolvidos na resposta à TB e à COVID-19 e proteger os pacientes com TB de riscos desnecessários de exposição à COVID-19. O uso de medicamentos injetáveis para a TB requer interação presencial e visitas diárias aos profissionais de saúde, colocando os pacientes com TB em risco de exposição à COVID-19 e sobrecarregando as instalações de saúde e a equipa. A implementação de novos regimes de tratamento, totalmente orais, para a TB resistente aos fármacos, irá ajudar a minimizar as visitas às unidades de saúde, pelos pacientes com TB.⁴⁷

Precisa de mais informações?
Escreva para communications@treatmentactiongroup.org

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
3. World Health Organization. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. World Health Organization. Key changes to treatment.
6. Branigan D. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.
7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):265-275. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
8. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. AIDSinfo: Drugs. (cited 2020 June 3). <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/>.
9. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
10. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>.
11. Janssen Therapeutics. Highlights of prescribing information for Sirturo (bedaquiline). 2012 December. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.
12. TB Alliance. Highlights of prescribing information for Pretomanid. 2019 September. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm.
13. Otsuka Novel Products GmbH. Summary of product characteristics: Deltyba (delamanid). 2014 April. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf.
14. World Health Organization. WHO operational handbook.
15. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>. [Epub ahead of print]
16. World Health Organization. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: An integrated approach. Geneva: World Health Organization; 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf
17. World Health Organization. Active drug-safety monitoring and management: framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1.
18. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on the WHO rapid communication 2019: Key changes to the treatment of drug resistant TB, Version 1.1. Geneva: World Health Organization; 2020. (cited 2020 June 10). <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/faqs-updated-final-version.pdf?ua=1>.
19. World Health Organization. Global TB Programme Newsflash: Meeting on update of the WHO drug-resistant TB treatment guidelines, 12-14 November 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 November 9. https://mailchi.mp/who/results_call_data?e=2898848a73.
20. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep; 6(9):699-706. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30235-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30235-2/fulltext).
21. Skrahina A, Hurevich H, Setkina S, et al. Bedaquiline containing regimens for the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis at the programmatic level in Belarus. Prospective cohort study. *Eur Respir J* 2019;54:Suppl.63,OA2136. [doi:10.1183/13993003.congress-2019.OA2136](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.OA2136).
22. World Health Organization. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 August 1. https://www.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/.
23. Khan U, Huerga H, Khan AJ, et al. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug;19(1):733. [doi:10.1186/s12879-019-4378-4](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4).
24. endTB. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis [Internet]. 2018 July 13. (cited 2020 June 10). <http://www.endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>.
25. Loveday M, et al. Maternal and infant outcomes..
26. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382:893-902. [doi:10.1056/NEJMoa1901814](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814).
27. Cox V, McKenna L, Acquah R, et al. Clinical perspectives on treatment of rifampicin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Forthcoming 2020.
28. Schnippel K, et al. Effect of bedaquiline on mortality.
29. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep;392(10150):821-834. [doi:10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
30. endTB. endTB interim analysis.
31. Franke, M. Final outcomes of patients in the endTB observational cohort. Paper presented at: 50th Union World Conference on Lung Health, Symposium SP-13-C3. 2019 October 31. Hyderabad, India.
32. Conradie F, et al. Treatment of highly drug-resistant tuberculosis.
33. Lessem E. An activist's guide to regulatory issues: Ensuring fair evaluation of and access to tuberculosis treatment. New York: Treatment Action Group; 2015. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-regulatory-issues/>.
34. Johnson & Johnson. Stop TB Partnership and Johnson & Johnson, with support from USAID and The Global Fund, Announce Price Reduction for SIRTURO® (bedaquiline) for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries [Press release]. Geneva: Johnson & Johnson; 2020 July 6. <https://www.inj.com/stop-tb-partnership-and-johnson-johnson-with-support-from-usaid-and-the-global-fund-announce-price-reduction-for-sirturo-bedaquiline-for-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-in-low-and-middle-income-countries>.
35. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(4):1243-1252. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.
36. DR-TB STAT. Global summary of bedaquiline and delamanid use [Internet]. 2020 March (cited 2020 June 9). <http://drtb-stat.org/country-updates/>.
37. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope, 7th edition. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; Forthcoming 2020. <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Stop TB Partnership's Global Drug Facility (STBP/GDF) FAQs on bedaquiline price reduction and free goods [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020 July 6. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/2020.07.06%20FAQs%20for%20bedaquiline%20price%20announcement.pdf>.

39. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope.
40. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Accelerating the Roll-Out of TB Innovations through the Stop TB/GDF Launchpad: The Stop TB/GDF Pediatric Drug-Resistant TB Initiative. Progress Report presented to the Stop TB Partnership Coordinating Board. 2019 (cited 2020 June 18). <http://www.stoptb.org/assets/documents/about/cb/meetings/32/32-09%20Global%20Drug%20Facility/Pre%20read/32-9-11%20STBP%20GDF%20Paediatric%20DRTB%20Initiative%20EB%20Pre-Read.pdf>.
41. McKenna L. The Tuberculosis Pipeline Report. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/pipeline_tb_treatment_lm_final.pdf.
42. Barr L. Tuberculosis Research Funding Trends, 2005–2018. New York: Treatment Action Group; 2019. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2019/>.
43. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The DELIBERATE trial (Abstract 84). Paper presented at: 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2019 March 4–7; Seattle, Washington. <http://www.croiconference.org/sessions/qt-effects-bedaquiline-delamanid-or-both-mdr-tb-patients-deliberate-trial>.
44. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(11):1114–1126. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>.
45. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on WHO rapid communication.
46. Cox V, et al. Clinical perspectives on treatment.
47. Cox V, Wilkinson L, Grimsrud A, et al. Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. Int J Tuberc Lung Dis. 2020 May 1;24(5):542–544. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0205>.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
 90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
 Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
 tag@treatmentactiongroup.org