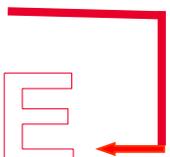


PEDOMAN AKTIVIS UNTUK
RIFAPENTINE 

UNTUK PENGOBATAN INFEKSI TB

Diperbaharui April 2020

PEDOMAN AKTIVIS UNTUK RIFAPENTINE

UNTUK PENGOBATAN INFEKSI TB

Diperbaharui April 2020

Oleh: Mike Frick | Ditinjau oleh: the Community Research Advisors Group, Elizabeth Bonomo, Erica Lessem, John Mdluli, Lindsay McKenna, Regina Osih, dan anggota Dewan Penasehat Komunitas Family Clinical Research Unit (FAM-CRU)

I. PENDAHULUAN DAN LATARBELAKANG

Pedoman ini meringkaskan informasi mengenai rifapentine, sebuah obat penting untuk mengobati **infeksi tuberkulosis (TB)**. Pengobatan infeksi TB disebut sebagai terapi pencegahan TB (TPT) dan merupakan salah satu cara paling tepat dalam mencegah TB. Apabila dibiarkan tanpa pengobatan, infeksi TB dapat berkembang menjadi penyakit TB aktif, bentuk TB yang membuat orang menjadi sakit dan dapat ditularkan dari satu orang ke orang lainnya. Namun hanya sebagian kecil orang yang menerima manfaat TPT.

Rifapentine termasuk dalam kelas obat-obatan yang disebut **rifamycins** dan merupakan tulang punggung dari terapi pendek TPT yang lebih baru. Ketika dikombinasikan dengan obat TB yang kedua, isoniazid, rifapentine membentuk regimen **3HP** (diminum sekali seminggu selama 12 minggu) dan regimen **1HP** (diminum sekali sehari selama satu bulan). Regimen 3HP dan 1HP menawarkan alternatif-alternatif yang lebih singkat untuk standar perawatan yang lebih lama, yang disebut dengan Terapi Pencegahan Isoniazid (TPI), di mana orang meminum isoniazid setiap hari selama antara 6 dan 36 bulan.

TPT memiliki 2 tujuan utama: 1) melindungi orang yang sudah terinfeksi dengan bakteri TB agar tidak jatuh sakit dengan penyakit TB aktif, dan 2) melindungi orang yang belum terinfeksi namun berisiko terpapar TB agar tidak tertular. Terapi pencegahan merupakan salah satu cara terbaik untuk menjaga orang dan keluarga terlindungi dari TB, yang pada gilirannya menolong masyarakat menjadi —dan tetap—bebas TB.

Pedoman ini ditulis untuk memperlengkapi orang yang berisiko TB, begitu pula anggota keluarga dan pengasuh, dengan pengetahuan yang diperlukan untuk membuat pilihan yang tepat mengenai apakah akan menggunakan terapi TPT berbasis rifapentine. Agar pilihan ini bermakna, rifapentine harus tersedia, dapat diakses, dan harga terjangkau, oleh karenanya pedoman ini menyarankan tindakan-tindakan yang orang dapat ambil untuk mempromosikan akses yang adil ke rifapentine. Kita perlu memberi lebih banyak akses ke rejimen-rejimen TPT yang lebih baru seperti 3HP dan 1HP apabila kita berharap untuk mengakhiri TB dalam keluarga dan masyarakat kita.

II. EFEKTIVITAS TERAPI PENCEGAHAN BERBASIS RIFAPENTINE

Efektivitas Besar, uji coba klinis dari banyak negara telah menetapkan kemanjuran dari rejimen 3HP dan 1HP dalam pencegahan penyakit TB. PREVENT-TB, sebuah uji coba klinis fase III yang dilakukan oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Amerika Serikat, mengevaluasi kemanjuran dari 3HP dibandingkan dengan sembilan bulan pemberian isoniazid (9H) setiap hari. Uji coba diikuti oleh lebih dari 8.000 peserta dan menemukan bahwa

KEY TERMS

TB INFECTION, kadang disebut sebagai Infeksi TB Laten (LTBI), yang disebabkan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

RIFAMYCINS adalah kelas antibiotik yang menyertakan obat rifampicin, rifapentine dan rifabutin. Mereka memiliki berbagai struktur kimia dan cara kerja yang serupa.

KENALI REGIMEN TPT ANDA:

Ketika membuat singkatan regimen obat TB, **H** = isoniazid; **P** = rifapentine; dan **R** = rifampicin (kadang disebut rifampin).

The World Health Organization (WHO) merekomendasikan regimen TPT berikut ini:

- **3HP** = 12 minggu isoniazid dan rifapentine diminum bersama sekali seminggu
- **1HP** = satu bulan isoniazid dan rifapentine diminum bersama sekali sehari
- **3HR** = tiga bulan isoniazid dan rifampicin diminum bersama sekali sehari
- **4R** = empat bulan rifampicin setiap hari
- **1PT** = isoniazid diminum setiap hari selama 6, 9, 12 atau sampai 36 bulan

3HP adalah **noninferior** (tidak lebih buruk daripada) 9H dalam mencegah penyakit TB.¹ Peserta pengguna 3HP lebih memungkinkan untuk menyelesaikan pengobatan daripada peserta yang memakai 9H.

PREVENT-TB juga menilai efektivitas 3HP pada hampir 400 peserta orang dengan HIV (ODHIV) dan lebih dari 900 orang muda dan anak-anak semuda 2 tahun. Di antara ODHIV, 3HP tidak kalah dari 9H dalam mencegah penyakit TB, dan orang-orang yang memakai 3HP juga lebih mungkin menyelesaikan pengobatan.² Berdasarkan waktu kajian dimulai, peserta dengan HIV dalam uji coba itu tidak sedang dalam terapi antiretroviral (ART). Saat ini, TPT harus selalu ditawarkan bersama dengan ART (baca "*Bagaimana dengan orang yang hidup dengan HIV?*" dibawah). Anak-anak yang memakai 3HP dalam studi PREVENT -TB juga melakukannya dengan baik dan lebih mungkin menyelesaikan pengobatan daripada mereka yang menerima 9H.³

Uji coba BRIEF-TB, yang dilakukan oleh AIDS Clinical Trial Group, National Institute of Health (NIH) di Amerika Serikat, mengevaluasi ke-efektifan 1HP dibandingkan dengan 9H. Uji coba fase III ini diikuti oleh 3.000 orang dewasa orang dengan HIV dan menilai keamanan, penyelesaian pengobatan, dan kemanjuran selama lebih tiga tahun penindakanlanjutan.⁴ Uji coba tersebut menemukan bahwa 1HP tidak kalah dibandingkan 9H dalam pencegahan TB dan kematian baik karena TB atau pun sebab yang tidak diketahui. Peserta yang memakai 1HP secara signifikan lebih mungkin menyelesaikan pengobatan daripada peserta yang memakai 9H. Penelitian lebih lanjut direncanakan untuk menilai apakah 1HP efektif di populasi lainnya, termasuk orang yang tidak mengidap HIV, anak-anak, dan wanita hamil, telah direncanakan.

3HP dan 1HP tampak efektif dalam uji coba klinis, namun apakah mereka betul-betul manjur di dunia nyata? Ya! Pengalaman terprogram dengan 3HP di Amerika Serikat, Australia, Taiwan, Pakistan, dan tempat-tempat lainnya mengindikasikan bahwa rejimen tersebut aman, diterima dengan baik oleh kebanyakan orang yang memakainya, dan memiliki tingkat penyelesaian yang lebih tinggi daripada IPT^{5,6}. Evaluasi terhadap 1HP di antara ODHIV dalam pengaturan program akan segera dimulai.

III . KEAMANAN TERAPI PENCEGAHAN TB BERBASIS RIFAPENTINE

TPT berbasis rifapentine aman dan ditoleransi dengan baik. Lintas studi, 3HP tampaknya memiliki risiko **hepatotoxicity** yang lebih rendah daripada IPT, dan uji coba BRIEF-TB menunjukkan 1HP rendah hepatotoksik-nya.^{7,8} Sebuah tinjauan ulang yang sistematis dari 15 penelitian yang membandingkan 3HP dengan regimen TPT lainnya (sebagian besar 9H) menemukan bahwa 3HP memiliki "efektivitas dan keamanan yang sama" dengan regimen pencegahan lainnya.⁹ Sebuah analisis terpisah melihat kemanjuran dan toksisitas dari berbagai regimen TPT mencapai kesimpulan serupa mengenai keamanan dan kemanjuran dari 3HP.¹⁰ Dibandingkan dengan IPT, TPT berbasis rifamycin mungkin membawa risiko **hematologic toxicity** (toksisitas hematologi) yang lebih tinggi.

Secara keseluruhan, 3HP cukup aman untuk orang yang memakainya sendiri (dengan pengawasan sendiri). Beberapa program merekomendasikan agar orang yang memakai 3HP melakukan kunjungan bulanan dengan seorang petugas kesehatan untuk mengidentifikasi efek samping yang terjadi dan menerima pertolongan.¹¹

Efek samping yang jarang terjadi yang disebut reaksi hipersensitivitas telah dilaporkan baik dalam uji coba klinis maupun dalam penggunaan rifapentine terprogram.¹² Reaksi-reaksi ini seringkali dicirikan dengan **gejala seperti flu**. Ada sejumlah laporan mengenai orang yang mengalami **hipotensi** atau **sinkop** setelah memakai 3HP. Episode hipersensitivitas jarang terjadi dan biasanya sembuh dengan cepat setelah pengobatan dihentikan tanpa adanya dampak jangka panjang.

NONINFERIORITAS

Artinya bahwa intervensi tidak lebih buruk dari kontrol dari jumlah yang diberikan (disebut margin noninferioritas)

Satu penelitian 3HP di **16 PROGRAM TB AMERIKA** melaporkan tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi daripada yang diobservasi dalam uji coba PREVENT TB (lihat Sandul A, dll).

HEPATOTOXICITY, atau toksisitas hati, terjadi ketika obat-obatan dan bahan kimia merusak hati.

HEMATOLOGIC TOXICITIES adalah toksisitas yang mempengaruhi darah dan komponennya (contohnya anemia).

GEJALA MIRIP FLU bisa termasuk demam, menggigil, sakit kepala, pusing dan kelelahan.

HIPOTENSI adalah tekanan darah rendah yang abnormal.

SYNCOPE adalah kehilangan kesadaran sementara karena penurunan tekanan darah.

Dalam beberapa kasus, orang yang mengalami hipersensitivitas telah dirawat di rumah sakit. Dalam uji coba PREVENT-TB, 3,5 % dari peserta yang menerima 3HP mengalami reaksi hipersensitivitas, banyak yang terjadi beberapa jam setelah menerima dosis ketiga 3HP (yaitu, pada minggu ketiga dari pengobatan 12 minggu).¹³

Hipersensitivitas bisa jadi terkait dengan jadwal berselang pemberian dosis 3HP seminggu sekali.¹⁴ Penyebab dari reaksi ini tidak diketahui—bisa jadi dikarenakan rifampicine, isoniazid, atau kombinasi dari keduanya. Beberapa obat TB dapat menyebabkan hipersensitivitas. Gejala-gejala seperti flu telah diobservasi dengan rifampicin dosis tinggi secara berselang dan, yang lebih jarang, dengan isoniazid. Orang yang memakai 3HP harus diberitahu mengenai risiko kecil mengalami hipersensitivitas dan diajari cara mengenali tanda-tanda (gejala-gejala seperti flu) dan agar langsung menghubungi seorang petugas kesehatan apabila mengalaminya.

Seperti obat-obatan lainya sekelas rifamycin, rifampicine berinteraksi dengan banyak pengobatan untuk kondisi-kondisi lainnya. Sebagai tambahan, ada beberapa hal penting untuk dipertimbangkan ketika menggunakan 3HP di populasi khusus seperti orang hamil, anak-anak dan pengguna obat-obatan (narkoba).

Bagaimana dengan orang yang hidup dengan HIV? Rifampicine aman untuk digunakan pada ODHIV, namun interaksi antara rifampicine dan antiretroviral tertentu harus dikelola (atau dihindari sama sekali apakah dengan menggunakan opsi TPT lainnya atau dengan mengganti regimen antiretroviral). 3HP aman digunakan dengan efavirenz-, raltegravir-, dan ART berbasis dolutegravir. Banyak negara yang sedang melakukan transisi dari efavirenz- ke terapi lini-pertama berbasis dolutegravir- (yaitu regimen TLD yang terdiri dari dolutegravir, lamivudine, dan tenofovir disoproxil fumarate). Sebuah studi baru-baru ini menilai keamanan dan **farmakokinetics (PK)** dari pemberian 3HP dengan dolutegravir (lihat tabel). Yang penting, ODHIV di daerah-daerah di mana malaria atau infeksi bakteri parah sering terjadi harus menerima 3HP bersama dengan **cotrimoxazole**.

Bagaimana dengan anak-anak dan orang muda? 3HP dapat diberikan kepada remaja dan anak-anak semuda 2 tahun. Sebuah studi mengenai keamanan dan dosis optimal 3HP pada anak-anak di bawah dua tahun dengan dan tanpa HIV telah dimulai di Afrika Selatan dan diharapkan untuk melaporkan hasilnya pada 2021. Studi ini menggunakan formula 3HP yang ramah anak yang dikembangkan oleh Sanofi yang dapat larut dalam air dan rasanya seperti mangga. Sembari menunggu hasil studi ini, bayi dan anak-anak di bawah 2 tahun yang memerlukan TPT dapat menerima baik tiga bulan isoniazid dan rifampicin (3HR) harian atau enam bulan isoniazid (6H) harian. Anak-anak dengan HIV yang memakai ART berbasis efavirenz dapat menggunakan (3HR), yang tersedia dalam formula yang ramah anak dan dapat larut di air. Sampai produk 3HP pediatrik Sanofi tersedia, bahkan anak-anak yang usianya lebih dari dua tahun boleh memilih 3HR atau 6H apabila mereka memiliki masalah menelan pil, oleh karena beban pil yang tinggi dari regimen 3HP (lihat *"Informasi Dosis Rifampicine* di bawah)

Bagaimana dengan orang hamil? Kehamilan meningkatkan risiko infeksi TB yang berkembang menjadi penyakit TB aktif, menjadikan orang hamil populasi prioritas untuk TPT. Rifampicine pada saat ini tidak direkomendasikan untuk digunakan pada orang yang sedang hamil dikarenakan kurangnya data mengenai keamanan pemberian rifampicine selama kehamilan. Riset sedang dimulai untuk mengisi kekosongan pengetahuan yang penting ini. Pada Maret 2020, investigator dari **IMPACT** Network menyampaikan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa orang hamil dapat menerima

PHARMACOKINETICS

mempelajari apa yang tubuh lakukan terhadap obat dengan melihat hal-hal seperti bagaimana obat bergerak ke seluruh tubuh atau bagaimana konsentrasi dan distribusi obat berubah melintasi ruang dan waktu.

COTRIMOXAZOLE adalah antibiotik yang terdiri dari dua obat—trimethoprim dan sulfamethoxazole—diminum oleh ODHIV untuk mencegah infeksi bakteri serius seperti pneumonia atau toxoplasmosis.

The International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trial (**IMPACT**) di Amerika, NIH adalah jaringan uji coba klinis terbesar yang dikhususkan untuk mempelajari HIV dan TB pada ana-anak, orang muda dan wanita hamil.

dosis rifampentine yang sama seperti yang diterima oleh orang yang tidak hamil.¹⁵ Penelitian tersebut mengamati tingkat paparan obat (diukur dalam darah) dan secepat apa wanita membersihkan rifampentine dari tubuhnya selama kehamilan dan sesudah melahirkan (postpartum), dan menilai apakah ini berbeda di antara wanita dengan dan tanpa HIV. Wanita hamil dengan HIV yang memakai ART berbasis efavirenz membersihkan rifampentine lebih cepat daripada wanita hamil tanpa HIV, mengakibatkan pajanan obat yang 30 persen lebih rendah. Yang penting, paparan obat yang lebih rendah ini tetap dalam jajaran obat yang efektif secara klinis. Oleh karena itu status kehamilan maupun status HIV tidak membutuhkan perubahan dosis rifampentine.

Penelitian yang dijelaskan di atas tidak dirancang untuk secara menyeluruh meneliti keamanan dari pemberian rifampentine selama kehamilan. Sebuah uji coba klinis acak untuk menentukan waktu optimal dan keamanan dari 3HP dan 1HP selama kehamilan diperlukan sebelum mengeluarkan sebuah rekomendasi luas bahwa orang hamil dapat menerima TPT berbasis rifampentine secara aman. Sampai nanti, orang hamil yang berisiko TB dapat menerima IPT, meskipun

SPOTLIGHT: PEMBERIAN 3HP BERSAMA PENGOBATAN HIV BERBASIS DOLUTEGRAVIR

Pada Maret 2019, investigator dari John Hopkins Center for TB Research dan Aurum Institut mempresentasikan hasil dari penelitian fase I/II yang menilai keamanan dan farmakokinetik dari pemberian bersama 3HP dan dolutegravir. Penelitian tersebut, yang diberi nama DOLPHIN, mengikutsertakan 60 orang dewasa dengan HIV yang diberi ART berbasis dolutegravir (TLD) dan 3HP.

Penelitian DOLPHIN mencoba menjawab dua pertanyaan: 1) Apakah aman menggunakan 3HP bersama dengan ART berbasis dolutegravir? 2) Jika ya, apakah dosis dolutegravir perlu disesuaikan? Menjawab pertanyaan-pertanyaan ini penting karena dolutegravir dan 3HP masing-masing memiliki keunggulan dibandingkan regimen-regimen alternatif ART dan regimen TPT, dan begitu banyak program HIV dan TB ingin menggunakannya secara bersamaan. Pada saat yang sama, rifamycins seperti rifampentine dapat mempercepat metabolisme ARV dalam tubuh, termasuk dolutegravir yang mungkin membutuhkan peningkatan dosis dolutegravir untuk mempertahankan supresi viral dari HIV ketika menggunakan kedua pengobatan secara bersamaan.

- 1) Hasil Keamanan: Pemberian 3HP bersamaan dengan dolutegravir aman, dengan sangat sedikit efek samping yang dilaporkan. Tidak ada kematian. Seluruh 60 peserta menyelesaikan pengobatan lengkap 3HP.
- 2) Hasil Farmakokinetik: Rifampentine mengurangi konsentrasi dolutegravir, tetapi bukan secara jumlah yang bermakna klinis, jadi seluruh peserta menerima dosis dolutegravir yang standar (50 mg satu kali sehari) tanpa penyesuaian. Semua peserta melihat virus HIV mereka tetap tersupresi ketika menggunakan 3HP. Satu peserta memiliki bacaan kadar virus HIV yang terdeteksi, namun ini terjadi empat minggu setelah menyelesaikan 3HP dan dianggap tidak berkaitan dengan rifampentine.

Kesimpulan utama: 3HP dapat digunakan secara aman bersama ART berbasis dolutegravir tanpa menyesuaikan dosis dolutegravir. Dengan hasil ini, pemerintah nasional harus merasa percaya diri memperkenalkan 3HP ke dalam program-program HIV, dan para donor, termasuk President's Emergency Plan For AIDS Relief (PERFAR) dan Global Fund, harus mendukung negara-negara dalam pengadaan 3HP untuk TPT sebagai bagian penting dari paket perawatan klinis HIV.

Riset Masa Depan: penelitian DOLPHIN mendaftarkan ODHIV yang memang sudah memakai ART, yang virusnya tersupresi, dan sedang beralih dari regimen berbasis efavirenz ke regimen TLD. Ada pertanyaan mengenai apakah 3HP dan TLD dapat dimulai pada saat yang sama pada orang yang baru memulai ART untuk pertama kalinya (yang disebut orang yang naif ARV). Sebuah studi lanjutan yang disebut DOLPHIN II akan mengevaluasi keamanan dan farmakokinetik dari inisiasi 3HP dan TLD secara simultan pada orang yang naif ARV dan diharapkan untuk dimulai pada 2020.

kan harus memulai IPT-selama kehamilan atau setelah melahirkan—membutuhkan pertimbangan yang cermat. **TB APPRISE**, satu-satunya uji coba klinis IPT pada populasi ini, menemukan lebih banyak hasil yang merugikan kehamilan di antara wanita dengan HIV yang menerima IPT selama kehamilan dibandingkan dengan mereka yang melakukannya setelah melahirkan.¹⁶ Risiko yang lebih tinggi ini tetap ada setelah memperhitungkan apakah peserta penelitian telah mengetahui faktor risiko mengenai hasil yang merugikan kehamilan (contohnya jumlah sel T CD4 yang rendah, infeksi TB, kehamilan kembar).¹⁷ The World Health Organization (**WHO**) terus merekomendasikan bahwa wanita dengan HIV menerima IPT dan tidak menunda TPT sampai masa postpartum.¹⁸ Orang yang menerima IPT selama kehamilan maupun postpartum harus dimonitor secara dekat, khususnya karena risiko hepatotoksitas lebih tinggi selama kehamilan dan setelah kelahiran.¹⁹ Rifampicin juga aman untuk kehamilan, dan ahli klinis memilih untuk menggunakan TPT berbasis rifampicin (contohnya 4R). Regimen TPT apa yang harus diambil, dan kapan memulai pengobatan haruslah keputusan yang dibuat bersama oleh orang hamil tersebut dan penyedia layanan Kesehatan setelah secara terbuka menimbang semua risiko dan manfaat potensialnya.

Bagaimana dengan orang yang ingin menghindari kehamilan? Orang yang ingin menghindari kehamilan harus tahu bahwa rifampentine (seperti rifamycin lainnya) menurunkan efektifitas kontrasepsi secara hormonal.²⁰ Harus mempertimbangkan untuk menggunakan yang berbeda, atau bentuk kontrasepsi tambahan ketika melakukan TPT berbasis rifampentine. Pada satu penelitian, 44 wanita yang hidup dengan HIV menerima isoniazid dan rifampicin selama fase pengobatan lanjutan untuk penyakit TB aktif bersama dengan **Depo-Provera (DMPA)**. Rifampicin menurunkan tingkat DMPA, dan 12 persen wanita dalam penelitian itu memiliki tingkat progesterin subterapeutik, yang mengindikasikan kemungkinan kegagalan kontraseptik.²¹ Meningkatkan frekuensi injeksi DMPA (contohnya, setiap 8-10 minggu bukannya setiap 12 minggu) mungkin mempertahankan kontrasepsi yang efektif dengan rifampicin.²² DMPA belum diteliti dengan 3HP atau 1HP, jadi tidak jelas apakah pemberian DMPA lebih sering adalah memungkinkan untuk orang yang sedang menerima TPT berbasis rifampentine dan ingin menghindari kehamilan.

Bagaimana dengan orang yang sedang diobati untuk virus hepatitis C (HCV)? Rifamycins, termasuk rifampentine, tidak direkomendasikan untuk digunakan bersama dengan banyak obat Direct-Acting Antiviral (**DAAs**) untuk mengobati HCV.²³ Ini dikarenakan rifamycins dapat menurunkan konsentrasi obat HCC ke level subterapeutik. Orang dengan HCV harus berkonsultasi dengan penyedia layanan kesehatan mengenai kapan memulai TPT berbasis rifampentine, apakah sebelum atau sesudah menyelesaikan pengobatan untuk HCV.

Bagaimana dengan orang yang pengguna narkoba (PWUD)? Pengguna narkoba memiliki tingkat prevalensi infeksi TB dan insiden penyakit TB yang lebih tinggi.²⁴ Rifampentine belum dipelajari secara sistematis pada pengguna narkoba. Namun begitu, rifampicin diketahui dapat mengurangi paparan terapi pengganti opioid (**opioid substitution therapies (OST)**) misalnya methadone dan buprenorphine.²⁵ Pada beberapa orang, ini menyebabkan putus obat opiate. Karena alasan ini, orang yang menerima 3HP dengan OST harus dimonitor secara dekat untuk gejala putus obat opiate dan efek-efek samping lainnya. Meningkatkan dosis methadone atau buprenorphine ketika memakai rifamycins dapat mengurangi risiko putus obat. IPT aman digunakan pada pengguna narkoba, meskipun monitoring secara cermat untuk toksisitas hati adalah penting.²⁶ Penggunaan narkoba tidak boleh dianggap sebagai alasan menyeluruh untuk menolak TPT seseorang; ini tanggung jawab penyedia layanan kesehatan untuk proaktif menangani interaksi obat dengan obat pada pengguna narkoba dengan cara aman.

TB APPRISE menemukan bahwa wanita hamil dengan HIV yang menggunakan IPT selama kehamilan memiliki risiko lebih tinggi mengalami hasil kehamilan yang merugikan ketika hasil lainnya termasuk kelahiran prematur, berat kelahiran yang rendah, kematian bayi, serta anomali kongenital (cacat lahir) dievaluasi bersama. Risiko tidak lebih tinggi ketika hasil berbeda dievaluasi sendiri, dengan pengecualian berat kelahiran yang rendah.

Mengenai IPT dan kehamilan, pedoman **WHO** untuk TPT menyatakan : "Penangguhan IPT secara sistematis sampai masa pasca-persalinan pada wanita hamil yang hidup dengan HIV akan merampas perlindungan di saat mereka sangat rentan terhadap TB."

DMPA adalah bentuk kontrasepsi yang dapat disuntikkan yang mengandung hormon progesterin.

Tubuh memproses banyak **DAAs** dalam hati menggunakan enzim seperti cytochrome P450. Enzim ini berperan besar dalam metabolisme obat dan diinduksi oleh rifamycins, yang menghasilkan metabolisme yang lebih cepat dan level obat yang lebih rendah.

OST (terapi pengganti opioid) adalah sejenis intervensi pengurangan dampak buruk penggunaan narkoba. OST mengobati ketergantungan opioid dengan mengganti opioid (seperti heroin) dengan obat resep yang dapat mengelola atau menurunkan kecanduan opioid dan mencegah putus pengobatan

IV. INFORMASI DOSIS RIFAPENTINE

Pada regimen **3HP** untuk orang dewasa, 900 miligram (mg) rifapentine diminum bersama 900 mg isoniazid, bersama satu suplemen **vitamin B6**. Masing-masing dosis 3HP diminum sekali seminggu. Keseluruhan regimen 3HP terdiri dari 12 dosis untuk diselesaikan dalam 12 minggu.

Pada regimen **1HP** untuk orang dewasa, 600 miligram (mg) rifapentine diminum bersama 300 mg isoniazid, bersama dengan vitamin B6. Masing-masing dosis 1HP diminum sekali sehari. Keseluruhan rejimen memiliki 30 dosis dimaksudkan untuk diselesaikan dalam satu bulan (30 hari).

Isoniazid yang digunakan pada regimen 3HP dan 1HP berbentuk tablet-tablet 300mg. Rifapentine saat ini tersedia dalam dua formulasi:

1. Sanofi memproduksi rifapentine sebagai tablet 150 mg. Tablet-tablet rifapentine 150 mg ini dibungkus bersama tablet-tablet isoniazid 300 mg untuk membentuk satu dosis 3HP. Apabila menggunakan produk Sanofi, ini artinya masing-masing dosis 3HP wajib meminum 10 pil: 6 tablet rifapentine, tiga tablet isoniazid, dan satu tablet vitamin B6 (lihat illustration).
2. Macleods membuat sebuah kombinasi dosis tetap (Fixed-Dose Combination/FDC) yang menggabungkan 300 mg rifapentine dan 300 mg isoniazid ke dalam satu tablet. Apabila menggunakan produk Macleods, setiap dosis 3HP mewajibkan minum 4 pil: 3 tablet FDC rifapentine-isoniazid dan satu tablet vitamin B6 (lihat ilustrasi)

VITAMIN B6 diberikan bersama 3HP dan 1HP untuk mencegah neuropati perifer (saraf tepi), rasa kebas, kesemutan, atau sakit pada tangan dan kaki yang mengindikasikan kerusakan syaraf. Neuropati perifer adalah efek samping dari mengonsumsi isoniazid dan biasanya kembali.

ILLUSTRASI: Per-Dosis jumlah Pill dari 3HP dan 1HP berdasarkan formula berbeda dari Rifapentine dan Isoniazid

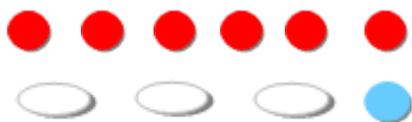
3HP = 900 mg isoniazid (INH) dengan 900 mg rifapentine (RPT), ditambah vitamin B6

1HP = 300 mg of INH dengan 600 mg of RPT, ditambah vitamin B6

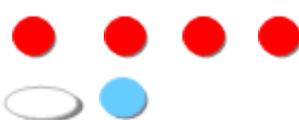
● = Rifapentine (RPT) ○ = Isoniazid (INH) ● = Vitamin B6 ● = INH/RPT

*Hitungan Pill dengan product Sanofi :
tablet mandiri dari INH = 300 mg dan
RPT = 150 mg*

3HP



1HP



*Hitungan Pill dengan produk Macleods:
INH/RPT dosis kombinasi tetap (INH 300
mg, RPT 300 mg)*

3HP



1HP



Menggabungkan rifampine dan isoniazid dalam satu pil, FDC Macleods mengurangi beban pil 3HP. Ini menjanjikan peningkatan penerimaan regimen dengan menjadikannya lebih mudah bagi orang untuk meminum setiap dosis secara penuh. Produsen obat generik lainnya sedang mengembangkan formula baru rifampine yang akan sama-sama mengurangi beban pil, sebagai contoh : dengan menawarkan rifampine sebagai tablet 300mg (bukannya opsi 150 mg yang ada sekarang). Satu tablet rifampine 300 mg akan sangat cocok mengurangi beban pil regimen 1HP. Dengan tablet 300 mg rifampine dan isoniazid, setiap dosis 1HP akan membutuhkan 4 pil: 2 tablet rifampine 300 mg, satu tablet isoniazid 300 mg, dan 1 tablet vitamin B6.

FDC 3HP Macleods adalah bioekuivalen (**bioequivalent**) dengan satu dosis 3HP yang terdiri dari tablet rifampine dan isoniazid yang berdiri sendiri. Ini artinya tidak ada perbedaan dalam hal kemanjuran atau **bioavailability** dari FDC dan tablet-tablet yang berdiri sendiri. FDC tidak direkomendasikan untuk orang muda dan anak-anak yang lebih muda dari 15 tahun. Beberapa program TB terbiasa menghancurkan obat orang dewasa untuk diberikan kepada anak-anak. Macleods belum pernah melakukan penelitian tablet yang dihancurkan, maka dari itu FDC tidak boleh dipecahkan atau dihancurkan dengan tujuan untuk memberikan dosis parsial.

Kapan harus mengonsumsi rifampine: jika memungkinkan, orang harus mengonsumsi rifampine bersama makanan, karena mengonsumsi obat dengan makanan (terutama yang mengandung sedikit lemak) meningkatkan ketersediaan hayati rifampine.

Jangan terkejut: tablet rifampine berwarna merah, dan orang yang mengonsumsi rifampine mungkin memperhatikan urine, keringat atau pun air mata berubah merah atau jingga. Efek-efek ini tidak berbahaya dan akan hilang segera setelah menyelesaikan pengobatan.

V. AKSES KE RIFAMPINE

Sampai saat ini, Sanofi adalah satu-satunya pemasok rifampine dengan kualitas terjamin (**quality-assured**). Monopoli ini berkontribusi terhadap harga awal obat yang mahal. Pada Oktober 2019, Sanofi mencapai kesepakatan dengan Unitaid dan Global Fund untuk mendiskon harga rifampine sebesar 66 persen untuk 100 negara yang memenuhi syarat.²⁷ Di bawah perjanjian tersebut, harga rifampine turun dari US\$ 45/penanganan-pasien 3HP menjadi \$15/penanganan-pasien. Ketika memperhitungkan harga isoniazid dan vitamin B6, ini membuat total harga 3HP menjadi kira-kira \$17/penanganan-pasien. Diskon ini berlaku selama periode 12 bulan; pembaruan untuk 2021 akan dikonfirmasi sebelum akhir Desember 2020. Regimen 1HP, yang dikonsumsi setiap hari dan oleh karenanya membutuhkan lebih banyak rifampine, biayanya lebih mahal menjadi \$25/kursus-pasien dengan harga diskon. Harga yang didiskon ini sangat meningkatkan keterjangkauan 3HP, tetapi karena itu hanya berlaku untuk beberapa negara, ini tidak menjamin bahwa semua orang yang berisiko terinfeksi TB dapat mengakses standar tertinggi yang tersedia untuk pencegahan TB.

Pada 2020, produsen obat generik India Macleods Pharmaceuticals akan memperkenalkan sebuah FDC 3HP. Berdasarkan perjanjian dengan Unitaid, sebuah kursus-pasien penuh dari FDC 3HP Macleods akan dikenakan \$15, hanya sedikit lebih rendah dari harga \$17/penanganan-pasien ketika menggunakan produk Sanofi.²⁸ Harga ini berlaku untuk pemerintah dan organisasi internasional yang melakukan pengadaan untuk 138 negara. Titik harga \$15 ini merupakan harga batas atas yang akan tetap berlaku sampai 31 Desember 2021.

Dua obat adalah **BIOEQUIVALENT** ketika tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat dan jangkauan penyerapan di mana bahan aktif menjadi tersedia di dalam tubuh. Dinyatakan dengan sederhana, bioekuivalen membandingkan dua produk dengan sehubungan dengan ketersediaan hayati mereka (bioavailability)

BIOAVAILABILITY adalah proporsi obat yang memasuki sirkulasi setelah diminum dan oleh karenanya dapat memiliki efek aktif. Ia mengukur tingkat dan sejauh mana obat itu diserap dan menjadi tersedia di situs aksi.

Obat yang **QUALITY-ASSURED** (terjamin kualitasnya) adalah obat yang telah dievaluasi dan disetujui oleh otoritas regulasi yang ketat (misalnya, the Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency) atau program WHO prakualifikasi

Dalam hal jaminan kualitas, FDC 3HP Macleods sedang ditinjau oleh program pra-kualifikasi WHO dan mendapatkan opini positif dari Panitia Peninjau Ahli Global Fund (Global Fund Expert Review Panel), artinya negara-negara dapat membeli produk tersebut menggunakan sumber daya Global Fund. Sebuah proses jaminan kualitas terpisah yang dikelola oleh pemerintah Amerika Serikat akan membuat produk yang memenuhi syarat untuk dilakukan pengadaan oleh program **PEPFAR**.²⁹

Di samping Macleods, setidaknya satu produsen generik lain diharapkan untuk segera mencari pra-kualifikasi untuk produk rifapentine (kemungkinan untuk FDC rifapentine-isoniazid dan berpotensi untuk tablet rifapentine 300 mg). Pengenalan formula generik rifapentine tambahan yang terjamin kualitasnya akan meningkatkan ketersediaan obat, aksestabilitas dan keterjangkauan obat dengan memperkenalkan persaingan di antara banyak pemasok. Namun memastikan bahwa rifapentine dapat diakses secara adil oleh semua orang yang mungkin mendapatkan manfaat dari obat pencegah TB yang penting ini memerlukan kewaspadaan dan tindakan dari pihak aktivis (lihat tabel).

BAGAIMANA DENGAN HAMBATAN KEKAYAAN INTELEKTUAL?

Rifapentine merupakan obat lama, pertama kali ditemukan pada tahun 1960-an. Artinya semua hak paten (**patents**) atas rifapentine telah lama kadaluarsa.³⁰ Isoniazid pertama kali disetujui untuk TB pada tahun 1950-an dan tidak pernah dipatenkan. Kekayaan intelektual tidak menjadi penghalang untuk mengakses rifapentine dan tidak dianggap sebagai pendorong utama tingginya harga awal 3HP. Namun, pada 2014 Sanofi mengajukan hak paten atas dua FDC dari 3HP, satu yang diformulasikan untuk orang dewasa dan satu untuk anak-anak, di 69 negara/wilayah.³¹ Apabila diberikan dan diberlakukan, paten-paten ini dapat memberi Sanofi monopoli atas formula-formula FDC 3HP ini sampai tahun 2034 dengan apakah memblokir padanan generik atau memaksa produsen generik untuk menyalahi paten Sanofi dengan mengembangkan cara-cara alternatif yang kurang langsung untuk menggabungkan rifapentine dan isoniazid. Ini akan mencegah potensi persaingan generik untuk meningkatkan ketersediaan, aksestabilitas, dan keterjangkauan 3HP untuk orang-orang yang berisiko TB.

Paten seharusnya dimaksudkan sebagai penghargaan inovasi. Pada kasus FDC 3HP, menyebut dua kombinasi yang jelas dari obat-obatan berusia dua dekade sebagai inovatif seharusnya tidak menginspirasi apa pun kecuali ketidakpercayaan. Pada akhir 2019, aktivis di India dan Thailand mengajukan penolakan paten pra-hibah yang mendorong otoritas paten nasional untuk menolak kedua aplikasi tersebut.³² Oposisi berpendapat bahwa klaim paten Sanofi tidak memenuhi kriteria dasar yang dapat dipatenkan misalnya kebaruan dan ketidakjelasan. Sekitar waktu yang bersamaan, Sanofi menarik pengajuan hak patennya dari Otoritas Paten Eropa dan di Indonesia dan India.³³ Aktivis sekarang menyerukan Sanofi untuk mencabut aplikasi hak paten FDC 3HP-nya di mana saja mereka masih menunggu dan untuk menyerahkan paten mereka di negara-negara di mana mereka telah diberikan hak paten.

PEPFAR adalah sumber pendanaan donor terbesar untuk HIV secara global dan merupakan pendukung besar dari aktivitas TB/HIV termasuk TPT. PEPFAR telah menamai 3HP sebagai "regimen TPT pilihan untuk orang dewasa dan remaja," yang menunggu pasokan global yang memadai.

PATENTS adalah sejenis kekayaan intelektual, semacam "hak kepemilikan" yang mengizinkan pemiliknya untuk mematenkan produk untuk mengecualikan orang lain untuk membuat atau menjualnya untuk satu periode waktu.

UNTUK INFORMASI LEBIH LANJUT mengenai pengajuan paten FDC 3HP Sanofi, lihat Publikasi TAG [*Isoniazid/Rifapentine \(3HP\) Access Roadmap and Patent Landscape*](#)

TABLE: PRODUK RIFAPENTINE DIPASARAN AND DALAM TAHAP PENGEMBANGAN AKHIR

Perusahaan-Perusahaan pembuat rifapentine?	Produk-Produk rifapentine apa yang di produksi?	Berapa biaya rifapentine ?	Dimana rifapentine didaftarkan untuk Infeksi TB?
Sanofi	RPT 150 mg tablet	<p><u>Melalui perjanjian akses Global:</u> RPT 150 mg = \$5/24-tablet blister pack</p> <p>Ini setara dengan \$15 untuk RPT dalam 3HP penuh.</p> <p>Ini setara dengan \$25 untuk RPT dalam 1HP penuh.</p> <p><u>di United States:</u> RPT 150 mg = \$24/24-tablet blister pack</p> <p>Ini setara dengan \$72 untuk RPT dengan 3HP penuh.</p>	<p>Per March 24, 2020, Sanofi telah mendaftarkan rifapentine di United States (2014), Taiwan (2017), Hong Kong (2017), the Philippines (2018), Thailand (2018), Indonesia (2018), South Africa (2018), India (2019), Mongolia (2019), Singapore (2019), Myanmar (2019), Democratic Republic of Congo (2019), dan Ghana (2020).*</p> <p>Ini mencakup 6 dari 30 negara dengan beban TB yang tertinggi dan 6 dari 30 negara beban tertinggi dengan TB/HIV</p>
Sanofi	<p>Tablet FDC 3HP FD yang dapat larut di air untuk anak (150 mg INH, 150 mg RPT)</p> <p>Tablet RPT berdiri sendiri yang dapat larut di air untuk anak – anak (100 mg RPT)</p>	NA	Sedang di evaluasi percobaan klinis Belum ada di pasaran.
Macleods	<p>3HP FDC tablet</p> <p>(300 mg INH, 300 mg RPT)</p>	<p><u>Melalui perjanjian Unitaid:</u></p> <p>satu paket 36 tablet FDC (untuk 1 pasien) = \$15</p>	<p>Persetujuan Global Fund ERP telah didapatkan, persetujuan WHO PQ masih tertunda.</p> <p>Pengajuan peraturan di 10 negara.**</p>
Supplier Generic lainnya	<p>RPT 300 mg tablet</p> <p>3HP FDC tablet</p> <p>(300 mg INH, 300 mg RPT)</p>	NA	Dalam pengembangan; WHO PQ submissions expected in 2020 or 2021.

ERP = Global Fund Expert Review Panel untuk Produk Pharmaceutical ; FDC = fixed-dose combination; INH = isoniazid; mg = milligram; NA = not available; PQ = WHO prequalification; RPT = rifapentine

* Sanofasi tidak melaporkan informasi yang sedang berlangsung dan rencana pengajuan peraturan.

** Macleods belum membagikan ke publik di mana mereka telah mengajukan registrasi atau negara-negara prioritas untuk pengajuan peraturan di masa mendatang.

Catatan:

1. Rifapentine sudah terdaftar di Chile, walaupun produk ini belum dibuat baik oleh Sanofi or Macleods.
2. Rifapentine diproduksi di China, walaupun produk ini belum jaminan kualitas.

VI. AMBIL TINDAKAN! PESAN-PESAN ADVOKASI UTAMA

Terapi pencegahan TB menyelamatkan nyawa. Tidak ada keraguan bahwa TPT menyelamatkan nyawa, mencegah penyakit, dan mencegah penderitaan. Beberapa bukti terkuat datang dari uji coba TEMPRANO, yang meneliti IPT diantara ODHIV di Cote d'Ivoire (Pantai Gading). Peserta yang menerima IPT mengalami penurunan kematian 37%, terlepas dari apakah mereka juga menggunakan ART, dengan mereka yang menggunakan keduanya IPT dan ART menerima perlindungan terbesar terhadap penyakit parah dan kematian.³⁴ Beberapa juta kematian TB seharusnya bisa dihindari apabila IPT telah diluncurkan di seluruh dunia ketika WHO merekomendasikan penggunaan programnya pada 2008.³⁵ Pengobatan jangka pendek TPT berbasis rifapentine boleh jadi memiliki potensi menyelamatkan nyawa yang bahkan lebih besar. *Aktivis harus menuntut agar TPT ditawarkan kepada semua orang yang berisiko TB dan meningkatkan kesadaran akan TPT di kalangan masyarakat yang terdampak TB agar masyarakat tersebut menuntut akses ke TPT sebagai hak mereka.*

Rifapentine merupakan obat TB esensial dan merupakan landasan dari regimen TPT baru. Semua negara harus memiliki pedoman TPT yang mencakup 3HP dan 1HP. Negara harus segera memperbarui pedoman ketika data keamanan penggunaan 3HP selama kehamilan dan pada anak-anak yang berumur 0-2 tahun tersedia. Pedoman harus menanggapi riset yang sedang berlangsung (**ongoing research**) untuk mengembangkan regimen yang lebih pendek dan bahkan lebih aman. Donor internasional, khususnya Global Fund dan PEPFAR, harus secara finansial mendukung peningkatan TPT berbasis rifapentin negara tersebut sebagai bagian rutin dan integral dari program TB dan HIV. *Aktivis harus meminta pertanggungjawaban dan lembaga donor untuk mengimplementasikan TPT berbasis rifapentine sejalan dengan pedoman global dan bukti ilmiah yang terus berkembang.*

Pasokan rifapentine harus meningkat. Pasokan yang terbatas merupakan penghalang utama ketersediaan rifapentine saat ini karena harga obat tersebut telah jatuh jauh dibawah level penghalang sebelumnya. Pada 2020, permintaan rifapentine oleh negara-negara dan program-program TB dan HIV yang didanai donor jauh melampaui apa dapat diproduksi Sanofi dan Macleods. Macleods diproyeksikan memberikan 800.000 penanganan pengobatan pasien 3HP pada 2020 dan Sanofi memiliki kapasitas memproduksi 600.000 penanganan pengobatan.³⁶ Dengan target global menempatkan setidaknya 30 juta orang pada TPT di tahun 2022, produsen yang ada saat ini perlu meningkatkan kapasitas produksinya dan produsen rifapentine yang baru harus masuk ke pasar. *Aktivis harus mendukung produsen generik tambahan masuk ke pasar dan menyerukan Sanofi dan Macleods meningkatkan produksi rifapentine guna memenuhi permintaan global.*

Harga lebih rendah di sejumlah negara harus menjadi harga yang terjangkau bagi semua orang. Kesepakatan yang dibuat oleh donor global dengan Sanofi dan Macleods berlaku, masing-masing untuk 100 dan 138 negara yang kebanyakan berpendapatan rendah dan menengah. Kesepakatan ini telah sangat meningkatkan ketersediaan 3HP untuk pembeli umum di tempat-tempat ini, yang merupakan rumah bagi mayoritas orang yang diestimasi memiliki infeksi TB. Namun ada perbedaan antara harga yang lebih rendah bagi beberapa dan harga yang rendah bagi semua. Perbedaan ini lebih dari sekadar simbolis: harga rifapentine tetap tinggi di banyak tempat, terutama di negara-negara dengan insidensi rendah yang dapat memiliki kesempatan nyata untuk mengeliminasi TB dengan akses ke regimen TPT yang lebih singkat seperti 3 HP. Di Amerika Serikat, sebagai contoh, Sanofi menjual rifapentine \$72/pasien 3HP. Menetapkan satu harga untuk sekelompok negara, dan harga yang lebih tinggi untuk satu set negara yang lain, untuk produk yang sama yang diproduksi di fasilitas yang sama kurang masuk akal di dunia di mana program TB di mana-mana tidak memiliki sumber daya yang memadai. Akses yang adil dan berkelanjutan ke rifapentine bergantung pada penurunan harga lebih lanjut—untuk semua negara, di mana pun.

Berdasarkan biaya untuk memproduksi rifapentin, dan asumsi volume penjualan yang memadai, biaya 3HP dapat mencapai sedikitnya \$10 per pasien. Untuk mencapai titik harga yang lebih terjangkau ini, beberapa hal harus terjadi:

1. Pemasok tambahan harus masuk ke pasar. Pengenalan FDC 3HP Macleods dan masuknya produsen generik lain yang diharapkan, telah mengakhiri monopoli panjang Sanofi untuk rifapentine yang terjamin kualitasnya. *Aktivis harus mendukung produsen generik tambahan yang masuk ke pasar dan meminta pertanggungjawaban dari semua pemasok untuk menentukan harga rifapentine yang adil dan terjangkau dengan menuntut satu harga akses global untuk semua negara.*
2. Volume harus meningkat, dan pembeli harus bekerjasama untuk mengumpulkan permintaan dan menegosiasikan harga yang lebih rendah. Pengumpulan pengadaan dengan membeli rifapentine melalui *Global Drug Facility (GDF)* akan membantu mengonsolidasikan permintaan dan menciptakan dinamika pasar yang positif dan dapat diprediksi yang akan mendorong harga untuk turun ketika volume produksi meningkat. *Aktivis harus membangun permintaan masyarakat untuk rifapentine dan mendorong pemerintah untuk mengumpulkan permintaan dengan membeli rifapentine melalui GDF.*

Rifapentine adalah barang publik global. Upaya Sanofi untuk mematenkan formula FDC 3HP untuk orang dewasa dan anak-anak sangat tidak dapat dipertahankan mengingat bahwa **pendana besar publik** mendukung mayoritas besar riset 3HP dan 1HP. Sanofi bukanlah inovator asli di balik rifapentine. Diperdagangkan dari satu perusahaan farmasi ke yang berikutnya selama lima dekade, “rifapentine telah memiliki banyak pemilik pribadi dan sebagian besar dermawan publik.³⁷ Publik memiliki hak untuk mendapatkan keuntungan dari investasi publik dalam sains. Oleh karena itu Sanofi dan produsen lainnya memiliki kewajiban untuk membuat rifapentine dapat diakses bagi semua orang, dengan cara yang menghormati status obat tersebut sebagai barang global yang dikembangkan terutama dengan sumber daya publik. *Aktivis harus menyerukan Sanofi untuk menarik aplikasi hak paten 3HP-nya di semua negara di mana mereka masih menunggu keputusan, dan menyerahkan hak paten mereka di tempat-tempat di mana mereka telah diberikan hak paten.*

TPT harus diintegrasikan dalam sistem perawatan yang berpusat pada orang.

Akses ke pil saja tidaklah cukup untuk mencegah TB. TPT akan lebih kuat dan berkelanjutan apabila diintegrasikan ke dalam sistem penyampaian layanan kesehatan yang komprehensif. Satu pendekatan yang berhasil dari lapangan HIV adalah pemberian layanan yang dibedakan (**differentiated service delivery/DSD**). Dengan menempatkan orang di pusat pemberian layanan, model DSD lebih memudahkan orang untuk menyelesaikan pengobatan dan tetap terlibat dalam perawatan. Untuk ODHIV, TPT dapat dipadukan ke dalam model DSD yang sudah ada.³⁸ Sebagai contoh, Jaringan Nasional Orang yang Hidup dengan HIV di Zimbabwe telah mengambil langkah-langkah untuk menempatkan TPT ke dalam platform DSD seperti kelompok komunitas isi ulang ART, klub dukungan kepatuhan yang dipimpin oleh rekan, dan jaringan pasien ahli.³⁹ Program kesehatan publik perlu untuk kreatif dalam membayangkan seperti apa DSD bagi orang yang HIV-negatif yang memakai TPT. *Aktivis harus bekerja bersama program TB dan HIV untuk merancang metoda yang fleksibel dan dapat disesuaikan dalam menyampaikan TPT yang berpusat pada kebutuhan kesehatan holistik masyarakat.*

Pemberian TPT harus selalu didasarkan pada hak azasi dan penghormatan pada manusia.

Apakah harus menerima TPT (atau tidak) harus selalu menjadi pilihan individu yang dibuat dengan informasi lengkap dan tanpa paksaan. Menurut definisi, orang dengan infeksi TB tidaklah sakit dan oleh karena itu tidak menimbulkan risiko apa pun bagi orang lain. Risiko infeksi TB yang berkembang menjadi penyakit TB jauh lebih tinggi untuk beberapa kelompok, misalnya kelompok ODHIV, anak yang sangat kecil, dan orang yang baru saja terinfeksi. Namun, secara umum, hanya 5-10% orang dengan infeksi TB yang akan mengembangkan penyakit TB aktif pada satu saat dalam hidupnya. Pengobatan selalu membawa beberapa risiko efek samping, jadi memahami risiko/manfaat individu dari penggunaan TPT diperlukan untuk membuat keputusan yang tepat. Pedoman Etika TB WHO secara jelas menyatakan bahwa melakukan TPT tidak boleh diwajibkan.⁴⁰ *Aktivis harus meningkatkan kesadaran mengenai TPT berbasis rifapentine, membagikan pengetahuan tentang cara mencegah TB di masyarakat, dan memastikan usaha pencegahan TB didasarkan pada hak azasi manusia dan menghormati pengambilan keputusan individu.*

PENDANA BESAR PUBLIK dari upaya pengembangan rifapentine termasuk the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, the U.S. National Institutes of Health, the U.S. Agency for International Development, Unitaaid, dan the European & Developing Countries Clinical Trials Partnership.

DIFFERENTIATED SERVICE DELIVERY mengadaptasi layanan HIV terhadap kebutuhan, pilihan dan ekspektasi ODHIV, sementara pada saat yang sama mengurangi beban yang tidak diperlukan pada penyedia layanan. The International AIDS Society telah mengembangkan sumber daya DSD, termasuk untuk TPT, di www.differentiatedservicedelivery.org.

VII. PERTANYAAN DARI KOMUNITAS

Melalui **IMPAACT4TB project** yang didanai Unitaid, Treatment Action Group telah mendukung masyarakat sipil dan organisasi berbasis masyarakat di 12 negara membangun kesadaran dan membangun permintaan untuk 3HP di antara komunitas yang terkena dampak TB dan HIV. Upaya-upaya ini telah memicu banyak dialog masyarakat mengenai TPT. Apakah di Brasil, Kamboja, atau Zimbabwe, anggota masyarakat sering menanyakan pertanyaan serupa. Beberapa pertanyaan yang paling sering ditanyakan dijawab di bawah ini.

Pertanyaan: *Apakah satu kursus pengobatan 3HP cukup untuk memproteksi terhadap TB?*

Jawaban: Ya, satu kursus 3HP memberikan proteksi yang tahan lama terhadap TB. Sebuah uji coba yang dikontrol secara acak yang disebut WHIP3TB membandingkan efektivitas dan keamanan pemberian 3HP satu kali versus pemberian 3HP dua kali (sekali setahun selama dua tahun, suatu pendekatan yang disebut *periodic 3HP*, atau p3HP) di antara ODHIV di Afrika Selatan, Etiopia, dan Mozambik. Keduanya 3H dan p3HP aman, dan peserta yang menggunakan satu kali kursus 3HP tidak lebih mungkin mengembangkan penyakit TB selama dua tahun masa tindak lanjut daripada peserta yang menggunakan 3HP dua kali.⁴¹ Yang penting, semua peserta dalam penelitian WHIP3TB memakai ART. Temuan ini mengindikasikan bahwa 3HP memberikan perlindungan yang tahan lama terhadap TB di antara ODHIV yang memakai ART, bahkan di negara dengan tingkat penularan TB yang tinggi. Tidak perlu mengulang 3HP setiap tahun, pengetahuan yang seharusnya membuatnya lebih mudah dan lebih murah untuk meningkatkan 3HP secara global.

Pertanyaan: *Adakah alasan untuk menerima TPT lebih dari sekali?*

Jawaban: Satu kursus TPT harus menawarkan perlindungan yang memadai terhadap TB bagi kebanyakan orang. Namun, ada beberapa skenario di mana menerima TPT lebih dari sekali barangkali adalah ide yang baik. Pertama, jika seseorang menyelesaikan satu kursus TPT, dan kemudian setelahnya mengalami paparan TB yang baru (sebagai contoh, mungkin seseorang di keluarga mereka jatuh sakit TB) mereka harus mengambil putaran TPT lagi. Secara umum, setiap paparan baru terhadap TB adalah kesempatan untuk mencegah TB dengan melakukan TPT. Yang kedua, beberapa negara telah memutuskan untuk menawarkan 3HP kepada semua ODHIV, bahkan jika seseorang telah melakukan TPT pada satu titik di masa lalu. ODHIV yang telah melakukan IPT dapat mempertimbangkan mengambil regimen TPT jangka pendek seperti 3HP atau 1HP.

Pertanyaan: *Dapatkan seseorang melakukan TPT jika mereka sebelumnya telah diobati untuk penyakit TB aktif, satu tahun atau lebih yang lalu? Bagaimana dengan melakukan TPT segera setelah menyelesaikan pengobatan TB?*

Jawaban: Ya—orang yang pernah diobati karena penyakit TB aktif di masa lalu dapat menerima TPT. **Secondary preventive therapy (terapi pencegahan sekunder)** mungkin sangat bermanfaat untuk kelompok berisiko tinggi mengalami TB berulang, termasuk orang dewasa dan anak-anak dengan HIV. Rekomendasi WHO atas TPT dengan jelas menyatakan orang dewasa dan anak-anak yang hidup dengan HIV yang telah sukses menyelesaikan pengobatan untuk penyakit TB boleh menerima TPT.⁴² Untuk ODHIV, mungkin ada manfaat khusus dari pemberian TPT segera setelah menyelesaikan pengobatan TB. Sebuah tinjauan dari empat penelitian tentang terapi pencegahan sekunder menemukan bahwa pemberian TPT setelah pengobatan TB sangat mengurangi risiko penyakit kambuhan pada ODHIV dibandingkan dengan tanpa pengobatan atau plasebo.⁴³ Tiga dari penelitian ini menggunakan isoniazid (6H) saja dan satu menggunakan isoniazid dan rifampicin (HR)—dalam teori, 3HP memiliki efek perlindungan serupa. Pada praktiknya, tidak banyak program TB dan HIV menyediakan terapi pencegahan sekunder, meskipun ini merupakan sebuah intervensi penting yang dapat diminta masyarakat.

Didanai oleh Unitaid dan dipimpin oleh the Aurum Institute, the **IMPAACT4TB project** sedang mendukung 12 negara di Afrika, Asia, dan Amerika Selatan meningkatkan regimen TPT berbasis rifampicine, terutama 3HP. Pelajari lebih jauh di www.impaact4tb.org.

Dalam **Secondary preventive therapy** (terapi pencegahan sekunder), orang yang berhasil diobati untuk penyakit TB menerima TPT untuk mengurangi risiko penyakit berulang (apakah terinfeksi kembali dengan TB atau pun kambuh dari infeksi sebelumnya).

VIII. MENGATASI PENOLAKAN IMPLEMENTASI TPT

Aktivis akan mendengar banyak alasan untuk tidak menerapkan TPT. Beberapa alasan lazim untuk tidak menggunakan TPT diuraikan di bawah ini, bersama dengan bukti dan argumen yang aktivis dapat gunakan untuk mengatasinya.

Alasan: *Tidak ada tes yang bagus untuk infeksi TB, atau untuk memprediksi siapa yang terinfeksi yang akan berkembang menjadi penyakit TB aktif, jadi kita tidak tahu siapa yang harus diobati dengan TPT.*

Tanggapan: Pedoman WHO tidak mensyaratkan tes infeksi TB sebelum memulai TPT pada ODHIV atau anak berusia kurang dari lima tahun.⁴⁴ Dua kelompok ini berisiko TB yang jauh lebih tinggi, membuat risiko/manfaat menguntungkan TPT, bahkan tanpa tes infeksi. Memang benar tes infeksi TB yang ada saat ini tidak sempurna dan mahal disertai beberapa peringatan penting, yang terbesar adalah tes tersebut tidak secara langsung mengukur infeksi atau risiko perkembangan ke TB aktif (Test saat ini untuk infeksi TB termasuk test kulit tuberculin (TSTs) dan interferon-gamma release assays (IGRAs). Oleh karena itu, tes tidak boleh menjadi penghalang menawarkan TPT kepada ODHIV dan anak kecil. Untuk kelompok lainnya, tes infeksi memiliki dua manfaat: 1) hasil tes bisa membantu individu memutuskan apakah harus menggunakan TPT, dan 2) tes yang positif dapat membantu dokter mengidentifikasi orang yang lebih mungkin mendapat manfaat dari TPT (secara umum, orang dengan tes positif mendapat manfaat lebih dari TPT daripada mereka yang tidak). Penyakit TB aktif harus selalu dikesampingkan sebelum memulai TPT pada semua orang, tanpa memandang status HIV atau pun usia.

Alasan: *Penggunaan TPT mendorong perkembangan TB resistan terhadap obat.*

Tanggapan: Tidak ada bukti bahwa TPT mendorong perkembangan TB yang resistan obat. Sebuah tinjauan dari enam uji coba regimen TPT berbasis rifamycin (misalnya, 3HP, 3HR) tidak menemukan adanya risiko peningkatan secara statistik TB resistan terhadap rifamycin yang signifikan pada orang yang menggunakan regimen ini dibandingkan dengan orang yang menggunakan TPT tanpa rifamycin atau plasebo.⁴⁵ Demikian pula, tinjauan dari 13 penelitian IPT yang diterbitkan sejak 1951 tidak menemukan adanya peningkatan risiko yang signifikan dari TB yang resistan terhadap isoniazid di antara orang yang menerima IPT versus plasebo.⁴⁶ Mayoritas besar TB yang resistan obat muncul dari pengobatan penyakit TB aktif yang tidak memadai.

Daripada menahan TPT karena takut pada TB resistan, program TB harus 1) memastikan semua orang yang memulai TPT pertama-tama diskriminasi terlebih dahulu untuk TB aktif; 2) mempromosikan penyelesaian pengobatan dengan menawarkan opsi TPT yang jangka pendek seperti 3HP; dan 3) mendiagnosa dan mengobati semua orang dengan TB resistan untuk menghentikan penyebarannya.

Alasan: *Program TB kewalahan dengan pengobatan TB aktif. TPT akan mengalihkan perhatian dan sumber daya dari pengobatan TB.*

Tanggapan: Pengobatan versus pencegahan adalah konflik lama, melelahkan dan palsu. Kita harus meninggalkan pola pikir yang mengatakan program TB hanya dapat melakukan satu hal dalam satu waktu. Mentalitas ini memerangkap masyarakat yang terdampak TB dalam ekonomi palsu dari solusi parsial. Menolak intervensi masyarakat seperti TPT yang terbukti mengurangi penderitaan adalah pelanggaran terhadap hak azasi manusia mereka atas kesehatan dan kemajuan ilmu pengetahuan.

Ketika mempertimbangkan intervensi yang berbeda, kita perlu mengadopsi dua pola pikir ini. Program TB harus melakukan lebih dari sekadar mendiagnosa dan mengobati penyakit aktif. Program TB harus secara aktif mengidentifikasi TB di masyarakat (penemuan kasus aktif), melakukan pelacakan kontak setelah mendiagnosa seseorang dengan TB, menawarkan TPT kepada kontak-kontak dengan TB, dan mendukung orang yang menggunakan TPT untuk menyelesaikan pengobatan. Sebuah program TB yang berfokus hanya pada diagnosa dan pengobatan penyakit aktif sedang memenuhi hanya bagian dari hak azasi manusia dan tanggung jawab kesehatan publiknya.

Perlu informasi lebih jauh mengenai rifampentine atau terapi pencegahan TB?

Email ke : communications@treatmentactiongroup.org

REFERENCES

1. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
2. Sterling T, Scott N, Miro J, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
3. Villarino M, Scott N, Weis S, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247–55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
5. Sandul A, Nwana N, Holcombe M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine (3HP) for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1085–93. doi: 10.1093/cid/cix505.
6. Sun H, Huang Y, Huang W, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter randomized controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121–6. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013.
7. Njie G, Bamrah S, Woodrutt R, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):244–52. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
8. Swindells S, et al. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB.
9. Njie G, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection.
10. Zenner D, Beer N, Harris R, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):248–55. doi: 10.7326/M17-0609.
11. See, for example, National TB Controllers Association. NTCA provider guidance: using the isoniazid/rifapentine regimen to treat latent tuberculosis infection. United States: NCTA; 2018 November. <http://www.tbcontrollers.org/resources/3hp>.
12. For more information on rifapentine-associated hypersensitivity, see, Sterling T, Moro R, Borisov A, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis*. 2015;5(61):527–35. doi: 10.1093/cid/civ323.
13. Ibid.
14. Ibid.
15. Mathad J, Savic R, Britto P, et al. Rifapentine pharmacokinetics and safety in pregnant women with and without HIV on 3HP (Abstract 144). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/rifapentine-pharmacokinetics-and-safety-pregnant-women-and-without-hiv-3hp>.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1333–46. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
17. Theron G, Chakhtoura N, Montepiedra G, et al. Adjusted analysis of effect of IPT on adverse pregnancy outcomes in women with HIV (Abstract 727). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
18. World Health Organization. Rapid communication on the forthcoming changes to the programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/tb/publications/2020/rapid-communication-on-forthcoming-changes-to-tpt/en/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11 (cited 2020 March 31). <https://www.cdc.gov/tb/publications/lbti/treatment.htm>.
20. Borisov A, Morris S, Gibril N, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
21. Mngqibisa R, Cohn S, Kendall M, et al. Potential concern for timing of DMPA injection among women treated for HIV and TB (Abstract 78). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019 March 4–7; Seattle, WA. <http://www.croiconference.org/sessions/potential-concern-timing-dmpa-injection-among-women-treated-hiv-and-tb>.
22. Francis J, Denti P, McIlleron H, et al. Antiretroviral and rifampicin cotreatment affects DMPA exposure: dosing implications (Abstract 471). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
23. Ahmed A, Lutchman G, Kwo P. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: do they really matter? *Clin Liv Dis*. 2017;10(5):111–5. doi: 10.1002/cld.668.
24. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(01):S37–42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.
25. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, et al. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2):326–34. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
26. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72–82. doi: 10.1086/594126.
27. Unitaid, The Global Fund, Stop TB Partnership. Rifapentine global price discount [Internet]. 2019 November 1 (cited 2020 March 31). <https://www.impaact4tb.org/communique-rifapentine-global-price-discount/>.
28. IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination. TK April 2020. TK-LINK
29. Ibid.
30. Londeix P, Frick M. Isoniazid/Rifapentine (3HP) access roadmap and patent landscape. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/isoniazid-rifapentine-3hp-access-roadmap-and-patent-landscape/>.
31. Ibid.

32. Treatment Action Group (Press Release). TAG applauds Indian TB activists in opposing patents for critical TB prevention drugs. 2019 December 5. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/treatment-action-group-applauds-indian-tb-activists-in-opposing-patents-for-critical-tb-prevention-drugs/>.
33. Treatment Action Group (Press Release). Sanofi withdraws two patent applications on life-saving tuberculosis prevention drugs in Europe and Indonesia. 2020 January 22. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/sanofi-withdraws-two-patent-applications-on-life-saving-tuberculosis-prevention-drugs-in-europe-and-in-indonesia/>.
34. Badje A, Moh R, Gaillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
35. Chaisson R, Golub J. Preventing tuberculosis in people with HIV— no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9. doi: 10.1016/S2214–109X(17)30390-X.
36. For rifapentine supply estimates, see: Unitaid. Rifapentine global price discount.; and IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination.
37. Frick M. The TB prevention pipeline. New York: Treatment Action Group; 2018. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/pipeline-report/2018-pipeline-report/>.
38. International AIDS Society. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Geneva: International AIDS Society; 2019. <http://www.differentiatedservicedelivery.org>.
39. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/ HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
40. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/ HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
41. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, et al. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial (Abstract 143). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8–11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial>.
42. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications-detail/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>.
43. Bruins W, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161–69. doi: 10.1080/23744235.2016.1262059.
44. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment.
45. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065–71. doi: 10.5588/ijtld.15.0908.
46. Balcells M, Thomas S, Godfrey-Faussett P, Grant A. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51. doi: 10.3201/eid1205.050681.

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