



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Esquema primario para tuberculosis sensible – fase intensiva
<b>Número de casos anuales:</b>	En la solicitud presentada por Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis indica 22765 casos anuales

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	No se ha encontrado Registro Sanitario
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Rifampicina 300mg tableta Isoniazida 100mg tableta Pirazinamida 500mg tableta Etambutol 400mg tableta

### III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud global. En 2012, se estimó que 8,6 millones de personas desarrollaron tuberculosis y 1,3 millones murieron a causa de la enfermedad (incluyendo 320000 muertes entre las personas VIH-positivas). El número de muertes por tuberculosis es inaceptablemente grande porque la mayoría son evitables<sup>1</sup>.

En el informe global de la OMS sobre tuberculosis (2013) se ha estimado 2,9 millones de casos y 410000 muertes en mujeres (250000 VIH-negativas y 160000 VIH-positivas), 530000 casos de TB y 74000 muertes en niños. El número de muertes entre los niños excluye las muertes por tuberculosis en los niños VIH positivos, para los que las estimaciones todavía no están disponibles<sup>2</sup>.

Todos los países se ven afectados por esta enfermedad, pero la mayoría de los casos (85%) son reportados en África (30%) y Asia (55%), la India y china representa el 35% de todos los casos. Son 22 los países con alta carga de enfermedad que representan aproximadamente el 80% de los casos de tuberculosis en el mundo, a quienes se les

<sup>1</sup> WHO. key indicators for the world. who regions and individual countries. Global tuberculosis report 2013

<sup>2</sup> CDC. Tuberculosis. Acceso a la página web setiembre 2014.



han brindado especial atención en el control de la tuberculosis desde aproximadamente el año 2000<sup>3</sup>.

A nivel mundial, el número absoluto de casos está aumentando lentamente, aunque el número per cápita (generalmente se expresa como el número de casos por cada 100000 habitantes) está cayendo alrededor de 1% por año. En los países de bajos y medianos ingresos se ubica como la octava causa de muerte (séptimo para los hombres y el noveno para las mujeres); entre los adultos de 15-59 años, se ubica como la tercera causa de muerte, después del VIH/SIDA y la enfermedad isquémica<sup>4</sup>.

La estimación de la carga de enfermedad causada por la tuberculosis en los países de regiones de América Latina, durante los años de 1990 al 2012, según el informe global de la OMS (2013) se muestra en el siguiente cuadro<sup>5</sup>:

TABLE A4.1 Estimates of the burden of disease caused by TB, 1990–2012

YEAR	POPULATION (MILLIONS)	MORTALITY (EXCLUDING HIV)		PREVALENCE (INCLUDING HIV)		INCIDENCE (INCLUDING HIV)		
		NUMBER (THOUSANDS)	RATE <sup>a</sup>	NUMBER (THOUSANDS)	RATE <sup>a</sup>	NUMBER (THOUSANDS)	RATE <sup>a</sup>	
Bolivia (Plurinational State of)	1990	7	2.7 (0.710–6.0)	40 (10–89)	28 (11–55)	419 (156–810)	17 (11–24)	251 (166–354)
	1995	8	2.5 (1.2–4.4)	33 (15–58)	27 (14–44)	352 (180–580)	16 (14–19)	215 (185–248)
	2000	8	2.4 (1.0–4.3)	28 (12–51)	25 (12–43)	299 (145–506)	16 (13–19)	184 (151–221)
	2005	9	2.3 (0.950–4.1)	24 (10–44)	24 (12–41)	258 (126–436)	15 (12–18)	158 (129–190)
	2010	10	2.2 (0.940–4.0)	22 (9.3–39)	23 (11–39)	227 (113–381)	14 (11–16)	135 (111–161)
	2012	10	2.2 (0.930–4.0)	21 (9.1–38)	23 (11–38)	221 (110–370)	14 (11–16)	131 (108–156)
Brazil	1990	150	10 (7.8–13)	7 (5.2–9.0)	210 (73–420)	140 (49–278)	130 (79–180)	84 (53–121)
	1995	162	8.6 (6.8–11)	5.3 (4.2–6.6)	170 (76–290)	103 (47–180)	120 (94–140)	71 (58–85)
	2000	175	7.7 (6.3–9.2)	4.4 (3.6–5.3)	150 (65–260)	84 (37–149)	110 (86–130)	60 (49–72)
	2005	186	5.8 (5.2–6.5)	3.1 (2.8–3.5)	120 (52–220)	66 (28–119)	95 (80–110)	51 (43–60)
	2010	195	5.4 (5.0–5.8)	2.7 (2.5–3.0)	110 (47–210)	58 (24–106)	91 (75–110)	46 (38–55)
	2012	197	5.1 (4.8–5.4)	2.6 (2.4–2.8)	120 (54–220)	62 (27–112)	95 (78–110)	48 (40–57)
Chile	1990	13	0.76 (0.710–0.820)	5.8 (5.3–6.2)	10 (4.4–18)	76 (34–136)	7.1 (6.2–8.0)	54 (47–61)
	1995	14	0.5 (0.460–0.540)	3.5 (3.2–3.7)	6.4 (2.6–12)	44 (18–82)	4.8 (4.2–5.4)	33 (29–37)
	2000	15	0.3 (0.290–0.310)	1.9 (1.8–2.0)	4.6 (1.9–8.6)	30 (12–55)	3.5 (3.0–3.9)	22 (20–25)
	2005	16	0.24 (0.240–0.240)	1.5 (1.4–1.5)	4 (1.8–7.1)	25 (11–44)	2.9 (2.5–3.3)	18 (15–20)
	2010	17	0.23 (0.220–0.230)	1.3 (1.3–1.4)	3.7 (1.5–6.7)	21 (8.9–39)	2.7 (2.4–3.1)	16 (14–18)
	2012	17	0.22 (0.220–0.230)	1.3 (1.3–1.3)	3.8 (1.6–6.9)	22 (9.5–40)	2.8 (2.5–3.2)	16 (14–18)
Colombia	1990	33	1.7 (1.4–2.0)	5 (4.2–5.9)	28 (10–55)	85 (31–165)	18 (12–25)	54 (36–75)
	1995	37	2 (1.8–2.2)	5.3 (4.8–5.9)	30 (15–51)	83 (41–140)	18 (14–21)	48 (39–58)
	2000	40	1.3 (1.2–1.4)	3.2 (3.0–3.4)	27 (13–46)	68 (33–116)	17 (14–21)	43 (35–52)
	2005	43	1 (1.0–1.0)	2.4 (2.3–2.4)	25 (12–43)	58 (28–100)	17 (14–20)	38 (31–46)
	2010	46	0.9 (0.890–0.910)	1.9 (1.9–2.0)	24 (11–41)	51 (24–87)	16 (13–19)	34 (28–41)
	2012	47	0.84 (0.830–0.850)	1.8 (1.8–1.8)	23 (11–40)	49 (23–85)	16 (13–19)	34 (28–40)
Ecuador	1990	10	2 (1.4–2.6)	19 (14–26)	34 (13–66)	340 (127–655)	18 (11–26)	174 (108–257)
	1995	11	2 (1.4–2.7)	17 (12–24)	27 (14–46)	242 (121–403)	15 (13–19)	136 (111–164)
	2000	13	1.8 (1.3–2.3)	14 (10–19)	23 (12–39)	187 (93–313)	13 (11–16)	107 (87–128)
	2005	14	1.1 (0.910–1.2)	7.7 (6.6–9.0)	20 (10–34)	148 (74–248)	11 (9.4–14)	83 (68–100)
	2010	15	0.69 (0.610–0.790)	4.6 (4.0–5.2)	17 (8.5–28)	113 (57–187)	9.7 (8.0–12)	65 (54–77)
	2012	15	0.53 (0.460–0.610)	3.5 (3.0–4.0)	16 (8.1–27)	106 (53–176)	9.4 (7.8–11)	62 (51–74)
Paraguay	1990	4	0.2 (0.150–0.250)	4.6 (3.5–5.9)	4.2 (2.0–7.0)	98 (48–165)	2.8 (2.6–3.0)	66 (61–72)
	1995	5	0.23 (0.170–0.290)	4.8 (3.6–6.1)	3.7 (1.9–6.2)	78 (39–129)	2.5 (2.3–2.7)	52 (48–56)
	2000	5	0.23 (0.160–0.310)	4.3 (3.1–5.8)	3.8 (1.9–6.4)	72 (36–120)	2.6 (2.4–2.8)	49 (45–53)
	2005	6	0.28 (0.220–0.350)	4.7 (3.7–5.9)	4.1 (2.1–7.0)	70 (35–118)	2.9 (2.7–3.1)	49 (45–53)
	2010	6	0.19 (0.160–0.230)	3 (2.5–3.6)	4.2 (2.0–7.1)	65 (32–110)	3 (2.7–3.2)	46 (42–50)
	2012	7	0.2 (0.160–0.230)	3 (2.5–3.6)	4.2 (2.1–7.1)	64 (32–108)	3 (2.8–3.2)	45 (42–49)
Peru	1990	22	7.5 (2.5–15)	34 (11–70)	120 (42–240)	554 (191–1 100)	69 (43–100)	317 (196–468)
	1995	24	6.2 (3.3–9.9)	26 (14–41)	85 (37–150)	355 (156–634)	58 (47–70)	242 (198–290)
	2000	26	3.7 (2.3–5.4)	14 (8.9–21)	70 (30–130)	268 (116–481)	48 (39–57)	184 (151–221)
	2005	28	2.7 (2.1–3.4)	9.7 (7.4–12)	54 (23–99)	195 (82–357)	39 (33–46)	140 (118–164)
	2010	29	1.8 (1.3–2.3)	6.1 (4.6–7.8)	37 (12–77)	127 (40–263)	31 (27–35)	106 (93–120)
	2012	30	1.7 (1.2–2.1)	5.6 (4.1–7.2)	37 (12–74)	124 (42–248)	30 (26–34)	101 (88–114)
2012	30	1.5 (1.1–2.0)	5.1 (3.8–6.7)	36 (12–73)	121 (41–243)	29 (25–32)	95 (83–108)	

<sup>3</sup> WHO. The global plan to stop TB 2011–2015

<sup>4</sup> WHO. The global plan to stop TB 2011–2015

<sup>5</sup> WHO. Key indicators for the world, who regions and individual countries. Global tuberculosis report 2013



En el informe de la reunión regional de jefes de programas nacionales de control de la tuberculosis – Organización Panamericana de la Salud (2012)<sup>6</sup>, se encontró la siguiente información sobre la Situación de la Tuberculosis en las Américas:

- Aún existe una carga alta de enfermedad y muerte por TB, siendo considerada la segunda causa de muerte por un sólo agente infeccioso, sólo la supera el VIH.
- En el 2010, se estimaron 267 mil casos de tuberculosis y 20 mil fallecidos. 10 países concentraron el 80% de los casos estimados de tuberculosis (todas las formas) y de ellos 3 reportaron el 52% de los casos (Brasil, Perú y Haití).
- La tasa de detección de casos de TB con baciloscopía positiva alcanzó el 80% en el 2010 equivalente a 214 mil casos diagnosticados y 5 países priorizados de alta carga de TB continuaban teniendo tasa por debajo del promedio regional: Bolivia (64%), Haití (62%), República Dominicana (59%), Ecuador (51%) y Guatemala (37%).
- El éxito de tratamiento de la cohorte en el año 2009 alcanzó el 76%, lo que evidencia una disminución con relación a años anteriores. Los resultados de la cohorte se ven afectados por 11% de pacientes no evaluados y 7.5% de abandonos, lo que evidencia problemas para garantizar la adherencia al tratamiento y en la capacidad de contar con la información del 100% de los pacientes que inician un tratamiento.
- La proporción de no evaluados (aquellos pacientes que no tienen condición de egreso al finalizar al tratamiento) fue mayor en Argentina (43%), Brasil (11%), Chile (12%), Ecuador (11%) y Perú (27%).
- En cuanto a los abandonos, los países que reportaron una proporción mayor al promedio regional fueron: Argentina (7%), Brasil (10%), Colombia (9%), Ecuador (8%), Guatemala (9%), Guyana (19%), Haití (8%) y Venezuela (11%).
- La proporción de fallecidos durante el tratamiento alcanzó el 5.1%, por lo que es importante realizar un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento inmediato, éstos pacientes no deberían morir, aun cuando podrían fallecer por co-morbilidades como el VIH.
- La proporción de fracasos terapéuticos alcanzó el 1%, sin embargo cuando se revisa las estimaciones de TB-MDR en base a los estudios realizados, Guatemala 3%, Ecuador 5% y Perú 5.3% reportan en sus cohortes tasas de fracasos de menores de 3%, por lo que es necesario encontrar las causas y revisar la información porque los fracasos podrían estar en el grupo de pacientes que completaron tratamiento (23%) sin confirmación por baciloscopía al término de tratamiento, en el grupo de pacientes a los que se les realiza la PSD al inicio de tratamiento y en los que se modifica el tratamiento pero no se le asigna la condición de egreso como fracaso de acuerdo a las normas de OMS.

En los siguientes cuadros se muestran la información sobre la situación de la tuberculosis en el Perú de acuerdo a la base de datos de la OMS perfil de Tuberculosis por país.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Granado M. informe de la reunión regional de jefes de programas nacionales de control de la tuberculosis. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Programa de Prevención y Control de TB - OPS Washington. San Paulo, Brasil – 07 al 10 de Agosto, 2012

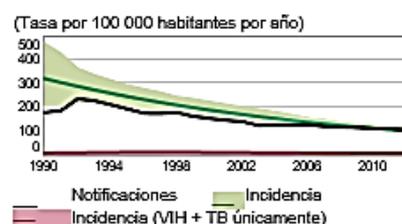
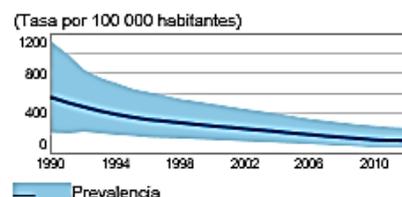
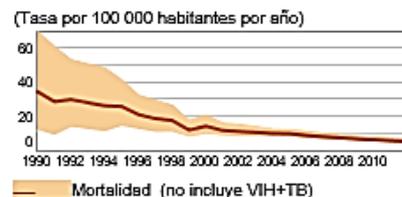
<sup>7</sup> WHO. Tuberculosis country profiles. Fecha de acceso a la página web 08-10-2014



## Perú

### Perfil de tuberculosis

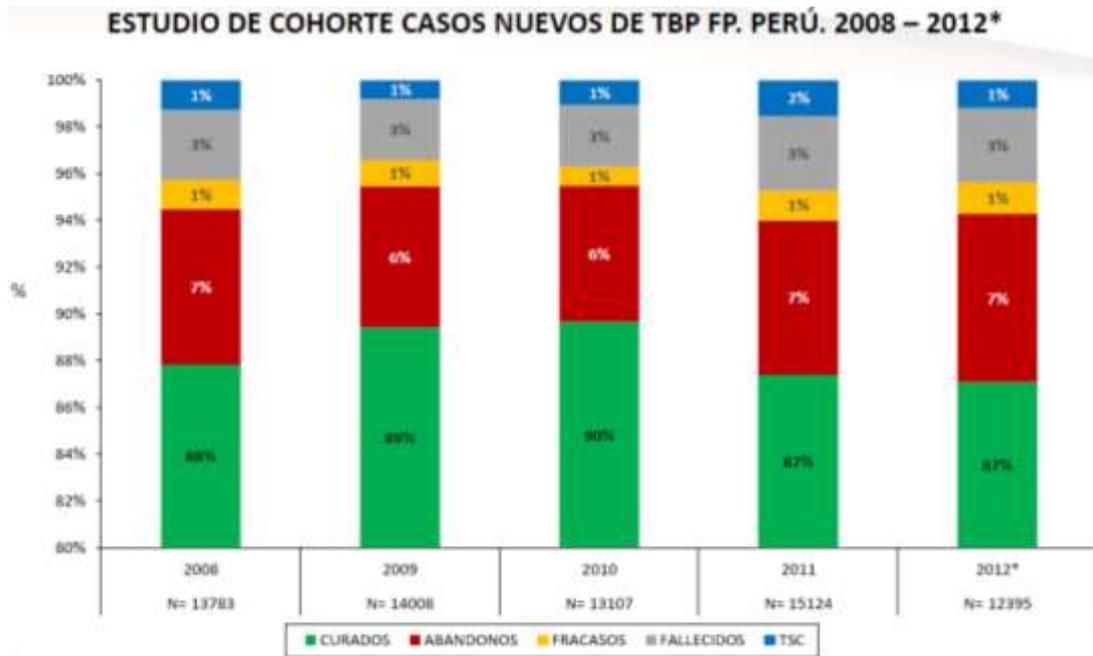
Población 2012		30 millón	
<b>Estimaciones de la carga de TB * 2012</b>			
	Número (miles)	Tasa (por 100 000 habitantes)	
Mortalidad (no incluye VIH+TB)	1.5 (1.1-2)	5.1 (3.8-6.7)	
Mortalidad (VIH + TB únicamente)	0.051 (0.037-0.063)	0.17 (0.12-0.21)	
Prevalencia (incluye VIH+TB)	36 (12-73)	121 (41-243)	
Incidencia (incluye VIH+TB)	29 (25-32)	95 (83-108)	
Incidencia (VIH + TB únicamente)	0.49 (0.43-0.55)	1.6 (1.4-1.8)	
Detección de casos, todas las formas (%)	100 (92-120)		
<b>Notificaciones de casos de TB 2012</b>			
Casos nuevos	(%)	Casos de retratamiento	(%)
Baciloscopia positiva	17 653 (63)	Recaídas	1 735 (47)
Baciloscopia negativa	3 942 (14)	Tratamiento tras fracaso	527 (14)
Baciloscopia desconocida/ no efectuada	614 (2)	Tratamiento tras abandono	608 (17)
Extrapulmonares	5 233 (19)	Otros	810 (22)
Otros	583 (2)		
<b>Total casos nuevos</b>	<b>28 025</b>	<b>Total retratamientos</b>	<b>3 680</b>
Otros ( antecedentes desconocidos)	0		
<b>Total casos nuevos y recaídas</b>	<b>29 760</b>	<b>Total casos notificados</b>	<b>31 705</b>
<b>Proporción H:M</b>			
Casos nuevos	Baciloscopia negativa/ desconocida/ no efectuada	Baciloscopia positiva	Extrapulmonares
Edad < 15			
<b>Laboratorios 2012</b>			
Baciloscopia (por 100 000 habitantes)			
Cultivo (por 5 millones de habitantes)			
Pruebas de sensibilidad a drogas (por 5 millones de habitantes)			
¿Están disponibles las pruebas de sensibilidad a drogas de segunda línea? Sí, dentro del país			
<b>Tasa de éxito de tratamiento 2011 (%)</b>			
Casos nuevos baciloscopia positiva y/o cultivo positivo	74	¿Se utiliza rifampicina para pacientes nuevos durante todo el tratamiento? Sí	
Casos nuevos baciloscopia negativa/extrapulmonar			
Retratamiento			



De acuerdo a los datos de la Estrategia Sanitaria Nacional para el control de la tuberculosis (ESNPCT 2014)<sup>8</sup> la situación de la TB en el Perú es la siguiente:

- La tasa de incidencia es 90.3 por 100000 habitantes (2013)
- La tasa de mortalidad es de 3.8 por 100000 habitantes (2013)
- La mayor tasa de incidencia se presenta en la región Callao con 204.6 por 100000 habitantes (2013) y la menor tasa en Cajamarca 14.5 por 100000 habitantes (2013)
- El número de casos de TB en todas sus formas es de 31052, de estos casos:
  - El mayor porcentaje corresponde a los jóvenes de 18 años, adultos y adultos mayores (87.3%);
  - Por condición de ingreso los casos nuevos corresponden al 89%, las recaídas al 7%, los abandonos recuperados 3% y los fracasos al 1%.
  - El porcentaje de abandono en los años del 2008-2012 se muestran en la siguiente tabla:

<sup>8</sup> Alarcón A. Situación de la Tuberculosis en el Perú y política nacional para su control. Reunión Técnica "Evaluación y a Análisis de Indicadores Epidemiológicos y Operacionales Año 2013 en Relación al Presupuesto por Resultados" Arequipa 18 al 20 de Junio del 2014. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis. Dirección General de Salud de las Personas



#### IV. Tratamiento

La tuberculosis, en la mayoría de los casos, es una enfermedad curable. Usando combinaciones de fármacos de primera línea introducidos durante los años 1950 y 1980 para el tratamiento de las personas con tuberculosis sensible a los medicamentos, alrededor del 90% pueden curarse en seis meses<sup>9</sup>.

La principal y más importante intervención en el control de la tuberculosis (TB) en la comunidad es el logro de altas tasas de curación. Para conseguir este objetivo son necesarias e igualmente importantes dos medidas: 1) regímenes de tratamiento estandarizados de corta duración, que son muy eficaces, sobre todo si se utiliza en todos ellos rifampicina (RMP); y 2) garantizar que todos los pacientes completen el tratamiento correctamente<sup>10</sup>.

La adherencia es un factor crítico para determinar el éxito del tratamiento de la tuberculosis. El logro de la adherencia no es una tarea fácil, ya sea para el paciente o el proveedor. Regímenes de fármacos antituberculosos, constan de múltiples fármacos administrados por un mínimo de seis meses. Comúnmente, los tratamientos de este tipo son incompatibles con el entorno cultural, sistema de creencias, y las circunstancias en la vida del paciente. En consecuencia, no es sorprendente que, sin el apoyo de un tratamiento adecuado, una proporción significativa de los pacientes con tuberculosis suspendan el tratamiento antes de la duración prevista o son erráticos en el consumo de los medicamentos. Sin embargo, el fracaso para completar el tratamiento para la tuberculosis lleva a la infectividad prolongada, pobres resultados, y resistencia a los medicamentos. La adherencia es un fenómeno multidimensional determinado por la interacción de los cinco conjuntos de factores (dimensiones), como se ilustra en la siguiente Figura y Cuadro<sup>11</sup>:

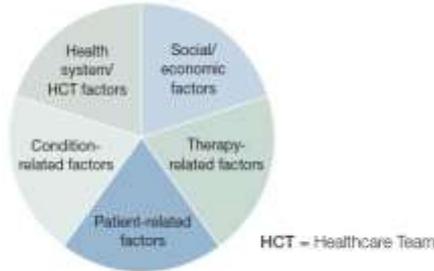
<sup>9</sup> WHO. The global plan to stop TB 2011–2015

<sup>10</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433–439. 2011.

<sup>11</sup> Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.

Factors affecting adherence

The five dimensions of adherence



Source: WHO, 2003

TUBERCULOSIS	FACTORS AFFECTING ADHERENCE	INTERVENTIONS TO IMPROVE ADHERENCE
Social/economic factors	(-) Lack of effective social support networks and unstable living circumstances; culture and lay beliefs about illness and treatment; stigma; ethnicity, gender, and age; high cost of medication; high cost of transport; criminal justice involvement; involvement in drug dealing	Assessment of social needs, social support, housing, food tokens, and legal measures; providing transport to treatment settings; peer assistance; mobilization of community-based organizations; optimizing the cooperation between services; education of the community and providers to reduce stigma; family and community support
Health system/healthcare team factors	(-) Poorly developed health services; inadequate relationship between healthcare provider and patient; healthcare providers who are untrained, overworked, inadequately supervised or unsupervised in their tasks; inability to predict potentially nonadherent patients (+) Good relationships between patient and physician; availability of expertise; links with patient support systems; flexibility in the hours of operation	Uninterrupted, ready availability of information; training and management processes that aim to improve the way providers care for patients with tuberculosis; support for local patient organizations/groups; management of disease and treatment in conjunction with the patients; multidisciplinary care; intensive staff supervision; training in adherence monitoring; use of DOT
Condition-related factors	(-) Asymptomatic patients; drug use; altered mental states caused by substance abuse; depression and psychological stress (+) Knowledge about TB Education on use of medications; provision of information about tuberculosis and the need to attend for treatment	Education on use of medications; provision of information about tuberculosis and the need to attend for treatment
Therapy-related factors	(-) Complex treatment regimen; adverse effects of treatment; toxicity	Education on use of medications and adverse effects of medications; adherence education; use of fixed-dose combination preparations; tailor treatment support to needs of patients at risk of nonadherence; agreements (written or verbal) to return for an appointment or course of treatment; continuous monitoring and reassessment
Patient-related factors	(-) Forgetfulness; drug abuse; depression; psychological stress; isolation due to stigma (+) Belief in the efficacy of treatment; motivation	Therapeutic relationship; mutual goal-setting; memory aids and reminders; incentives and/or reinforcements; reminder letters, telephone reminders or home visits for patients who default

DOT = directly observed therapy; TB = tuberculosis;  
 (+) = factors having a positive effect on adherence; (-) = factors having a negative effect on adherence  
 Source: Modified from WHO, 2003<sup>12</sup>

El mayor desafío para todos los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT) es asegurar la adherencia al tratamiento. La falta de adherencia no sólo reduce las tasas de curación, sino que también permite el desarrollo natural de bacilos mutantes resistentes<sup>12</sup>.

Para garantizar y facilitar la administración correcta de medicamentos durante los 6-8 meses de tratamiento antituberculoso se han adoptados varias estrategias de éstas, el tratamiento directamente observado (DOTS) es uno de los más eficaces. Otra intervención ampliamente recomendada es el uso de combinaciones a dosis fija (CDF) de fármacos anti-tuberculosis que pueden ser de dos fármacos (2FDCs), generalmente rifampicina (RMP) + isoniazida (INH); de tres fármacos (3FDCs), RMP + INH + pirazinamida (PZA); o de cuatro fármacos (4FDCs), RMP + INH + PZA + etambutol (EMB)<sup>13</sup>.

<sup>12</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis 15(4):433-439. 2011.

<sup>13</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis 15(4):433-439. 2011.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de medicamentos en combinaciones a dosis fija (CDF) conteniendo rifampicina y otros fármacos para facilitar el tratamiento, la adherencia y reducir el riesgo de resistencia<sup>14</sup>.

Debido a las ventajas de las CDF sobre las formulaciones de fármacos individuales se ha realizado grandes esfuerzos para promoverlos en la terapia de la tuberculosis. Sin embargo, estas presentaciones se enfrentan a dos grandes problemas de calidad: escasa biodisponibilidad de rifampicina y la inestabilidad de las CDF<sup>15</sup>.

La rifampicina es un componente importante de la terapia anti-TB que se usa para el tratamiento de todas las categorías de pacientes, tanto en las fases intensivas y de continuación. En los estudios clínicos se ha observado que la actividad bactericida de rifampicina es dosis dependiente, por ello niveles subterapéuticos en sangre puede resultar en reducida eficacia o mayores niveles pueden dar lugar a un incremento de la toxicidad<sup>16</sup>. El uso de tabletas CDF con escasa biodisponibilidad de rifampicina podría conducir al fracaso del tratamiento y a la farmacorresistencia<sup>17</sup>.

Los factores que influyen en la inestabilidad de las CDF incluyen cambios en la concentración de los fármacos, aumento en los niveles de los productos de degradación, alteración en el perfil de disolución, aumento en la humedad, etc. Estudios realizados han mostrado que los problemas de estabilidad son más agudos en las CDF de tres o cuatro fármacos que contienen rifampicina e isoniazida, en comparación con formulaciones que contienen sólo estos dos fármacos<sup>18</sup>.

Bajo la premisa que las CDF de medicamentos antituberculosos evitaban la resistencia a estos medicamentos, los estudios realizados para determinar la eficacia y seguridad de estas formulaciones en comparación a los fármacos administrados por separado durante las décadas de los 80 y 90, solo trataron de demostrar la eficacia similar. Sin embargo, desde estas décadas la calidad de las CDF fue un motivo de preocupación, ya que en el mercado mundial se encontraron CDF de baja calidad y RMP de pobre biodisponibilidad<sup>19</sup>, por tal motivo la OMS y la IUATLD emitieron una declaración conjunta en 1994 que aconseja que sólo tabletas de RMP de buena biodisponibilidad comprobada y fármacos CDF de buena calidad se deben utilizar en el tratamiento de la tuberculosis<sup>20</sup>.

### Consumo Global de las CDF<sup>21</sup>

A pesar de las recomendaciones internacionales de hace décadas, el uso de medicamentos antituberculosos en combinaciones a dosis fijas (CDF) aún sigue siendo bajo el uso a nivel mundial. Se cree que los CDF son herramientas importantes en el control de la tuberculosis y en la prevención de resistencias. Sin embargo, las evidencias al respecto son limitadas.

<sup>14</sup> Wang H, Wang R, O'Gorman, Crownover P. Bioequivalencia of fixed-dose combination Myrin-P Forte and reference drugs in loose combination. *Int J Tuber Lung Dis* 17(12): 1596-1601-2013

<sup>15</sup> Saranjit Singh, Hemant Bhutani and T.T. Mariappan. Quality problems of anti-tuberculosis fixed-dose combinations (fdcs): a way forward. *Indian J Tuberc* 2006; 53:201-205

<sup>16</sup> Wang H, Wang R, O'Gorman, Crownover P. Bioequivalencia of fixed-dose combination Myrin-P Forte and reference drugs in loose combination. *Int J Tuber Lung Dis* 17(12): 1596-1601-2013

<sup>17</sup> Xu J<sup>1</sup>, Jin H, Zhu H, Zheng M, Wang B, Liu C, Chen M, Zhou L, Zhao W, Fu L, Lu Y. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide in a 4-drug fixed-dose combination compared with the separate formulations in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*. 2013 Feb;35(2):161-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.003.

<sup>18</sup> Saranjit Singh, Hemant Bhutani and T.T. Mariappan. Quality problems of anti-tuberculosis fixed-dose combinations (fdcs): a way forward. *Indian J Tuberc* 2006; 53:201-205

<sup>19</sup> Monedero I, J. A. Caminero Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433-439. 2011.

<sup>20</sup> Panchagnula R<sup>1</sup>, Agrawal S, Ashokraj Y, Varma M, Sateesh K, Bhardwaj V, Bedi S, Gulati I, Parmar J, Kaul CL, Blomberg B, Fourie B, Roscigno G, Wire R, Laing R, Evans P, Moore T Methods Find Exp Clin Pharmacol. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. 2004 Nov;26(9):703-21.

<sup>21</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433-439. 2011.



De acuerdo con el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF), en 2007 las CDF estaban siendo utilizadas por sólo la mitad de los 136 países que comunicaron sobre TB a OMS. Por otra parte, a nivel mundial sólo el 15% de los nuevos casos estaban siendo tratados con CDF.

El tratamiento con CDF fue poco frecuente, no sólo en los países en desarrollo sino también en los Estados Unidos. El uso poco frecuente de las CDF en el sector privado se considera una causa importante y preocupante de la resistencia a los medicamentos.

Hay un gran número de posibles razones para esta baja utilización entre ellas la supuesta inferioridad del tratamiento y la necesidad de fármacos por separado en caso de toxicidad durante el uso de CDF puede tener desalentados PNT. Por lo menos el 2% de los adultos experimentan reacciones adversas, lo que requiere la interrupción del tratamiento y la posterior reintroducción del tratamiento usando medicamentos por separados. Los PNT, por tanto, siempre conservan un cierto suministro de medicamentos individuales para este número limitado pero constante de los casos.

Un régimen de tratamiento completo basado en las CDF para los pacientes con tuberculosis susceptibles comprado a través del GDF cuesta alrededor de US \$ 22.40. Según los datos del 2000, el coste de las CDF fue de aproximadamente 50% menos que para los medicamentos individuales. Como esto parece todavía ser cierto, el uso de combinaciones de dosis fijas podría aumentar el acceso al tratamiento de la tuberculosis de calidad, incluso para los programas más pobres.

### Precalificación de medicamentos antituberculosos de la WHO<sup>22</sup>

El siguiente listado muestra las CDF precalificadas por la OMS:

WHO prequalified products only: All | Diarrhoea | HIV/AIDS | Influenza | Malaria | Neglected Tropical Diseases | Reproductive Health | Tuberculosis Count: 73 | [Download as PDF](#) | [Download as Excel](#)

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference no.	Date of PQ	Status
TB	Ethambutol	Tablets 400mg	Cadila Pharmaceuticals Ltd	Dholka, Ahmedabad, India	HDPE bottle 1000; PVC/Alu blister 10x10; PVC/PVdC/Alu blister 24x28	TB008	13-Nov-2003	
TB	Ethambutol	Tablets 400mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Blister 10, 28; HDPE bottle 1000	TB134	23-Mar-2007	
TB	Ethambutol + Isoniazid	Tablets 400mg + 150mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Blister 10, 28; HDPE bottle 1000	TB157	23-Mar-2007	
TB	Ethambutol + Isoniazid + Pyrazinamide + Rifampicin	Tablets 275mg + 75mg + 400mg + 150mg	Wyeth Pakistan Ltd	Karachi, Pakistan	Blister 80	TB024	13-Nov-2003	Suspended
TB	Ethambutol + Isoniazid + Pyrazinamide + Rifampicin	Tablets 275mg + 75mg + 400mg + 150mg	Lupin Ltd	Aurangabad, India; Bari Brahmana, Jammu (J & K), India	PVC/PVdC/Alu Blister 15x6, 24x28; HDPE bottle 1000	TB070	13-Nov-2003	
TB	Ethambutol + Isoniazid + Pyrazinamide + Rifampicin	Tablets 275mg + 75mg + 400mg + 150mg	Sandoz Pty Ltd	Strides Arcolab, Bangalore, India; Sandoz Pty Ltd, Kalwe, Navi Mumbai, Thane, India	PVC/PE/PVdC/Alu blister 30, 60, 120, 240, 672, 1000; Polypropylene containers 500, 1000; HDPE bottle 500	TB090 (a)	14-Sep-2004	

<sup>22</sup> WHO List of Prequalified Medicinal Products. <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

La iniciativa Servicio Farmacéutico Mundial (GDF)<sup>23</sup>, creada en el año 2001 como una de las estrategias para la contención de la tuberculosis, es una opción para los países y programas proveedores de atención de salud que permite ofrecer productos de calidad garantizados de acuerdo con las últimas directrices de tratamiento de la OMS para la tuberculosis.



### Referencias en Guías de Práctica Clínicas

La Norma Técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis<sup>24</sup> establece lo siguiente:

- Los pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA que debe iniciar tratamiento deben cumplir con la siguiente definición:
  - Paciente con TB pulmonar frotis positivo o negativo.
  - Pacientes con TB extrapulmonar, excepto compromiso miliar, SNC osteoarticular.
  - Pacientes nuevos o antes tratados (recaídas y abandonos recuperados).
- El esquema de primera fase consiste en la administración por vía oral de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida (Z) diario durante 2 meses que equivalen a 50 dosis.

**Primera Fase: 2 meses (HREZ) diario (50 dosis)**

- Se menciona dos esquemas de tratamiento de acuerdo a la edad
  - Para adultos y niños mayores de 15 años
  - Para niños menores de 15 años

Dosis de medicamentos antituberculosis de primera línea para personas de 15 años o más

Medicamentos	Primera Fase Diaria	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima diaria
Isoniazida (H)	5 (4-6)	300 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida(Z)	25 (20-30)	2000 mg
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg

Rango de dosis de medicamentos entre paréntesis. la dosis máxima no debe exceder lo dispuesto en la Tabla antes señalada.

<sup>23</sup> Stop TB Partnership. Global Drug Facility. <http://www.stoptb.org/gdf/>

<sup>24</sup> Resolución Ministerial N° 715-2013. NTS N°101-1 MINSA/DGSP V.01. Norma Técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Ministerio de Salud. 2013



- Con respecto a las CDF la norma técnica menciona que cuando exista disponibilidad de las CDF estas se podrán utilizar en la medida que favorezca la adherencia al tratamiento antituberculoso. En el caso de los niños con menos de 30 kilos de peso recibirán su tratamiento con medicamentos de primera línea en presentaciones separadas. Las presentaciones separadas también se usarán en esquemas modificados por reacciones adversas a medicamentos (RAM), esquemas para TB resistente y otras situaciones especiales. Las dosificaciones de las Combinaciones a Dosis Fija se muestran a continuación:

#### POSOLÓGIA DE DOSIS FIJAS COMBINADAS (DFC)

Fase y presentación de tabletas en dosis fijas combinadas (DFC)	Número de tabletas en DFC por día según peso del paciente			
	30 - 37 Kg	38 - 54 Kg	55 - 70 Kg	> 70 Kg
<b>PRIMERA FASE (diaria)</b> Rifampicina (150 mg) Isoniacida (75 mg) Pirazinamida (400 mg) Etambutol (275 mg)	02	03	04	05

La Guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la tuberculosis<sup>25</sup> 2010 establece las siguientes dosificaciones para los fármacos de primera línea:

Table 3.1 RECOMMENDED DOSES OF FIRST-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS FOR ADULTS

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Ethambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomycin <sup>a</sup>	15 (12-18)		15 (12-18)	1000

<sup>a</sup> Patients aged over 60 years may not be able to tolerate more than 500-750 mg daily, so some guidelines recommend reduction of the dose to 10 mg/kg per day in patients in this age group (2). Patients weighing less than 50 kg may not tolerate doses above 500-750 mg daily (WHO Model Formulary 2008, [www.who.int/selection\\_medicines/list/en/](http://www.who.int/selection_medicines/list/en/)).

Asimismo, la OMS para las combinaciones de dosis fijas (CDF) de medicamentos antituberculosos establece lo siguiente:

- Recomienda su uso, bajo el supuesto que evita resistencia a los medicamentos;
- Los pacientes no pueden ser selectivos en la elección de medicamentos;
- Es probable que los errores de prescripción sean menos frecuentes debido a las recomendaciones de dosificación son más directas, y el ajuste de la dosis en función del peso del paciente es más fácil;
- El número de comprimidos a ingerir es más pequeño y por lo tanto puede favorecer la adherencia del paciente;
- Aunque existe evidencia ecológica de los beneficios de CDF en relación con la resistencia a fármacos en los primeros estudios de los programas DOTS, hay pruebas directas limitadas de una mejor adherencia con CDF. Un ensayo

<sup>25</sup> Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th edition. WHO/HTM/TB/2009.420. [http://www.who.int/tb/publications/tb\\_treatmentguidelines/en/](http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/)



multicéntrico encontró que las CDF tienen una eficacia equivalente a las tabletas individuales y son más aceptables por los pacientes. Sin embargo, la evaluación de la curación y las recaídas se basó en la baciloscopia y no en los cultivos.

- Un ensayo multicéntrico (Estudio C) evaluó la eficacia, aceptabilidad y toxicidad de una CDF de cuatro fármacos en comparación con las tabletas administradas por separado en la fase intensiva.
- El aseguramiento de la calidad es esencial para garantizar una adecuada biodisponibilidad de los fármacos componentes de las CDFs;
- Utilizar las CDF no obvia la necesidad de la administración de los medicamentos en forma separada para los pacientes que desarrollan toxicidad o intolerancia o para aquellos con contraindicaciones a los componentes específicos.

La Guía para el diagnóstico, tratamiento de la tuberculosis y las medidas para su prevención y control del Royal College of Physicians de Londres<sup>26</sup> establece lo siguiente:

El cumplimiento con el tratamiento farmacológico es un determinante importante del resultado de tratamiento. Como ayuda a la adherencia, las tabletas de combinación de tres fármacos (rifampicina, isoniazida y pirazinamida) están disponibles para su uso en la fase inicial de dos meses de tratamiento, y de dos fármacos (rifampicina e isoniacida) en la fase de continuación de cuatro meses de tratamiento. Las dosis de las tabletas de combinación sin embargo son los establecidos para un horario de dosis diario. La otra ventaja potencial de las tabletas de combinación es que impiden que la terapia farmacológica por separado accidental o inadvertido, puede llevar a la resistencia a los medicamentos adquiridos en pocas semanas en la enfermedad activa, sin embargo es necesario tener cuidado en la prescripción y dispensación de medicamentos para la TB en el Reino Unido, debido a las similitudes en los nombres entre varios de los medicamentos.

La Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico tratamiento y prevención de tuberculosis<sup>27</sup> (España) indica que la eficacia global de las combinaciones de fármacos a dosis fijas no es diferente a la de los fármacos administrados por separado (en base de estudios de baja calidad) y entre sus recomendaciones establece que los adultos deben ser tratados con CDF para reducir el desarrollo de resistencia a los medicamentos y el número de medicamentos que se toman todos los días (Fuerza de recomendación débil).

Las combinaciones de medicamentos a dosis fija aprobados en España se muestran en el siguiente cuadro:

Table 7: Fixed-dose combinations approved in Spain

Dosage form	Drug	Rifampicin	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol
RIFINAH (60 or 500 tablets)		300 mg	150 mg		
RIMACTAZID (60 tablets)		300/150 mg	150/75 mg		
TISOBRIF/Vitamin B12 (30 sachets)		600 mg	300 mg		
RIFATER (100 or 500 tablets)		120 mg	50 mg	300 mg	
RIMICURE (60 tablets)		150 mg	75 mg	400 mg	
RIMSTAR (60 tablets)		150 mg	75 mg	400 mg	275 mg

<sup>26</sup> Guía Royal College of Physicians of London. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2006.

<sup>27</sup> Ministry of Science and Innovation Spain. Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis. Clinical practice guidelines in the spanish national. 2010



Las Guías de países latinoamericanos como Argentina, Colombia y Brasil recomiendan el uso de los medicamentos antituberculosos en CDF.

PAIS	COMBINACION A DOSIS FIJA	RECOMENDACIÓN
Argentina <sup>28</sup> Programa Nacional de Control de la Tuberculosis Normas Técnicas 2013 Ministerio de Salud	SI	Formas combinadas en uso: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazida/rifampicina (HR) Cada tableta contiene 150mg de H y 300mg de R.</li> <li>• Isoniazida/rifampicina/pirazinamida (HRZ) Cada tableta contiene 75mg de H, 150mg de R y 400mg de Z.</li> <li>• Isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol (HRZE) Cada tableta contiene 75mg de H, 150mg de R, 400mg de Z, 275mg de E.</li> </ul>
Colombia <sup>29</sup> Fundación Neumológica Colombiana Guía de Práctica clínica: Asma 2010	SI	Combinaciones. El Programa Nacional de Control de Tuberculosis cuenta con diferentes combinaciones de H, R, E y Z, para niños y adultos. El propósito del uso de combinaciones es mejorar la adherencia de los pacientes al reducir el número de tabletas que deben tomar. La biodisponibilidad apropiada de los diferentes medicamentos ha sido confirmada pero es fundamental el control de calidad permanente.

Brasil<sup>30</sup>

Quadro 6 - Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula 300/200 ou 150/100	20 a 35kg	1 comprimido ou cápsula 300/200mg	4
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula 300/200mg + 1 comprimido ou cápsulas 150/100mg	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas 300/200mg	

Obs.: O esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes e está recomendado o uso de Piridoxina (50mg/dia) durante a gestação pela toxicidade neurológica (devido à isoniazida) no recém-nascido.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia

Se ha realizado una búsqueda de información científica sobre la eficacia comparativa entre los medicamentos antituberculosos administrados en tabletas en CDF y las tabletas conteniendo los fármacos por separado. Se consultaron las bases de datos de Uptodate, Tripdatabase, Micromedex, Pubmed hasta el 23-09-14 y se encontró la siguiente información:

<sup>28</sup> Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas 2013. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Argentina. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000278cnt-normas-tecnicas-2013-tuberculosis.pdf>

<sup>29</sup> Fundación Neumológica Colombiana. Guías de Práctica Clínica. Asma. 2010. <http://www.neumologica.org/Archivos/ADULTOS/TUBERCULOSIS%20GPC.pdf>

<sup>30</sup> Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. [http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia\\_epidemiologica/publicacoes/arquivo/2012/10/04/Manual\\_TB\\_19072011\\_final\\_web\[1\].pdf](http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/publicacoes/arquivo/2012/10/04/Manual_TB_19072011_final_web[1].pdf)



1. Una Revisión Sistemática de Albanna AS. et al<sup>31</sup>, (2013) que evaluó la efectividad del tratamiento de la tuberculosis activa con medicamentos en CDF en comparación con las formulaciones por separado. Las medidas principales de resultados fueron: fracaso del tratamiento o recidiva de la enfermedad confirmada bacteriológicamente y la resistencia a los medicamentos.

Las variables secundarias fueron: conversión bacteriana después de dos meses de tratamiento, efectos adversos, adherencia y satisfacción con el tratamiento.

Se realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes en cuatro bases de datos electrónicas. Se seleccionaron los estudios con resultados que compararon directamente fármacos en CDF con las formulaciones de fármacos por separado.

Los resultados fueron los siguientes:

- Se identificaron 2450 estudios de los que se incluyeron en la revisión 15 ensayos controlados randomizados que compraron directamente las CDF con las formulaciones por separado y otros cuatro estudios de cohorte relevantes.
- En los 15 ensayos no hubo diferencias en la resistencia a los medicamentos, en la conversión bacteriana después de dos meses de tratamiento, o en las reacciones adversas relacionados con los medicamentos entre los fármacos de CDF y las formulaciones de fármacos separadas.
- Se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de fracaso o recaída con CDF (RR; 1.28 [IC 95%: 0.99 a 1.7]).
- De los 5 estudios que evaluaron la adherencia del paciente ninguno favoreció a las CDF.
- Los resultados estimados de la adherencia y las respuestas de la satisfacción del tratamiento no se agruparon debido a la inconsistencia y la heterogeneidad significativa de los resultados de los ECA incluidos (I<sup>2</sup>; 67% y 98% respectivamente).

Los investigadores afirmaron que las formulaciones de medicamentos en CDF simplifican la terapia de la tuberculosis, sin embargo la evidencia actual no indican que estas formulaciones mejoran los resultados del tratamiento entre los pacientes con tuberculosis activa.

En los siguientes cuadros y tablas se muestran los estudios seleccionados y los resultados obtenidos en la revisión sistemática:

Table 1. Summary of the comparative RCTs.

Author	Public. year	Study place	Age (Mean)	Male (%)	Treat. regimen	FDC formulation	DOT	Allocation sequence <sup>a</sup>	Allocation concealment	Follow-up completion <sup>b</sup>	Non-selective outcomes <sup>c</sup>	Free of bias <sup>d</sup>
RCTAI [22]	1989	India	29 <sup>e</sup>	70	HRZ	Rifater/Rifinah	No	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes
Cowie et al [23]	1990	South Africa	38	100	HRZ±S	Rifater	Yes	No <sup>f</sup>	Yes	Yes	Yes	No <sup>g</sup>
HKCS/BMRC [24,25]	1991	China	35 <sup>e</sup>	66	HRZ±S	Rifater	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes
Glatthaar et al [26]	1991	South Africa	NS	NS	HRZE	Rifater	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear
Macnab et al [27]	1994	South Africa	NS	NS	HRZE	Rifater	Yes	No <sup>f</sup>	Unclear	No <sup>h</sup>	Yes	Unclear
Chaulet et al [28-30]	1995	Algeria	28 <sup>e</sup>	75	HRZ <sup>i</sup>	NS	No <sup>f</sup>	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes
Zhang et al [31]	1996	China	41 <sup>e</sup>	65	HRZ	Rifater/Rifinah	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes
Zhu et al [32]	1998	China	37 <sup>e</sup>	70	HRZ	Rifater/Rifinah	NS	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes
Teo [33,34]	1999	Singapore	39 <sup>e</sup>	66	HRZ±S	Rifater	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes
Su et al [35]	2002	Taiwan	NS	89	HRZ	Rifater/Rifinah	No	Unclear	Unclear	No <sup>h</sup>	Yes	Unclear
Munteanu et al [36]	2004	Romania	37 <sup>e</sup>	63	HRZE	NS	Yes <sup>k</sup>	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes
Xu et al [37]	2004	China	49	76	HRZE	NS	NS	No <sup>f</sup>	Unclear	Yes	Yes	Unclear
Suryanto et al [15,38]	2008	Indonesia	37	57	HRZE	Svizzera	No	Yes	No <sup>f</sup>	Yes	Yes	Unclear
Bartacki et al [17]	2009	5 countries <sup>m</sup>	37	69	HRZE	Rimstar/Rimactazid	NS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
SCTG [16]	2011	9 countries <sup>n</sup>	34	67	HRZE <sup>i</sup>	Svizzera	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Abbreviations: FDC, fixed dose combination; DOT, direct observed therapy; RCTAI, Research Committee of the Tuberculosis Association of India; RCT, randomized controlled trial; H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide; S, streptomycin; E, ethambutol; HKCS, Hong Kong Chest Service; BMRC, British Medical Research Council; NS, not specified; SCTG, Study C Trial Group; NA, not applicable.

Notes: <sup>a</sup>Proper sequence of allocation; <sup>b</sup>Complete follow up for at least 75% of subjects, and assessment of the reasons for incomplete follow up; <sup>c</sup>free of selective outcome (i.e. reporting all expected or pre-specified outcomes); <sup>d</sup>equivalent subject characteristics and management between comparison groups, and the sample population has no specific risks that could influence their treatment outcomes; <sup>e</sup>the mean was estimated from a stratified age distribution; <sup>f</sup>allocation based on even vs. odd generated numbers; <sup>g</sup>streptomycin was added to the treatment of only one of the two groups; <sup>h</sup>less than 75% of subjects completed the follow up; <sup>i</sup>during continuation phase, FDC was given to both groups; <sup>j</sup>treatments were under direct supervision only during the first 3 weeks of therapy; <sup>k</sup>DOT was given only during the initial phase of treatment; <sup>l</sup>the subjects were alternatively allocated to each study group; <sup>m</sup>Egypt, India, Pakistan, Philippine, and Thailand; <sup>n</sup>Algeria, Colombia, Guinea, Vietnam, Nepal, Peru, Mozambique, Tanzania, and Bolivia.

<sup>31</sup> Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2013; 42(3): 721-732

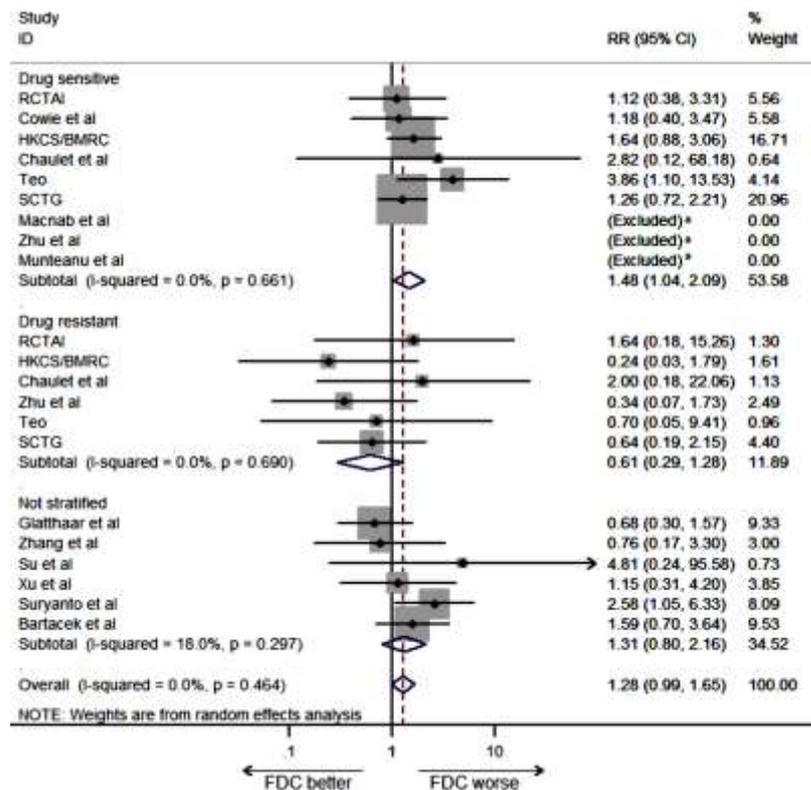


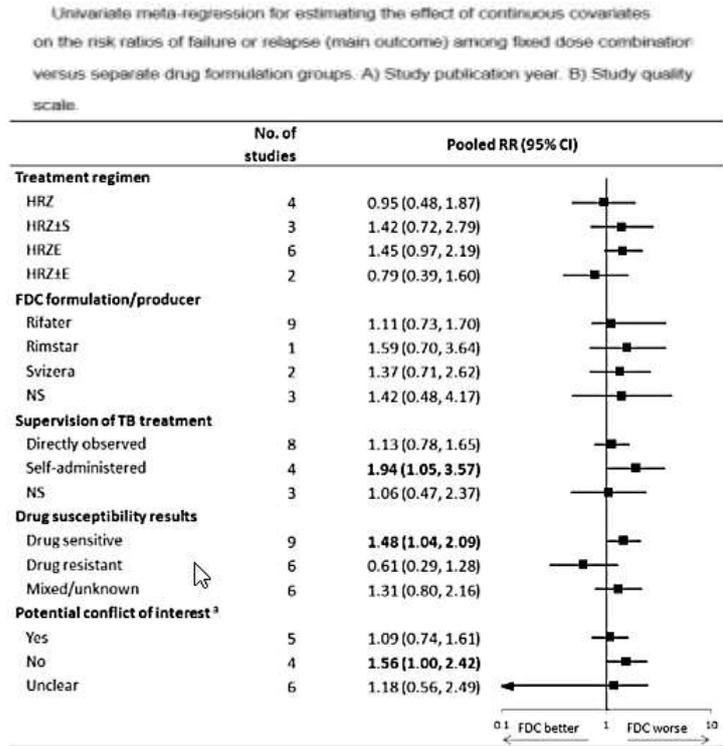
Table 2. Pooled outcome results of comparative RCTs.

Outcomes	No. of studies	FDC		Separate drug formulation		RR (95%CI)	Heterog. I <sup>2</sup> /P-value
		No. of subjects	% (95% CI)	No. of subjects	% (95% CI)		
Treatment failure or disease relapse							
Comparative RCTs (pooled)	15	2750	4.2 (2.6, 5.8)	2880	3.1 (1.9, 4.2)	1.28 (0.99, 1.7)	0/0.46
Acquired drug resistance							
Comparative RCTs (pooled)	4	1113	0.26 (0, 0.7)	1405	0.08 (0, 0.35)	1.6 (0.5, 5.4)	0/0.4
TB culture conversion after 2 months of treatment							
Comparative RCTs (pooled)	12	2354	94 (91, 96)	2443	91 (89, 92)	1.03 (1.01, 1.04)	13/0.32
Adverse drug reaction							
Comparative RCTs (pooled)	10	2416	16 (9, 23)	2195	20 (11, 28)	0.88 (0.75, 1.03)	23.7/0.23
Patients' adherence to treatment *							
RCTA <sup>b</sup>	1	95	77 (67, 85)	101	73 (64, 82)	1.05 (0.89, 1.23)	
Cowie et al <sup>c</sup>	1	69	58 (46, 70)	81	84 (74, 91)	0.69 (0.58, 0.86)	
Macnab et al <sup>d</sup>	1	121	65 (55, 73)	79	57 (45, 68)	1.13 (0.90, 1.43)	66.5/0.02
Teo	1	154	95 (90, 98)	153	97 (93, 99)	0.97 (0.93, 1.02)	
Su et al <sup>e</sup>	1	57	70 (57, 82)	48	67 (52, 80)	1.05 (0.81, 1.37)	
Treatment satisfaction *							
Teo <sup>f</sup>	1	154	92 (86, 95)	153	90 (84, 94)	1.02 (0.95, 1.09)	97.8/0.00
Bartacek et al <sup>g</sup>	1	411	81 (77, 85)	422	57 (52, 61)	1.43 (1.30, 1.58)	

Abbreviations: FDC, fixed dose combination; CI, confidence interval; RR, risk ratio; RCT, randomized controlled trial; TB, tuberculosis. Notes: <sup>a</sup>studies' results were not pooled because of significant heterogeneity between them and inconsistent methods for measurement of the outcome; <sup>b</sup>assessment of adherence was based on monthly home visits and count of the number of remaining capsules; <sup>c</sup>assessment of adherence was based on urine tests and reports from medical staff; <sup>d</sup> assessment of adherence was based on completion of at least 75% of the treatment doses; <sup>e</sup>assessment of adherence was based on the loss of follow-up and alteration of treatment regimen; <sup>f</sup> assessment of satisfaction was based on spontaneous complaints; <sup>g</sup> assessment of satisfaction was based on patient's acceptance of the tablet number and size and complaint from swallowing problem.

### Subgroup analysis of the risk ratio of 'treatment failure or disease relapse' among patients treated with FDC or separate drug formulations





2. Un Estudio Randomizado Controlado (Estudio C) realizado por Lienhardt et al.<sup>32</sup> (2011), evaluó la eficacia y seguridad de una CDF de 4 fármacos para el tratamiento de la tuberculosis. El estudio se realizó con un diseño de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad en 11 lugares, en África, Asia y América Latina, entre el 2003 y 2008 con 1585 pacientes adultos con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva. Los pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento diario con 4 medicamentos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol) en CDF (798 pacientes) o formulaciones por separado (787) durante la fase intensiva de 8 semanas de tratamiento. Las principales medidas de respuesta fueron: resultado favorable al tratamiento, definida como un resultado de cultivo negativo a los 18 meses después de la asignación al azar y que no habían sido clasificado como desfavorables y la No inferioridad que dependía de los resultados consistentes de un análisis por protocolo y por intención a tratar modificado (ITT). El margen de no inferioridad especificado previamente fue del 4%. Los resultados fueron los siguientes:

- En el análisis por protocolo, 555 de 591 pacientes (93.9%) presentaron un resultado favorable en el grupo de medicamentos en CDF vs 548 de 579 (94.6%) en el grupo de formulaciones por separado (diferencia de riesgo -0.7%; IC 90%, -3.0% a 1.5%).
- En el análisis del modelo1, 570 de 684 pacientes (83.3%) presentaron un resultado favorable en el grupo de CDF vs 563 de 664 (84.8%) en el grupo de las formulaciones por separado (diferencia de riesgo -1.5%; IC 90%, -4,7 % a 1,8%).
- En el análisis post hoc modelo2, 591 de 658 pacientes (89.8%) en el grupo de CDF y 589 de 647 (91.0%) en el grupo de las formulaciones por

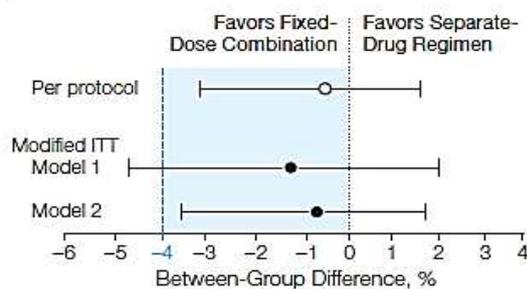
<sup>32</sup> Lienhardt C, V. Cook S, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, et al. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis The Study C Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(14):1415-1423

separado presentaron un resultado favorable (diferencia de riesgo -1.2%; IC 90%, -3.9% a 1.5%).

- Los eventos adversos relacionados con los fármacos del ensayo se distribuyeron de manera similar entre los grupos de tratamiento.

Los investigadores establecieron la siguiente conclusión: En comparación con un régimen de fármacos administrados por separado, un régimen de CDF de 4 fármacos para el tratamiento de la tuberculosis satisfacían los criterios de no inferioridad previamente especificados en 2 de 3 análisis. Aunque los resultados no demuestran una completa no inferioridad de las CDFs en comparación con los fármacos administrados por separado utilizando la definición estricta aplicada en este ensayo, se prefiere el uso de las CDFs debido a las ventajas potenciales asociados con la administración de CDFs en comparación con formulaciones separadas con las drogas.

**Figure 2. Evidence for Noninferiority From the 3 Methods of Analysis**



Blue dashed line indicates noninferiority margin; blue-tinted region to the right of between-group difference = -4 indicates values for which a fixed-dose combination (FDC) regimen would be considered noninferior to a separate-drugs regimen. Error bars indicate 90% confidence intervals for between-group differences (FDC regimen vs separate-drugs regimen) in favorable outcome. Model 1: All patients who changed treatment or refused to continue treatment for whatever reason (eg, bacteriological failure/relapse, adverse event, default, drug resistance) were classified as having an unfavorable outcome. Model 2 (post hoc): All patients who changed treatment for reasons other than therapeutic outcomes were classified according to their 18-month bacteriological outcome, if available. ITT indicates intention-to-treat.

3. Una extensión del Estudio C<sup>33</sup> con un seguimiento a los 30 meses, confirmó los resultados encontrados en la publicación inicial, que los límites de confianza para la diferencia en las tasas de recaída/fallo entre el CDF y los regímenes de medicamentos separados estaban cerca del margen predefinido de no inferioridad. Los resultados fueron los siguientes:
  - Las diferencias en las tasas de respuesta entre las CDF y las drogas por separado, ajustados por centro fueron -0.3%, -2.0% y -1.4% a favor de los fármacos por separado en el análisis por PP, mITT1 y mITT2, respectivamente.
  - Los límites más bajos del IC de 90% para la diferencia fueron -2.3%, -5.2% y -4.2%, siendo estas dos últimas fuera del margen de no inferioridad del 4%.

<sup>33</sup> Nunn A, V. Cook S, Burgos M, Rigouts L, Yorke-Edwards V. Results at 30 months of a randomised trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis. INT J TUBERC LUNG DIS 18(10):1252–1254 Q 2014 The Union



- No hubo evidencia de heterogeneidad entre centros en ninguno de los análisis. Seis pacientes (1 de CDF, 5 de fármacos por separado) para los que no estaba claramente establecida la causa de la muerte, y que había informado cultivo negativo al menos 3 meses antes, fueron clasificados con un resultado desfavorable.
- Un análisis de subgrupos de pacientes con enfermedad sensible a los medicamentos no mostró ninguna diferencia con respecto a las principales conclusiones.

**Table 1** Status at month 30: per protocol analysis

Overall status	Outcome	FDC n (%)	Separate drugs n (%)	Total n
Total assessed				
Favourable or doubtful				
	Culture-negative at month 30	513	513	1026
	Culture-negative at month 24	33	34	67
	Doubtful	1	2	3
	Total favourable or doubtful	547 (92.6)	549 (93.5)	1096
Unfavourable				
	Late relapse	5	0	5
	Late change clinical/radiological	1	2	3
	Late change clinical/positive smear	1	0	1
	Possible late tuberculosis death	1	5	6
	Unfavourable at 18 months	36	31	67
	Total unfavourable	44 (7.4)	38 (6.5)	82
Difference in response rate (adjusted for centre), % (90%CI)			-0.3 (-2.3 to 1.8)	

FDC = fixed-dose combination; CI = confidence interval.

**Table 2** Status at month 30: mITT analyses

Overall status	Outcome	FDC n (%)	Separate drugs n (%)	Total n
Total assessed (mITT1)				
Favourable or doubtful				
	Culture-negative at month 30	525	527	1052
	Culture-negative at month 24	35	34	69
	Doubtful	1	2	3
Unfavourable				
	Total favourable or doubtful	561 (82.1)	563 (83.9)	1124
	Late relapse	5	0	5
	Late change clinical/radiological	1	2	3
	Late change clinical/positive smear	1	0	1
	Possible late tuberculosis death	1	5	6
	Unfavourable at 18 months	114	101	215
	Total unfavourable	122 (17.9)	108 (16.1)	230
Difference in response rate (adjusted for centre), % (90%CI)			-2.0 (-5.2 to 1.2)	
Total assessed (mITT2)				
Favourable or doubtful				
	Culture-negative at month 30	548	554	1102
	Culture-negative at month 24	35	34	69
	Doubtful	1	2	3
	Total favourable or doubtful	584 (88.6)	590 (90.0)	1174
Unfavourable				
	Late relapse	5	1	6
	Late change clinical/radiological	1	2	3
	Late change clinical/positive smear	1	0	1
	Possible late tuberculosis death	1	5	6
	Unfavourable at 18 months	67	58	125
	Total unfavourable	75 (11.4)	66 (10.1)	141
Difference in response rate (adjusted for centre), % (90%CI)			-1.4 (-4.2 to 1.3)	

mITT = modified intention-to-treat; FDC = fixed-dose combination; CI = confidence interval.



Los investigadores establecieron las siguientes conclusiones:

- En el pasado se han expresado preocupaciones sobre la calidad de los productos comercializados que contienen RMP en CDF, y un estudio reciente informó de niveles inadecuados de INH en una CDF de 4 cuatro fármacos.
- Son limitados los datos de ensayos controlados que evalúen si las CDF reducen la probabilidad de adquirir la droga resistencia.
- En los 12 meses adicionales de seguimiento (18 a 30 meses) no se observaron diferencias en las tasas de respuesta comparativas de los dos regímenes en estudio; el porcentaje total de pacientes con un resultado desfavorable en el análisis ITTm1 aumentó de 15.9% a 17.0%.
- Como se ha demostrado en el estudio previo, aproximadamente el 90% de las recaídas se producen a los 12 meses después de la finalización del tratamiento con un régimen de corta duración. A la luz de este hecho y el alto costo de la realización de ensayos clínicos a largo plazo, nosotros podemos sugerir, que a menos que haya buenas razones para hacerlo de otra manera, el seguimiento debe limitarse a un máximo de 18 meses después de la randomización.
- Como en el estudio de 18 meses, llegamos a la conclusión de que si bien los resultados no demuestran plenamente la no inferioridad de los CDF utilizando la estricta definición del estudio previo, su uso es preferible a formulaciones separadas dadas sus potenciales ventajas, siempre que la calidad esencial pueda asegurar una adecuada biodisponibilidad de los fármacos componentes de CDFs.

4. Una revisión narrativa de la evidencia disponible realizada por Monedero I. et al.<sup>34</sup>, evaluó la eficacia y otros aspectos de los medicamentos antituberculosos en CDF en comparación con los medicamentos separados. En esta revisión se encontraron 4 estudios que compararon las CDF de los 4 fármacos recomendados en el régimen estándar. Se evaluaron como medidas de respuesta la conversión de esputo, el cultivo y tasas de curación. En la siguiente Tabla se muestra la descripción de los estudios seleccionados y los resultados:

---

<sup>34</sup> Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433–439. 2011.



Description and clinical outcomes of the studies reviewed

Study, reference, year, country	Design	Study duration	Intervention		Comparison		Clinical outcomes	Intervention, FDCs vs. comparison regimen, separate drugs	P value
			n	Treatment	n	Treatment			
Gravendeel et al., <sup>25</sup> 2003, Indonesia	RCT DOT	6 months	198	Initial phase daily 4FDC/ continuation phase three times weekly 2FDC	162	Separate drugs daily	Sputum conversion at 2 months Treatment success	94% vs. 89% 95% vs. 95%	0.23 ND
Suryanto et al., <sup>26</sup> 2008, Indonesia (continuation of previous study <sup>27</sup> )	RCT	4.3 years	236	Initial phase 4FDC/ continuation phase three times weekly 2FDC	198	Separate drugs	Bacteriological relapse	10.1% vs. 2.7%	0.074
The Union, <sup>28,30</sup> 2008, multicentre	Multicentre RCT DOT	6–12 months		Initial phase 4FDC/ continuation 2FDC (n = 583)		Separate drugs (n = 581)	Cure, relapse after 12 months, complaints	Preliminary results, FDC non inferior to separate drugs in cure and relapse rates after 1 year	
Bartacek et al., <sup>29</sup> 2009, multicentre	Multicentre RCT	12 months	582	Initial phase 4FDC (Rimstar®)/ continuation 2FDC (Rimatazid®) Daily	577	Separate drugs  Daily	Cure  Relapse at 12 months	ITT: 80.4% vs. 82.7% PP: 98.1% vs. 98.6% (non inferior) ITT: 1.75% vs. 0.97% PP: 1.74% vs. 0.87% (non inferior)	

FDC = fixed-drug combination; RCT = randomised controlled trial; SAT = self-administered treatment; 3FDC = RMP+INH+PZA; 2FDC = RMP + INH; CI = confidence interval; DOT = directly observed treatment; INH = isoniazid; ND = no difference; BMRC = British Medical Research Council; EMB = ethambutol; NA = not available; SM = streptomycin; 4FDC = RMP+INH+PZA+EMB; CXR = chest X-ray; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; NK = not known; ITT = intention-to-treat population; PP = per-protocol population; RMP = rifampicin; PZA = pyrazinamide.

- En el estudio de Gravendeel et al, los resultados obtenidos muestran que no existen diferencias significativas entre las comparaciones  $p > 0.05$ ;
- En el estudio de Suryanto et al, luego de 4.3 años de seguimiento el número de recaídas no fue significativo  $p > 0.05$ ;
- El estudio de Bartacek et al,<sup>35</sup> fue de No inferioridad y también comparó seguridad y aceptabilidad de ambos regímenes. En este estudio el delta establecido para la no inferioridad fue del 4% y las tasas de conversión fueron medidas a los 2, 4 y 6 meses de tratamiento y a los 9 y 12 meses después de iniciado el tratamiento. La respuesta primaria de eficacia fue: tasa de respuesta bacteriológica al final del tratamiento (EOT) a los 6 meses. EOT para la curación de la enfermedad se definió como baciloscopia negativa en el 4<sup>to</sup> mes de tratamiento y el fracaso cuando se obtiene frotis de esputo aún o más positivo después del 4<sup>to</sup> y/o 6<sup>to</sup> mes de tratamiento. La respuesta a los 12 meses se evaluó de acuerdo a la definición de EOT como cura o recaída (paciente curado en el EOT y baciloscopia positiva nuevamente en los meses 9 o 12). Las tasas de conversión de esputo en la respuesta primaria y las tasas de recaídas en el seguimiento demostraron no inferioridad.

A continuación se muestran los resultados obtenidos del estudio original:

<sup>35</sup> A. Bartacek, D. Schütt, B. Panosch, M. Borek. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. INT J TUBERC LUNG DIS 13(6):760–766 2009.



Smear conversion rates at month 2, EOT and relapse rates at follow-up

	4-FDC n/N (%)	ST n/N (%)	4-FDC – ST %	95%CI
<b>Month 2 smear conversion rates</b>				
ITT	449/582 (77.15)	469/577 (81.28)	-4.13	-8.80–0.53
ITTcc	422/477 (88.47)	430/483 (89.03)	-0.56	-4.56–3.44
PP	362/412 (87.86)	374/421 (88.84)	-0.97	-5.33–3.39
<b>EOT smear conversion rates</b>				
ITT	468/582 (80.41)	477/577 (82.67)	-2.26	-6.72–2.21
ITTcc	468/477 (98.11)	477/484 (98.55)	-0.44	-2.06–1.18
PP	404/412 (98.06)	416/422 (98.57)	-0.51	-2.27–1.23
<b>Follow-up relapse rates (documented cases)</b>				
ITTcc	7/401 (1.75)	4/412 (0.97)	0.77	-0.82–2.37
PP	6/344 (1.74)	3/360 (0.83)	0.91	-0.76–2.58
<b>Follow-up relapse rates (sensitivity analysis)*</b>				
ITTcc†	74/468 (15.81)	69/477 (14.47)	1.35	-3.22–5.92
PP	66/404 (16.34)	59/416 (14.18)	2.15	-2.77–7.08

\* Missing data at follow-up imputed as relapses.

† Same rates apply for ITT.

EOT = end of treatment; 4-FDC = fixed-dose formulations; ST = single tablets; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; ITTcc = ITT complete case; PP = per protocol.

Patient satisfaction

	4-FDC n/N (%)	ST n/N (%)	P value
<b>ITT population</b>			
Problems on swallowing (yes)*	20/503 (4.0)	33/520 (6.3)	0.09
Number of tablets (convenient)†	410/515 (79.6)	282/530 (53.2)	<0.001
Taste (acceptable)†	402/515 (78.1)	298/529 (56.3)	<0.001
<b>PP population</b>			
Problems on swallowing (yes)*	13/403 (3.2)	26/413 (6.3)	0.04
Number of tablets (convenient)†	334/411 (81.3)	239/422 (56.6)	<0.001
Taste (acceptable)†	327/411 (79.6)	254/421 (60.3)	<0.001

\* Assessed as yes/no.

† Assessed as convenient, moderately convenient or not convenient.

4-FDC = fixed-dose formulations; ST = single tablets; ITT = intent-to-treat; PP = per protocol.

5. Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados realizada por Connor et al.<sup>36</sup> evaluó la cuantificación de los efectos de los medicamentos en CDF y tomas pre-envasadas, en comparación con los medicamentos bajo presentación usual, en términos de adherencia al tratamiento y la mejora de los resultados. Sólo 15 ensayos cumplieron los criterios de inclusión; los medicamentos en CDF fueron investigados en tres de ellos. Los ensayos incluyeron tratamientos para enfermedades transmisibles (n=5), antihipertensivos (n=3), pacientes diabéticos (n=1), suplementos vitamínicos (n=1) y el manejo de varios medicamentos por personas de edad avanzada (n=5). En esta revisión dos ensayos compararon tabletas en CDF de fármacos antituberculosos con los mismos fármacos administrados por separado a lo largo de 6 meses. Uno fue realizado en los EE.UU. entre los años de 1984/86 con 701 pacientes encontrando una diferencia significativa en la proporción de pacientes en la conversión del esputo a las 8 semanas, a favor del grupo que recibió CDF, pero ninguna diferencia en el cumplimiento con la medicación a las 8 semanas o 6 meses. El segundo estudio que incluyó a pacientes con tuberculosis se llevó a cabo en Taiwán, China, en 1997/98, fue un estudio pequeño con sólo 57 y 48 pacientes en los grupos de intervención y control respectivamente. Las diferencias en la conversión del esputo a las 8 semanas y la mejoría radiológica a los 2 años favorecieron al grupo que recibió las tabletas

<sup>36</sup> Jennie Connor, Natasha Rafter, Anthony Rodgers. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. Bulletin of the World Health Organization | December 2004, 82 (12)



en CDF, pero ninguno alcanzó significación estadística. Las pérdidas durante el seguimiento fue tan alto en este estudio (50%) que ligeras mejoras en el cumplimiento entre los que quedaron no se considera clínicamente importante. En el siguiente cuadro se muestra la descripción de los estudios y los resultados:

Adverse events in patients evaluable for safety

Table 1. Methodology of studies reviewed

Trial	Design	Length of trial	Condition treated	Intervention		Comparison		Clinical outcomes	Adherence outcomes
				n	Exposure	n	Exposure		
Su & Peng (2002) (17) Taiwan, China	Individual randomization	2 years	Tuberculosis	57	2 months of Rifafer (FDC), with ethambutol  4 months of Rifinah (FDC), with ethambutol  (Rifafer = isoniazid, rifampicin, pyrazinamide; Rifinah = isoniazid, rifampicin)	48	Same medications separately, standard packaging	Sputum conversion (%) at 2 and 6 months  Radiological improvement (%) at 2 years	Compliant = not lost to follow-up or changed treatment (%)
Geiter et al. (1987) (19) USA	Individual randomization	6 months	Tuberculosis	169	2 months of Rifafer (FDC)  4 months of Rifamate (FDC)  (Rifafer = isoniazid, rifampicin, pyrazinamide; Rifamate = isoniazid, rifampicin)	532	Same medications separately, standard packaging	Sputum conversion (%) at 8 weeks	Composite adherence measures based on urine testing, pill counting, and self-reporting at 8 weeks and at 6 months

- En Brasil Galvão et al.<sup>37</sup> (2013) realizó un estudio en pacientes con tuberculosis de dos clínicas de atención primaria de salud (APS) del área metropolitana más grande de Goiânia, para evaluar el impacto potencial del uso de la CDF. De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio los investigadores afirmaron que se ha observado una reducción en el número total de tabletas, sin embargo las tasas de éxito y el abandono del tratamiento fueron 67.5% y 17.5% respectivamente, similares a los obtenidos con el régimen individual. Estos datos sugieren fuertemente que el uso de tabletas CDF no tiene un impacto significativo en la adherencia al tratamiento. Por lo tanto, las medidas para mejorar la adherencia, tales como el tratamiento supervisado, no debe ser abandonado.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

### Consideraciones sobre los efectos adversos y las CDF<sup>38</sup>

Los efectos adversos con medicamentos combinados a dosis fijas (CDF) no permiten identificar el principio activo causal de los efectos adversos. Algunos de los efectos adversos de las CDFs son comunes y puede ser difícil identificar al responsable.

Los efectos adversos a menudo no se toman en cuenta en las personas mayores porque los signos y síntomas asociados pueden confundirse con la enfermedad de

<sup>37</sup> Galvão A, Rodrigues J, Barreto M, Fouad M. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil. J Bras Pneumol. 2013;39(1):76-83. J Bras Pneumol. 2013;39(1):76-83

<sup>38</sup> NPS MEDICINE WISE. Adverse effects of fixed-dose combination medicines. Date published: 20 Dec 2013. Fecha de acceso a la página 11-09-14. <http://www.nps.org.au/topics/combo-combination-medicines/for-health-professionals/adverse-effects>



base o la edad. A veces la única manera de saber si un síntoma es un efecto secundario es detener temporalmente la medicina y ver si los síntomas mejoran. En algunas situaciones lo mejor es iniciar y estabilizar a los pacientes con tabletas individuales antes de iniciar el tratamiento correspondiente con medicamentos. Si los pacientes inician tratamiento con medicamentos en CDF, debe asegurarse que la dosificación relativamente inflexible de estos medicamentos sea compatible con los requerimientos de los pacientes ya que en algunos casos se requiere el ajuste de la dosis de los principio activos individuales por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal.

En el estudio realizado por Bartacek et al.<sup>39</sup>, se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Adverse events in patients evaluable for safety		
	4-FDC	ST
Total	558	564
Patients with AEs, <i>n</i> (%)	129 (23.1)	117 (20.7)
Patients with drug-related AEs, <i>n</i> (%)	105 (18.8)	94 (16.7)
Total number of AEs (% of total patients)	225 (40.3)	203 (36.0)
Drug-related AEs, <i>n</i> (% of total AEs)	165 (73.3)*	129 (63.5)
Gastrointestinal disorders (e.g., nausea, vomiting)	43 (26.1)	43 (33.3)
Skin disorders (e.g., pruritus, rash)	40 (24.2)	30 (23.3)
General disorders (e.g., asthenia, headache, fever)	29 (17.6)†	5 (3.9)
Musculo-skeletal disorders (e.g., joint pain)	20 (12.1)	22 (17.0)
Liver and biliary disorders (e.g., hepatitis, jaundice)	14 (8.5)*	21 (16.3)
Other disorders	19 (11.5)	8 (6.2)
Total number of drug-related serious AEs	16	11
Liver and biliary disorders	7 (43.8)	8 (72.7)
Jaundice, hepatic enzymes increased	2	7
Hepatitis	5	1
Skin disorders (e.g., pruritus)	2 (12.5)	1 (9.1)
Musculo-skeletal disorders (e.g., arthritis)	2 (12.5)	0
Other disorders	5 (31.2)	2 (18.2)

\* *P* = 0.03.

† *P* < 0.001.

\* *P* = 0.04.

AE = adverse events; 4-FDC = fixed-dose formulations; ST = single tablets.

En el Estudio C<sup>40</sup> se han reportado las siguientes reacciones adversas:

**Table 5. Distribution of Adverse Events Among Trial Participants by Clinical Category and Severity According to Study Group**

	No.	
	FDC (n = 797) <sup>a</sup>	Separate Drugs (n = 784) <sup>a</sup>
Patients with adverse events in months 1 or 2 (probably or possibly drug-related)	31	36
Action taken		
None	15	27
Interruption	6	6
Stopped study drugs	10	3
Adverse events by type		
Rheumatological	7	11
Stopped study drug	0	0
Dermatological	16	15
Stopped study drug	7	2
Hepatic	5	1
Stopped study drug	2	0
Gastrointestinal	6	11
Stopped study drug	1	1
Other	9	4
Stopped study drug	0	1
Adverse event severity <sup>b</sup>		
Mild	18	23
Moderate	9	8
Severe	4	5

<sup>a</sup>Total number of patients evaluated for safety, based on those who received at least 1 dose of study medication.

<sup>b</sup>For patients with more than 1 adverse event the maximum is given. Mild indicates that the event does not interfere in a significant manner with the patient's normal functioning; moderate, that the event produces some impairment in the patient's functioning but is not hazardous to the health of the patient; severe, that the event produces significant impairment or incapacitation of functioning and may be hazardous to the health of the patient; and life-threatening, that the event causes extreme impairment of functioning requiring hospitalization and if left untreated could result in the death of the patient. Severe and life-threatening adverse events are designated as serious adverse events.

<sup>39</sup> Bartacek A, Schütt D, B. Panosch, M. Borek, Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. INT J TUBERC LUNG DIS 13(6):760–766. 2009 The Union

<sup>40</sup> Lienhardt C, V. Cook S, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, et al. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis The Study C Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(14):1415-1423

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo y costo-efectividad

### Precios

- Según el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) el precio de la tableta de Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg tableta está entre 0.178 y 0.189 nuevos soles (1 USD = 2.90 nuevos soles). Los precios en el catálogo del Servicio Farmacéutico Mundial (2014) se muestran a continuación:

### FIRST LINE ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES

#### Oral solid dosage forms: Fixed dose combinations for adults

Product	Description	Packaging	Price EXW (USD)*
4FDC/RHZE 150/75/400/275 (blister)	Rifampicin 150 mg/Isoniazid 75 mg/Pyrazinamide 400 mg/Ethambutol 275 mg film-coated tablets	28 tablets * 24 blisters	41.35-43.90
4FDC/RHZE 150/75/400/275 (loose)	Rifampicin 150 mg/Isoniazid 75 mg/Pyrazinamide 400 mg/Ethambutol 275 mg film-coated tablets	HDPE container of 1000 loose tablets	57.50
2 FDC/RH 150/75 (blister)	Rifampicin 150 mg/Isoniazid 75 mg film-coated tablets	28 tablets * 24 blisters	19.71-21.20
2 FDC/RH 150/150 (blister)	Rifampicin 150 mg/Isoniazid 150 mg film-coated tablets	28 tablets * 24 blisters	23.05

#### Oral solid dosage forms: Single dose formulations for adults

Product	Description	Packaging	Price EXW (USD)*
Ethambutol 400 mg	Ethambutol 400 mg film-coated tablets	28 tablets * 24 blisters	22.50
Isoniazid 300 mg	Isoniazid 300 mg film-uncoated tablets	28 tablets * 24 blisters	13.52
Pyrazinamide 400 mg	Pyrazinamide 400 mg film-uncoated tablets	28 tablets * 24 blisters	13.75-15.00
Pyrazinamide 500 mg	Pyrazinamide 500 mg film-uncoated tablets	28 tablets * 24 blisters	21.00
Pyrazinamide 750 mg**	Pyrazinamide 750 mg film-uncoated tablets	28 tablets * 24 blisters	31.00
Rifabutin 150 mg	Rifabutin 150 mg hard capsules	30 capsules * 1 blister	12.60-30.00

(\*\*India-specific product)

Tipo de Cambio		Banco de la Nación el banco de todos	
Día: viernes 24 de octubre de 2014			
Cuadro de cambio			
Moneda	Compra	Venta	Impuesto
Dolar	(S/.) 2.8500	(S/.) 2.9400	(S/.) 2.9090

- De acuerdo a los precios del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) el costo del tratamiento de la tuberculosis sensible con tabletas en CDF en comparación a las tabletas con los fármacos antituberculosos por separado es mayor, encontrándose una diferencia de S/. 4553.00

En las siguientes tablas se muestran los costos con respecto a las tabletas por separado, en CDF y el costo incremental:

Rifampicina 150mg + Isoniazida 75mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg tableta: Primera Fase (50 dosis – 2 meses)

TABLA 1 Medicamentos separados

Medicamentos	Dosis mg/kg	mg/60kg	Primera fase (dosis diaria) N° tabletas	Precio unitario S/. <sup>41</sup>	N° tabletas por 50 dosis	Costo por 50 dosis S/.
Isoniazida (H) 100mg	5 (4-6)	300	3	0.04	150	6.00
Rifampicina (R) 300mg	10 (8-12)	600	2	0.19	100	19.00
Pirazinamida (Z) 500mg	25 (20-30)	1500	3	0.06	150	9.00
Etambutol (E) 400mg	20 (15-25)	1200	3	0.01	150	1.50
<b>Total</b>						<b>35.50</b>

<sup>41</sup> Precio de las Compras Nacionales – DARES – ESN PCT



TABLA 2 Medicamentos en CDFs

Medicamentos	Concentración	N° tabletas por dosis	Primera fase N° tabletas (50 dosis)	Precio unitario S/. <sup>42</sup>	Costo por 54 dosis S/.
Isoniazida (H) + Rifampicina (R) + Pirazinamida (Z) + Etambutol (E)	75 mg +150 mg+400 mg+275 mg	4	200	0.178	35.70

TABLA 3 Costo incremental

Costo de los medicamentos por separado (S/.)	Costo de los medicamentos en CDF (S/.)	Costo incremental por paciente (S/.)	Costo incremental por 22765 pacientes (S/.)
35.50	35.70	0.20	4553.00

**Consumos**

En la Base de Datos del ICI-SISMED a nivel nacional no se han reportado consumo de Enero 2013 a Julio 2014.

**VIII. Resumen del estatus regulatorio****Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

No se encuentra registrado en la Food and Drug Administration (FDA)

No se encuentra registrado en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

**IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad, conveniencia de uso y costos de la combinación a dosis fija (CDF) conteniendo Rifampicina (R) 150mg + Isoniazida (H) 75mg + Pirazinamida (Z) 400mg + Etambutol (E) 275mg tableta en comparación a los fármacos administrados en forma separada, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el PNUME debido a lo siguiente:

- Los estudios no han logrado demostrar que las CDF presentan mayor eficacia en relación a los fármacos administrados por separado.
- Los estudios realizados para demostrar la no inferioridad de las CDF respecto a los fármacos administrados por separado, no han logrado establecer plenamente esta condición.
- Los estudios realizados no han demostrado que existen diferencias significativas con respecto a la seguridad.
- Algunos investigadores y algunas Guías de Práctica Clínicas de instituciones especializadas, a pesar que concuerdan que las CDF son tan eficaces y seguras como los mismos fármacos por separado, recomiendan el uso de las CDF por sus ventajas potenciales (menor número de tabletas para administrar al paciente, mayor facilidad para la programación de abastecimiento para los programas nacionales de control de tuberculosis). Sin embargo, estas ventajas de mayor simplicidad no se reflejan en una mayor eficacia de la CDF siendo esta la variable de mayor relevancia en el tratamiento de los casos nuevos de tuberculosis drogo sensibles.
- Los estudios de conveniencia de las CDF en relación a los fármacos administrados por separado, son escasos y no concluyentes.

<sup>42</sup> Precio del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF). \$ 41.35 (28 tabletas x 24 blisters)