



INFORME TÉCNICO N° 001- 2016 DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Bedaquilina 100 mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR)
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis-MINSA
Número de casos anuales:	50 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Bedaquilina
Formulación propuesta para inclusión	Bedaquilina 100 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 registro sanitario vigente

III. Estrategia de búsqueda de información

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2016.



IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

1. ANTECEDENTES:

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y control de la Tuberculosis, señala la necesidad de la utilización de Bedaquilina 100 mg tableta recubierta como tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR) en aquellos casos en los que no es posible diseñar esquemas de tratamiento con medicamentos del 1° al 4° grupo de la OMS, disponible en el PNUME.

2. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial se estima que 1,4 millones de personas murieron de tuberculosis (360 000 eran VIH positivo), y 9,6 millones de personas desarrollaron tuberculosis en el 2014, más de la mitad de los casos nuevos (58%) estaban en el sudeste de Asia y las regiones del Pacífico occidental, y otro 28% en la Región del África, que tenían las tasas de más altas de casos y muertes en relación con la población. China Indonesia y la India solamente presentaron el 10%, 10% y 23% respectivamente de los casos incidentes. La tuberculosis es particularmente devastador en las zonas con alta prevalencia de la infección por VIH.²

La Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis³ indica que:

- La tuberculosis constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país. Durante el año 2013 se reportó una morbilidad de 101.9 por 100 000 habitantes, con una incidencia que representa la quinta más alta de la región. Para el año 2013 fueron reportados 31 052 casos de tuberculosis en todas sus formas; de los cuales 1 281 fueron resistentes a isoniazida y rifampicina (tuberculosis multidrogoresistente), los medicamentos más importantes para el tratamiento de la tuberculosis; 77 cumplieron criterios para tuberculosis extensamente resistente.
- Desde el año 1999 al 2014 la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Tuberculosis ha notificado 648 casos de TB XDR, habiéndose notificado 91 casos el año 2014.

V. TRATAMIENTO

1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOLOGÍA⁴

Bedaquilina es una diarilquilona. Bedaquilina inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa microbacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en el Mycobacterium tuberculosis. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosis tanto replicantes como no replicantes.

² D Horne, M Narita. Pulmonary tuberculosis. BestPractice [Internet]. Actualizado Feb 11, 2016. [Consultado marzo Del 2016]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

³ Memorandum N°530-2016-DGSP/MINSA de fecha 16 de febrero del 2016

⁴Sirturo. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios. Marzo 2016



Bedaquilina tiene actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* con una concentración inhibitoria mínima (MIC) para las cepas sensibles y resistentes (multirresistentes, incluidas cepas con resistencia previa extendida y cepas con resistencia extendida) en el intervalo de $\leq 0,008-0.12$ mg/l.

Los mecanismos de resistencia adquirida a que afectan a las MIC de bedaquilina incluyen las mutaciones en el gen *atpE*, que codifica para la diana de la ATP sintasa, y en el gen *Rv0678*, que regula la expresión de la bomba de flujo *MmpS5-MmpL5*. En estudios preclínicos, las mutaciones generadas en la diana llevan a un aumento de 8 a 133 veces en la MIC de bedaquilina, resultando en MIC que oscilan entre 0,25 y 4,0 mg/l. En las cepas de los ensayos clínicos y preclínicos se han observado mutaciones relacionadas con el eflujo de salida. Estas conducen a aumentos de 2 a 8 veces en las MIC de bedaquilina, resultando en MIC de bedaquilina que oscilan entre 0,25 a 0,50 mg/l. Las cepas con mutaciones basadas en el eflujo de salida son también menos susceptibles a la clofazimina.

2. SUMARIOS

MICROMEDEX⁵

En la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, en combinación con al menos otros 3 agentes.

- Iniciar con 400 mg por vía oral una vez al día durante 2 semanas, luego 200 mg por vía oral 3 veces por semana (por lo menos 48 horas entre las dosis) durante 22 semanas. Administrar las dosis con alimentos bajo observación directa; los comprimidos deben tragarse enteros.
- Medicación concomitante. Utilizar Bedaquilina solo en combinación con al menos otros 3 fármacos, con un confirmado de susceptibilidad *in vitro*. Si las pruebas *in vitro* no está disponible, se puede iniciar Bedaquilina en combinación al menos con otros 4 fármacos que puedan tener la susceptibilidad.

BEST PRACTICE⁶

La tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) se define como la resistencia a la isoniazida y rifampicina, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea, y la tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR) se define como la resistencia a por lo menos a la isoniazida y rifampicina; para cualquier fluoroquinolona y para cualquiera de los agentes inyectables (amikacina, capreomicina y kanamicina).

Se puede sospechar resistencia a los fármacos en base a la información histórica o epidemiológica. El tratamiento requiere la consulta con expertos. Si la probabilidad de la MDR es baja, se recomiendan los cuatro fármacos estándar, teniendo en consideración la tolerancia, efectos secundarios y el costo de los medicamentos adicionales de segunda línea. Si se sospecha de TB MDR, los 4 fármacos estándar, además se debe considerar ciertos fármacos de segunda línea (por ejemplo una fluoroquinolona y un agente inyectable). El régimen final debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Un nuevo fármaco

⁵ Micromedex Drug Summary Information. BEDAQUILINA. Micromedex® (version 2, 0). [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

⁶ D Horne, M Narita. Pulmonary tuberculosis. BestPractice [Internet]. Actualizado Feb 11, 2016. [Consultado marzo del 2016]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



solo nunca debe ser añadido a un régimen que está fallando. La administración intermitente generalmente no es una opción para los regímenes de TB MDR. Los fármacos para la TB resistente incluye: inyectables (amikacina, kanamicina y capreomicina), fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino), etionamida, cicloserina, ácido aminosalicílico, linezolid y bedaquilina. En una serie de estudios clínicos, la mayoría de los caso de TB MDR fueron tratados con éxito con un régimen médico que incluía linezolid. La utilidad clínica de linezolid, sin embargo estaba limitada por la toxicidad asociada con el uso a largo plazo, incluyendo la supresión de la médula ósea con anemia grave y neuropatía.

Bedaquilina también conocido como TMC207, es un medicamento contra la tuberculosis. Fue recomendado para la aprobación acelerada por la FDA en el 2012.

DYNAMED⁷

- Bedaquilina es un agente antituberculosis
- Inhibe el ATP adenosina microbiana, enzima esencial para la generación de energía en el *M. tuberculosis*.
- Activo in vitro contra *M. tuberculosis*, incluyendo cepas *M. tuberculosis* resistentes a la isoniazida, rifampicina, etambutol, etionamida, pirazinamida, estreptomina y/o ofloxacina. El MIC de la Bedaquilina en general ha oscilado entre 0.003-0.25 mcg/ml, en aislados clínicos de *M. tuberculosis* multirresistente.
- También es activo in vitro contra algunas otras micobacterias (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. ulcerans*).

UPTODATE⁸

Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR):

Se han realizado pocos ensayos controlados sobre la terapia de la tuberculosis multirresistente; en general el enfoque se basa en la experiencia clínica en pacientes que habían sido tratados previamente y en recaídas, así como en prácticas prevalecientes en centros de referencias para los casos de TB-MDR. Los buenos resultados se pueden lograr con los regímenes y programas cuidadosamente elegidos para aumentar la adherencia al tratamiento.

Los agentes antituberculosis disponibles se resume en la siguiente tabla:

⁷ BEDAQUILINE. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. Actualizado Enero 04, 2016 [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁸ Schluger N. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de actualización: enero 2016] [Fecha de consulta: marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



PERÚ

Ministerio
de SaludDirección General
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de la Consolidación del Mar de Grau"**Categories of antituberculous drugs**

Group one: First-line oral antituberculosis drugs
(Use all possible drugs)
Isoniazid
Rifampin
Ethambutol
Pyrazinamide
Group two: Fluoroquinolones
(Use only one, because they share genetic targets)
Levofloxacin
Moxifloxacin
Gatifloxacin*
Ofloxacin
Group three: Injectable antituberculosis drugs
(Use only one, because they share very similar genetic targets)
Capreomycin
Kanamycin
Amikacin
Streptomycin
Group four: Less effective second-line antituberculosis drugs
(Use all possible drugs if necessary)
Ethionamide/Prothionamide [†]
Cycloserine/Terizidone [†]
Aminosalicylic acid (acid salt)
Group five: Less effective drugs or drugs on which clinical data are limited
(Use all necessary drugs if there are less than four from the other groups)
Bedaquiline
Delamanid
Clofazimine
Amoxicillin with clavulanate
Linezolid
Delamanid [†]
Imipenem-cilastatin
Meropenem
Clarithromycin
Thioacetazone [†]

* Gatifloxacin has been associated with dysglycemia and is no longer available in the United States.

† Prothionamide, terizidone, delamanid, and thioacetazone are not available in the United States.

Original table modified for this publication. Reproduced from: Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:621. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

Bedaquilina:

Agente antituberculosis bactericida que inhibe el ATP sintasa de las micobacterias. En dos ensayos clínicos de fase II de 440 pacientes con TB-MDR, los que recibieron Bedaquilina en combinación con tratamiento de base optimizado tenían una conversión más rápida y más frecuente para el cultivo de esputo negativo, que los pacientes que recibieron solo tratamiento de base única (77.6% frente a 57.6%).



Sobre la base de estos datos, bedaquilina recibió la aprobación acelerada por la FDA en diciembre 2012, para su uso como parte de una terapia combinada para el tratamiento de adultos con tuberculosis pulmonar multirresistente cuando otras alternativas no están disponibles. La dosificación consta de 400 mg por vía oral una vez al día durante dos semanas, seguido de 200 mg por vía oral tres veces por semana, hasta una duración total del tratamiento de 24 semanas. Bedaquilina se administra con los alimentos y en combinación con otros medicamentos contra la tuberculosis.

La FDA aprobó bedaquilina con un recuadro de advertencia alertando de que puede causar la prolongación del intervalo QT. Lo que podría conducir a una arritmia cardíaca o la muerte. En los datos presentados a la FDA, se observó muerte más frecuente entre los pacientes que recibieron tratamiento con bedaquilina que entre aquellos tratados solo con regímenes de base. (11.4% frente a 2.5%); la causa más frecuente de muerte fue la tuberculosis.

En octubre del 2013, las guías de práctica clínica provisionales publicadas por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, para el uso de bedaquilina recomienda la consulta de expertos clínicos y la terapia directamente observada, como parte de una estrategia de manejo integral de casos donde se utiliza el fármaco. Las recomendaciones también se hacen extensivas a las poblaciones que no estaban incluidas en los ensayos clínicos y por lo tanto no estaban cubiertos por la aprobación de la FDA. Esto incluye a niños, mujeres embarazadas, personas con TB-MDR extrapulmonar y personas con VIH u otras enfermedades comórbidas. La CDC indica que, aunque no se ha determinado la seguridad y eficacia en estas poblaciones, bedaquilina se puede utilizar caso por caso, cuando no se pueda proporcionar otro régimen de tratamiento eficaz.

En el 2014, 160 pacientes adultos con frotis positivo para TB-MDR fueron aleatorizados para recibir bedaquilina (400 mg una vez al día durante 2 semanas, luego 200 mg tres veces a la semana durante 22 semanas) o placebo, además de un régimen de base de segunda línea. La mayoría de los pacientes eran VIH no infectados y 43% de las personas examinados fueron excluidos debido a factores como alcoholismo, embarazo e intervalo QT prolongado. El tiempo para la conversión del cultivo de esputo fue más corto para el grupo bedaquilina (83 frente 125 días); el grupo de bedaquilina también tuvo mayores tasas de conversión a las 24 semanas (79% frente a 58%) y a las 120 semanas (62% frente al 44%), pero una tasa de mortalidad significativamente mayor (13% frente a 2%), la causa no estaba clara. Estos hallazgos sugieren un posible papel de bedaquilina en pacientes seleccionados con TB-MDR, pero requerirán más estudios clínicos para evaluar el riesgo de mortalidad, así como la eficacia en pacientes con VIH.

3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

No se encontraron guías de práctica clínica de calidad, en el que se haga mención al medicamento bedaquilina; sin embargo existen documentos técnicos que establecen criterios para el uso de bedaquilina para el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente.

OMS (2008)⁹. La Directriz sobre la gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente de la Organización Mundial de la Salud. Señala que la categoría diagnóstica IV comprenden casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva

⁹ Organización Mundial de la Salud OMS. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008.



que han completado un régimen de re-tratamiento completamente supervisado y los que presentan tuberculosis polifarmacorresistente (con resistencia a la isoniazida y a la rifampicina documentada en un laboratorio idóneo).

Las definiciones para los resultados de tratamiento para la IV categoría diagnóstica son:

- **Curado:** Paciente de categoría IV que ha completado el tratamiento según el protocolo del programa con al menos cinco cultivos consecutivos negativos a partir de las muestras recogidas con 30 días de diferencia, realizados en los últimos 12 meses de tratamiento. Si se reporta un solo cultivo positivo durante este periodo y no existe evidencia clínica concomitante de deterioro, el paciente debe ser aún considerado curado, demostrando posteriormente al menos tres cultivos negativos con intervalos de 30 días.
- **Tratamiento completado:** Paciente de categoría IV que ha terminado el tratamiento según el protocolo del programa, sin que corresponda a la definición de curación debido a que falta el resultado bacteriológico.
- **Abandono:** paciente de categoría IV que suspende su esquema de tratamiento durante un mes o más sin indicación médica.
- **Fallecido:** Paciente de categoría IV que fallece por cualquier causa durante el curso del tratamiento de la TB-MDR
- **Fracaso:** se considera que el tratamiento ha fracasado si dos o más de cinco cultivos registrados en los últimos doce meses de tratamiento es positivo. También se considera que el tratamiento a fracasado si una decisión clínica ha hecho interrumpir tempranamente el tratamiento debido a la mala respuesta clínica o radiológica o evento adverso.
- **Incumplido:** Paciente de categoría IV cuyo tratamiento fue interrumpido durante dos o más meses consecutivos por cualquier motivo y sin aprobación médica.
- **Transferido:** Paciente de categoría IV que ha sido remitido a otra institución y cuyos resultados del tratamiento no se conocen.

CDC (2013)¹⁰. El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos, en su guía provisional para el uso, monitoreo y seguridad de fumarato de bedaquilina para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, señala:

- Bedaquilina se puede utilizar durante 24 semanas de tratamiento en pacientes adultos con TB-MDR pulmonar confirmada por laboratorio (asilado de TB que muestra resistencia genotípica o fenotípica tanto a isoniazida y rifampicina) cuando no se puede proporcionar otro régimen de tratamiento eficaz.
- Bedaquilina se puede utilizar evaluando caso por caso en niños, personas infectadas con VIH, mujeres embarazadas, personas con tuberculosis MDR extrapulmonar y pacientes con trastornos co-mórbidos (utilización de medicamentos concomitantes) cuando no se pueda proporcionar otro régimen de tratamiento eficaz.
- Bedaquilina se puede utilizar evaluando caso por caso en tratamientos más de 24 semanas. La orientación en este caso no puede estar a favor o en contra de la duración del tratamiento más allá de las 24 semanas, debido a que la TB-MDR

¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Provisional CDC Guidelines for the use and Safety Monitoring of BEdaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2013.



tiene una alta tasa de mortalidad y las opciones de tratamiento son limitadas, el uso de bedaquilina más allá de las 24 semanas podría estar justificado en algunos pacientes.

Además de estas consideraciones, la CDC indica:

- Las dosis recomendadas de bedaquilina es de 400 mg una vez al día durante 2 semanas, seguido de 200 mg tres veces a la semana durante 22 semanas por vía oral junto con alimentos con el fin de maximizar la absorción.
- Si una dosis de bedaquilina se pierde durante las 2 primeras semanas de tratamiento, los pacientes no deben compensar la dosis olvidada, pero deben seguir el régimen de dosificación. A partir de la tercera semana en adelante, si una dosis de 200 mg se pierde, los pacientes deben tomar la dosis olvidada tan pronto sea posible, y luego reanudar el régimen de tres veces a la semana con intervalos establecidos.
- Bedaquilina nunca debe ser utilizado como medicamento único y sólo debe utilizarse en combinación con al menos otros tres medicamentos (es decir, un régimen de cuatro fármacos) a los que la TB-MDR aislado del paciente ha demostrado ser susceptible in vitro. Si los resultados de las pruebas in vitro no están disponibles, el tratamiento puede iniciarse con bedaquilina en combinación con al menos otros cuatro fármacos (es decir, un régimen de cinco fármacos) a los que la TB MDR aislado del paciente es probable que sea susceptible.
- El uso de bedaquilina con rifampicina u otro fármaco que inducen o supriman el CYP3A4, deben ser evitados, a menos que los beneficios esperados superan los riesgos asociados con el tratamiento inadecuado de la TB-MDR; si se administra bedaquilina con estos fármacos, monitorizar los niveles séricos del fármaco para garantizar un tratamiento adecuado y reducir al mínimo el riesgo de resistencia a los medicamentos adquiridos.
- Debido a que bedaquilina tiene una vida media extremadamente larga (4-5 meses), la resistencia adquirida puede ocurrir cuando bedaquilina sea el único fármaco antituberculosis efectiva en la circulación. Los médicos deben considerar la interrupción de bedaquilina de 4 - 5 meses antes de concluir con la programación de otros fármacos en el régimen, para reducir o evitar el periodo prolongado de exposición a niveles bajos de bedaquilina como fármaco solo.
- Bedaquilina debe ser administrado solamente por la terapia directamente observada y por la estrategia de manejo de casos. Tales estrategias podrían incluir el uso de incentivos y facilidades para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento.
- Se debe advertir a los pacientes de que la falta de adherencia a un régimen de tratamiento podría resultar en el fracaso del tratamiento, recaída o resistencia adquirida. Se recomienda evaluar el desarrollo de la resistencia al régimen anti tuberculosis a los pacientes con fracaso al tratamiento o recaída.
- Se debe advertir a las personas que reciben bedaquilina evitar alcohol y otras sustancias hepatotóxicas y deben ser vigilados de cerca. Bedaquilina puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B), pero debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). el aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina y la fosfatasa alcalina deben ser controlados al inicio de la terapia y mensual; si es sintomático se debe considerar un control más frecuente si se administra con otros medicamentos hepatotóxicos o en aquellos con enfermedad



hepática subyacente. Se debe considerar la interrupción de bedaquilina si se encuentran las siguientes anomalías de laboratorio:

- Elevaciones de transaminasas acompañados por elevación de la bilirrubina total, más de dos veces el límite superior normal.
 - Elevaciones de transaminasas más de ocho veces el límite superior normal.
 - Elevaciones de transaminasas que persisten más de 2 semanas.
- Las personas que reciben bedaquilina deben ser monitorizados para detectar signos de toxicidad cardíaca en estrecha colaboración con un ECG. Se debe obtener la línea de base del ECG y se debe repetir al menos 2, 12, 24 semanas después de comenzar el tratamiento. Las evaluaciones de potasio sérico, calcio y magnesio deben ser realizadas al inicio del tratamiento con bedaquilina y siempre que esté indicado clínicamente, sobre todo si se detecta prolongación del intervalo QT.

OMS (2013)¹¹. La Organización Mundial de Salud en su Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente, recomienda, que en vista de la evaluación de las evidencias y el asesoramiento brindado por el grupo de expertos, podría agregarse bedaquilina a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR pulmonar. Debido a los pocos datos disponibles sobre bedaquilina y su uso en las diversas situaciones que pueden hallarse en diferentes contextos clínicos, deben implementarse las disposiciones adecuadas para el uso seguro y efectivo del fármaco. Por consiguiente, se recomienda a los países seguir un enfoque en fases para la implementación de bedaquilina, idealmente a través de cohortes observacionales, donde se implementen las siguientes medidas. Las recomendaciones de la OMS para la inclusión de la bedaquilina en el régimen de tratamiento de la TB-MDR en adultos están sujeta al cumplimiento de las siguientes cinco condiciones:

1. **El tratamiento se administra en condiciones de monitoreo estricto**, que cumplen con las mejores prácticas en la administración de tratamiento, para permitir la efectividad y seguridad óptimas del fármaco. Dado que los resultados de los estudios de fase IIb demostraron mortalidad excesiva en el grupo de bedaquilina versus el grupo con placebo, y que los resultados de fase III recién se esperan para dentro unos años, es particularmente importante que se monitoree estrictamente la seguridad de la introducción de bedaquilina.
2. **Inclusión adecuada de los pacientes.** La recomendación actual para el uso de bedaquilina se aplica a adultos (≥ 18 años) con enfermedad pulmonar. Se requiere especial cautela cuando se usa bedaquilina en personas de 65 años de edad y más, y en adultos con VIH, ya que los datos de eficacia y seguridad son extremadamente limitados. No se recomienda el uso del fármaco en mujeres embarazadas y en niños debido a la falta de evidencias de seguridad y eficacia. Aunque en el estudio de bedaquilina no se incluyeron pacientes con enfermedad extrapulmonar exclusiva, podrá considerarse el uso del fármaco en pacientes con TB extrapulmonar, realizando una extrapolación de los datos en pacientes con TB pulmonar.

¹¹ Organización Mundial de la Salud OMS. Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente, Guía provisional de políticas. 2013



3. **Obtención del consentimiento informado del paciente.** Los profesionales de la salud deberán asegurarse de que el paciente:
- Sepa que la bedaquilina es un fármaco nuevo.
 - Comprenda la razón por la cual se propone incluir el fármaco en el régimen.
 - Reconozca lo potentes beneficios y riesgos

Además, los trabajadores de la salud deberán obtener la aceptación del paciente sobre la inclusión de la bedaquilina en el régimen de tratamiento indicado. Este proceso de consentimiento informado debe estar documentado y firmado por el paciente, y se aplicara a todas las situaciones en las cuales se emplea bedaquilina, incluso en programas de usos compasivo.

4. **Adherencia a los principios de diseño de un régimen para TB-MDR recomendado por la OMS.** Debido a que continúan existiendo incertidumbres acerca de los beneficios y daños relativos den usar bedaquilina, se recomienda cautela cuando aún existan otras opciones para conformar un régimen efectivo para la TB-MDR utilizando medicamentos convencionales de segunda línea. Además, deben tenerse en cuenta las desventajas de las pruebas convencionales de sensibilidad a fármacos de antituberculosis de segunda línea. Las pruebas de sensibilidad de fármacos de segunda línea silo se consideran exactas y reproducibles para fluoroquinolonas, aminoglucósidos y capreomicina.
- El régimen de tratamiento para la TB-MDR recomendado por la OMS típicamente se compone de, como mínimo, pirazinamida y cuatro fármacos de segunda línea considerados efectivos: una fluoroquinolona, un inyectable de segunda línea, y dos bacteriostáticos, preferentemente protionamida o etionamida más cicloserina o ácido p-aminosalicílico.
La bedaquilina puede indicarse si dicho régimen no es factible debido a:
 - Resistencia in vitro a un fármaco;
 - Reacciones adversas conocidas al fármaco, intolerancia, o contraindicación para algún componente del régimen combinado;
 - Falta de disponibilidad o de suministro garantizado de uno o más fármacos
 - Los pacientes con TB-MDR con cepas resistentes a las fluoroquinolonas o a los fármacos inyectables de segunda línea representan una preocupación particular dado que éstas son las dos clases de fármacos de segunda línea más efectivos. En dichos casos, la bedaquilina puede tener un papel crucial para fortalecer un régimen, llevando el número de fármacos con probabilidad de ser efectivos a un mínimo de cuatro, y evitando la adquisición de resistencia adicional y progresión a TB-XDR.
 - Si bien la experiencia en el uso de bedaquilina en el control de la TB-XDR es limitada, puede tener una indicación en dichos pacientes dadas las limitaciones en el diseño de un régimen efectivo basado en las recomendaciones existentes en muchas situaciones. En pacientes resistentes tanto a las clases de fármacos inyectables como a las fluoroquinolonas (es decir, TB-XDR), la bedaquilina puede reducir la necesidad de incluir fármacos



que pertenecen al Grupo 5, algunos de los cuales tienen actividad no demostrada contra la TB, elevado costo, y/o elevada toxicidad. Por lo tanto, la bedaquilina puede utilizarse con o en lugar de un fármaco del Grupo 5. En estos casos, se recomienda especial cautela sobre el potencial aumento de reacciones adversas al fármaco debido a posibles interacciones farmacológicas, particularmente el efecto cardiotoxico sinérgico sobre la prolongación del QT, que requiere riguroso monitoreo ECG.

- d. De acuerdo con los principios generales del tratamiento de la tuberculosis, no deberá introducirse bedaquilina en un régimen en el cual se sabe o se cree que los otros fármacos no son efectivos o no demuestran efectividad. Esto implica que no deberá agregarse bedaquilina sola a un régimen inefectivo, y deberá introducirse mucho antes de que el régimen fracase por completo.
- e. La bedaquilina deberá usarse estrictamente a la dosis recomendada por el fabricante, es decir 400 mg diarios durante las primeras dos semanas, seguidos por 200 mg tres veces por semana con una diferencia de por lo menos 48 horas para una duración máxima total de 24 semanas. Los datos disponibles indican que la bedaquilina se absorbe mejor cuando se administra con las comidas.

5. Farmacovigilancia y control correcto de las reacciones adversas al fármaco y prevención de las interacciones farmacológicas.

- a. Es necesario implementar medidas especiales para asegurar la detección temprana y la notificación oportuna de los eventos adversos utilizando métodos de farmacovigilancia activa, como por ejemplo 'monitoreo de eventos en cohortes'.
- b. Cuando se introduzca bedaquilina a un régimen, también existe la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados en forma simultánea, con efectos adversos aditivos o sinérgicos.
- c. Se deberá proceder con cautela cuando se administre bedaquilina junto con otros fármacos que puedan inhibir la función hepática (por ej., el efecto del ketoconazol o del lopinavir/ritonavir sobre la enzima CYP3A4), ya que estos podrían aumentar las concentraciones de bedaquilina y causar toxicidad, o con otros fármacos que puedan inducir la función hepática (por ej., el efecto de la rifampicina sobre la enzima CYP3A4), ya que estos podrían dar lugar a concentraciones subterapéuticas de bedaquilina y reducir su eficacia.
- d. Por último, se recomienda cautela en pacientes con enfermedades preexistentes que puedan exacerbarse o empeorar con la bedaquilina. Actualmente no existen datos sobre la eficacia y la seguridad de la bedaquilina en pacientes con comorbilidades como diabetes, disfunción hepática y renal, neoplasias malignas, consumo de alcohol y de sustancias adictivas, y por lo tanto se requieren cuidadosas pruebas de detección de estas enfermedades antes del inicio del tratamiento.

La OMS recomienda firmemente la aceleración de los estudios de fase III para generar una base de evidencia más cabal para informar la futura guía de políticas sobre bedaquilina.



OMS (2015)¹². El Plan de Implementación para la Introducción de bedaquilina para el tratamiento de la TB-MDR a nivel de país de la Organización Mundial de la Salud, tiene como objetivo ayudar a los países (particularmente países con alta carga de TB-MDR) en la preparación y realización de actividades necesarias para la introducción de bedaquilina para asegurar que los pacientes que necesitan tener acceso a bedaquilina y sean tratados de tal manera se maximice los beneficios para el paciente y el programa.

El plan de implementación incluye las siguientes series de cinco pasos lógicos:

- I. Definición de un marco para la introducción de bedaquilina a nivel de país.
- II. Cumplir los requisitos mínimos para la introducción de bedaquilina
- III. Desarrollo de un plan nacional para la introducción de bedaquilina
- IV. Aplicación de la introducción de bedaquilina
- V. Generar evidencia.

Este plan toma como referencia la guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente, publicado por la Organización Mundial de la Salud en el año 2013

NHS (2015)¹³. El Servicio Nacional de Salud de Inglaterra publicó políticas para definir los criterios para la utilización de bedaquilina y delamanid como terapia adicional en pacientes con TB-MDR Y TB-XDR, con pruebas documentadas de resistencia a las fluoroquinolonas y/o intolerancia a fármacos de segunda línea.

En marzo del 2014. La Agencia Europea de Medicamentos aprueba el uso de bedaquilina en Unión Europea (incluyendo Reino Unido) como parte de un régimen de combinación apropiada para la TB-MDR pulmonar en adultos, cuando un régimen de tratamiento eficaz no puede utilizarse por razones de resistencia o tolerancia.

Criterios para su utilización de la bedaquilina:

- Bedaquilina solo debe utilizarse como parte de una terapia combinada (régimenes de tratamiento con mínimo de 4 fármacos)
- El tratamiento con bedaquilina tiene una duración de 24 semanas (6 meses), en una dosificación de 400 mg al día durante las primeras 2 semanas, seguido de 200 mg tres veces a la semana durante las 22 semanas restantes
- Prescrito en pacientes adultos (18 a 65 años) con TB-MDR o TB-XDR (confirmado por laboratorio) y resistencia documentado a las fluoroquinolonas.
- Bedaquilina no debe añadirse a un régimen fallido.
- Obtener el consentimiento informado del paciente después de describir el perfil de toxicidad de bedaquilina
- Es obligatorio el seguimiento de la prolongación del intervalo QT o del desarrollo de arritmias con electro cardiograma (ECG), determinar la línea de base en pretratamiento para el intervalo QT con seguimiento a las dos semanas y luego mensualmente durante 6 meses; repetir si se hace sintomática o después de la adición de cualquier nueva medicación que pueda prolongar el intervalo QT.

¹² Organización Mundial de la Salud OMS. Introduction of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at country level. Implementation plan. 2015

¹³ National Health Service NHS. Clinical Commissioning Policy: Bedaquiline and Delamanid for defined patients with MDR-TB and XDR-TB. Reference: NHS England F04/P/a. England 2015.



- Se requiere precaución si se administra bedaquilina concomitantemente con fármacos conocidos que prolonguen en intervalo QT por ejemplo: clofazimina, moxifloxacino o macrólidos; si esta combinación es inevitable monitorizar con ECG después de la introducción del fármaco y después mensualmente.
- La administración concomitante con inductores de CYP3A4 (tales como la rifampicina) se encuentra contraindicado, debido a su metabolismo por la misma ruta.
- Debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con medicamentos que inhiben la función del hígado como ketoconazol o lopinavir/ritonavir, ya que esto podría aumentar la concentración de bedaquilina y la toxicidad.

NTS N°104 (2013)¹⁴. La Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis vigente, establece que los medicamentos anti-TB se clasifican en grupos según su eficacia, propiedades y evaluación clínica de su efectividad anti-tuberculosis como se detalla en la tabla:

Tabla 7: Clasificación de medicamentos antituberculosis

Grupo	Medicamentos
Grupo 1: Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabutina (Rfb), estreptomycin (S).
Grupo 2: Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
Grupo 3: Fluoroquinolonas	levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)
Grupo 4: Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
Grupo 5: Agentes con evidencia limitada	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

Los esquemas individualizados para TB-MDR (tuberculosis multidrogorresistente) serán elaborados por el médico consultor y revisado posteriormente por el CRER/CER-DISA. (Comité Regional de Evaluación de Retratamientos). Los esquemas para TB-XDR (tuberculosis extremadamente resistente) serán elaborados por el médico tratante de las UNETs (Unidad Especializada en Tuberculosis) y revisados por el CNER (Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos). El esquema individualizado para el paciente con TB MDR/XDR señala que debe utilizarse medicamentos del quinto grupo solamente en los casos de TB-XDR en los que no se pueden elaborar un régimen efectivo con medicamentos de los grupos 1 al 4.

¹⁴ MINSA. NTS N° 104-MINSA/DGSPV.01 Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM N° 715-2013/MINSA.



Los pacientes con TB-XDR y aquellos con indicaciones de medicamentos del quinto grupo deben:

- Iniciar su tratamiento internados en las UNETs, por lo menos 2 meses en ambiente con adecuado control de infecciones.
- Recibir los medicamentos parenterales por catéteres subcutáneos de larga duración.
- Al alta hospitalaria, la continuación del tratamiento será en instituciones o en domicilios acondicionados con medidas de control de infecciones.

La duración total de los tratamientos para TB resistente es guiada por la conversión de los cultivos. En los casos de TB XDR la duración del tratamiento será individualizada, debiendo recibir por lo menos 24 meses. La prolongación del tratamiento mayor a 24 meses siempre debe ser autorizada por el CRER/CER-DISA y notificada a la ESN PCT (Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis).

En los casos de TB XDR la duración de los carbapenems e inyectables de segunda línea será determinado de acuerdo a la evolución clínica, bacteriológica y radiológica evaluada por los médicos tratantes de la UNET en coordinación con la CNER.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

1. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas.

2. ENSAYOS CLÍNICOS

No se encontraron ensayos clínicos en fase III, solo se encuentran ensayos clínicos de fase II

ENSAYO CLÍNICO DE FASE II¹⁵

Los ensayos clínicos de fase II son el segundo estadio en la evaluación de una sustancia o medicamento en el ser humano. Tienen como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir la eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I, en pacientes afectados por una determinada enfermedad o condición patológica.

TMC, es un estudio de fase 2, diseñado en dos etapas: una etapa exploratoria, seguida de una etapa de prueba de eficacia.

La **primera etapa (TMC-207)**¹⁶ consistió en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado de doble ciego que se llevó a cabo para evaluar la seguridad

¹⁵ Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Reglamentos de Ensayos Clínicos en el Perú. 2011.

¹⁶ Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2009;360:2397-405.



y eficacia de bedaquilina en pacientes adultos hospitalizados con tuberculosis pulmonar multirresistente en Sudáfrica.

Los criterios de exclusión incluían aislados no sensibles a aminoglucósidos (excepto estreptomina) y fluoroquinolonas, tratamiento previo para TB-MDR. Manifestaciones graves de tuberculosis extrapulmonar o neurológica. VIH positivo con un recuento de CD4 menos de 300 células/ μ l, haber recibido antirretrovirales o antifúngicos en los 90 días anteriores y arritmia cardíaca significativa.

Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos.

- El primer grupo estaba formado por **23 pacientes** que recibieron 400 mg de bedaquilina por vía oral al día durante dos semanas, seguido de 200 mg tres veces por semana durante seis semanas, en combinación de un régimen de cinco medicamentos estándar para el tratamiento de la TB-MDR.
- El segundo grupo estaba formado por **24 pacientes** que recibieron placebo durante 8 semanas en combinación con un régimen de cinco medicamentos estándar para el tratamiento de la TB-MDR.

El régimen estándar preferido consistía en cinco agentes de segunda línea: kanamicina, ofloxacina, etionamida, pirazinamida, cicloserina o terizidona. Las modificaciones al régimen de base fueron según el cultivo y los resultados de sensibilidad, así como la tolerancia y disponibilidad de los medicamentos.

Después de completar 8 semanas de tratamiento, ya sea con bedaquilina o placebo, ambos grupos continuaron recibiendo su tratamiento de base y fueron seguidos durante un total de 2 años. Es importante tener en cuenta que la duración de ocho semanas de terapia con bedaquilina en este ensayo fue inferior a la duración de 24 semanas de terapia aprobada por la FDA. El objetivo primario fue el tiempo para la conversión de los cultivos de esputo en caldo líquido, de positivo a negativo, que se define como el intervalo entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de al menos dos cultivos negativos semanales consecutivos. La edad media de los pacientes fue de 33 años; 74% varones, 55% de raza oscura, 13% eran VIH positivo y el 85% tenían cavitación en al menos un pulmón.

En la semana 8 las tasas de conversión a un cultivo fueron 48% en el grupo de bedaquilina y 9% en el grupo placebo, lo que resulta en una diferencia significativa de 39%; IC 95%: 12.3 a 63.1; $P=0.004$. La mediana Log_{10} del recuento también disminuyó más rápidamente en el grupo de bedaquilina que en el grupo de placebo. Durante los dos años de seguimiento, 23 pacientes abandonaron el estudio: 10 del grupo bedaquilina y 13 del grupo placebo. Los investigadores citan incumplimiento y el riguroso programa de investigaciones en materia de seguridad, como las razones para la interrupción del estudio. En la semana 24, el tiempo para la conversión a un cultivo de esputo negativo permaneció significativamente reducida en el grupo bedaquilina en comparación con el grupo placebo, las tasas de conversión a un cultivo negativo fueron del 81% en el grupo bedaquilina y 65.2% en el grupo placebo, lo que dio lugar a una diferencia no significativa del 15.8%, IC 95% -11.9 a 41.9; $p = 0.32$. En la semana 104, la tasa de éxito del tratamiento fue de 52,4% en el grupo bedaquilina y 47.8% en el grupo de placebo; no se proporcionó valor del P. Es importante señalar que durante este ensayo, un paciente (4.8%) del grupo de bedaquilina adquirió resistencia en comparación con los 5 pacientes (21.7%) del grupo placebo; sin embargo la diferencia no alcanzó significación estadística; $p = 0.18$.

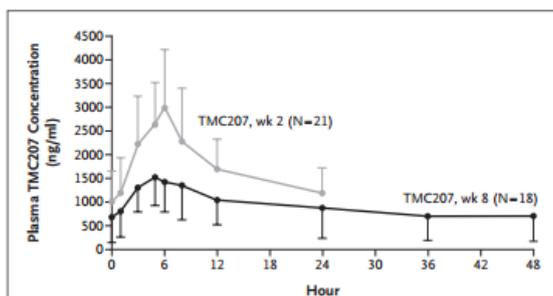
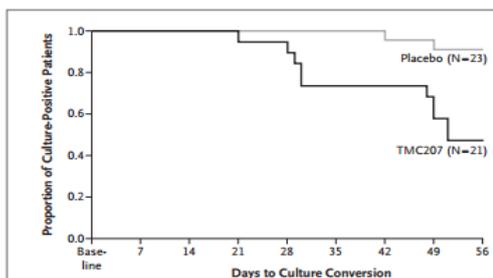


Figure 1. Mean (\pm SD) Plasma Concentration–Time Profiles for TMC207 at Week 2 and Week 8.

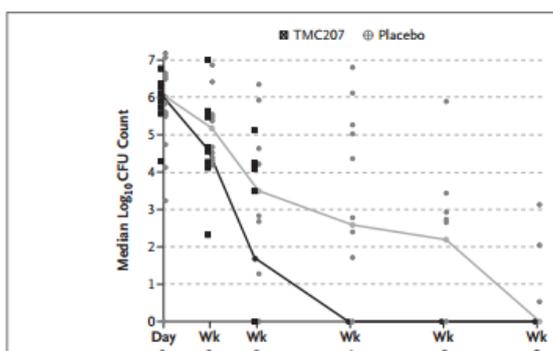
Dosing was selected to maintain plasma TMC207 concentrations above a target average steady-state plasma concentration of 600 ng per milliliter. T bars indicate standard deviations.



No. at Risk	Base-line	7	14	21	28	35	42	49	56
Placebo	23	22	21	20	19	18	16	13	11
TMC207	21	20	19	18	17	16	15	14	13

Figure 2. The Proportion of Patients with Positive Sputum Cultures and Time to Conversion.

Proportions of positive cultures were determined according to the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) system.



No. of Subjects	Day 1	Wk 1	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8
Placebo	13	13	11	12	11	7
TMC207	9	8	9	6	5	7

Figure 3. Median (\pm SD) \log_{10} Count of Colony-Forming Units (CFUs).

Median (\pm SD) \log_{10} CFU counts over time are shown in the subgroup of 22 patients who provided pooled-sputum samples.

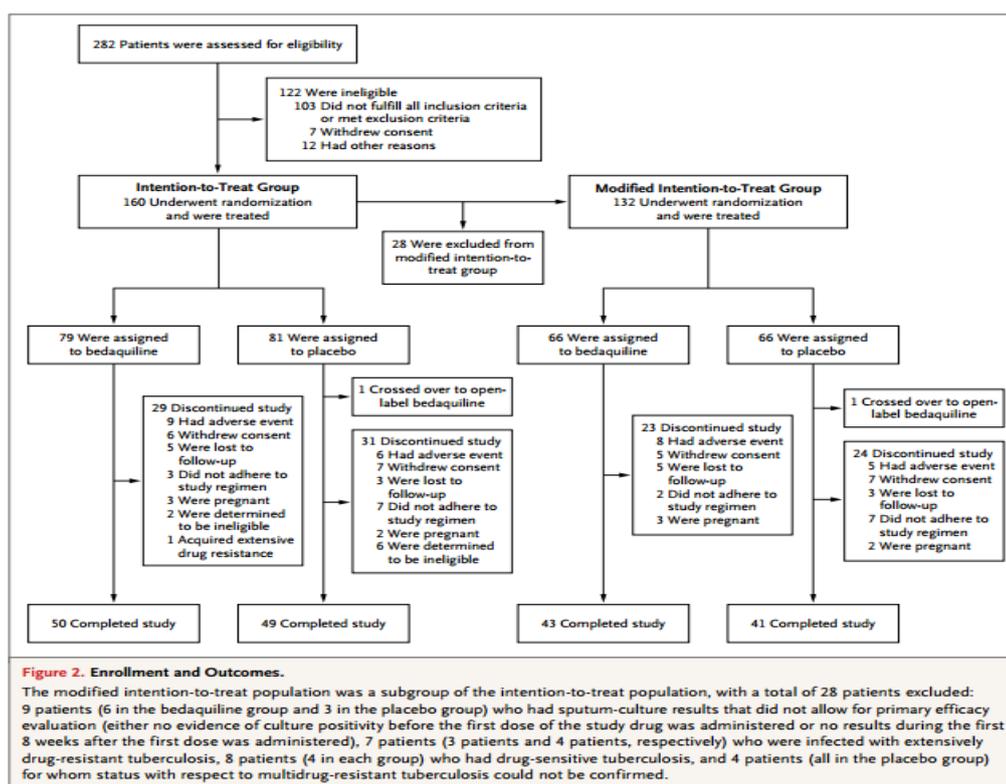
La **segunda etapa (TMC-208)**¹⁷ fue similar al diseño de la primera etapa, pero se incluyeron pacientes de Brasil, India, Letonia, Perú, Filipinas, Rusia, Sudáfrica y Tailandia. Los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos.

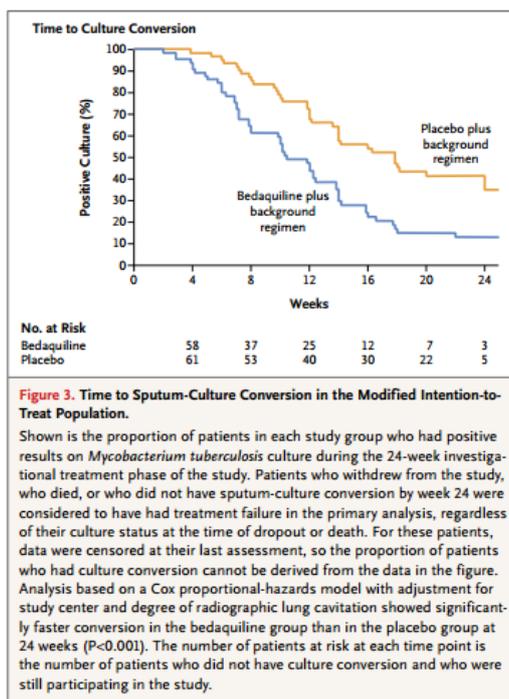
- El primer grupo estaba formado por 79 pacientes y recibió bedaquilina 400 mg por vía oral una vez al día durante las primeras dos semanas y 200 mg 3 veces por semana durante las 22 semanas siguientes, además de un régimen de base estándar para el tratamiento de la TB-MDR,
- El segundo grupo estaba formado por 81 pacientes y recibieron placebo durante 24 semanas, además de un régimen de base estándar para el tratamiento de la TB-MDR.

El régimen de base preferido era el mismo régimen usado en la primera etapa del estudio. Ambos grupos continuaron recibiendo su tratamiento de base para una duración total de 18 a 24 meses. El criterio de valoración principal de eficacia fue el tiempo de conversión del cultivo de esputo en caldo líquido, que se define como 2 cultivos negativos consecutivos recogidos al menos con 25 días de diferencia. La mediana de edad fue de 32 para el grupo de bedaquilina y 34 para el grupo placebo;

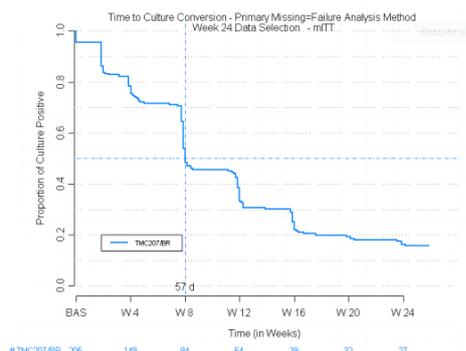
¹⁷ Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversions with bedaquiline. N Engl J Med 2014, 371: 723-32.

68% eran de sexo masculino en el grupo bedaquilina frente al 61% en el grupo de placebo; 8% eran VIH positivos en el grupo bedaquilina y 21% en el grupo placebo. Los análisis de eficacia se basan en la población modificada por intención de tratar, que incluyó 132 pacientes. La mediana del tiempo hasta la conversión del esputo fue de 12 semanas en el grupo de bedaquilina y 18 semanas en el grupo de placebo $p=0.003$. En la semana 24, la tasa de conversión del esputo fue de 79% en el grupo de bedaquilina y el 58% en el grupo de placebo; $p = 0.008$. Durante las 72 semanas de seguimiento, 57 pacientes abandonaron el estudio, 29 del grupo de bedaquilina y 31 del grupo de placebo. Los investigadores citan a los eventos adversos, la revocación del consentimiento, desobediencia, inhabilitación o pérdida del paciente durante el seguimiento, como razones para el abandono del estudio. En cuanto al análisis por intención de tratar modificada, la mediana del tiempo hasta la conversión del esputo fue de 86 días para el grupo bedaquilina y 168 días para el grupo placebo; $p=0.029$. En cuanto a los datos disponibles en la semana 88, las tasas de conversión a un cultivo negativo fueron de 66.7% en el grupo de bedaquilina y el 47% en el grupo placebo. Lo que dio lugar a una diferencia de 19.7%; $p=0.021$.





TMC209¹⁸, es un estudio de fase II multicéntrico y no controlado, incluyó a 205 pacientes procedentes de China (36%), Sudáfrica (34%), Europa del Este (22%) y América del Sur (8%) con TB-MDR o TB-XDR diagnosticados *de novo* o previamente tratados en los que el microorganismo era sensible al menos a tres medicamentos además de a bedaquilina. A diferencia de los otros ensayos, en este se excluyó a pacientes VIH+ con un recuento de CD4 inferior a 250 células/μl. El tratamiento del grupo activo incluía bedaquilina 400 mg diarios durante 2 semanas, seguido de 200 mg tres veces por semana durante 22 semanas, asociados al régimen de base, el régimen de base fue igual al ensayo C208, los criterios de inclusión también fueron iguales a los del ensayo C208 pero admitiendo pacientes TB-XDR y TB-preXDR. Para este ensayo se excluyeron pacientes VIH+ con CD4 < 250/μl. El tiempo hasta la conversión de cultivos fue de 57 días, el porcentaje de pacientes que convirtieron el cultivo a negativo durante el estudio antes de las 24 semanas fue de 79,5%.



C209: Kaplan-Meier Plot: Proportion of Culture Positive Subjects Over Time (Interim Analysis / 24-Week Data Selection, Primary Missing = Failure Analysis Method) – mITT

¹⁸ Janssen Briefing Document. TMC207 (bedaquiline): Treatment of patients with MDR-TB: NDA 204-384. US Food and Drug Administration Website. 2012 [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/>

**VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD**

TMC207-208¹⁹ Los datos de seguridad de la primera etapa de revelaron que los efectos adversos más comunes asociados con el grupo bedaquilina fueron náuseas (26,1%), dolor en las extremidades (17,4%), deficiencia auditiva bilateral (13,0%), acné (8,7%), y dolor en el pecho (4,3%). Las náuseas y los aumentos en la media del intervalo QT fueron los únicos eventos adversos que ocurrieron con frecuencia significativamente mayor en el grupo de bedaquilina que en el brazo de placebo.

Table 2. Incidence of Adverse Events.*

Adverse Event	TMC207 (N=23)	Placebo (N=24)
	no. (%)	
Gastrointestinal		
Nausea	6 (26)	1 (4)
Diarrhea	3 (13)	1 (4)
Vomiting	1 (4)	2 (8)
Abdominal pain	0	2 (8)
Deafness		
Unilateral	3 (13)	5 (21)
Bilateral	2 (9)	3 (12)
Musculoskeletal and connective tissue		
Arthralgia	4 (17)	3 (12)
Extremity pain	2 (9)	4 (17)
Back pain	0	3 (12)
Respiratory		
Hemoptysis	3 (13)	4 (17)
Pleuritic pain	2 (9)	0
Chest pain	2 (9)	4 (17)
Pharyngolaryngeal pain	1 (4)	2 (8)
Cutaneous		
Rash	2 (9)	4 (17)
Pruritus	2 (9)	2 (8)
Central nervous system		
Dizziness	3 (13)	2 (8)
Headache	2 (9)	2 (8)
Hyperuricemia	4 (17)	3 (12)
Infections	3 (13)	5 (21)
Eye disorders	3 (13)	1 (4)
Reproductive system and breast disorders	1 (4)	3 (12)

* The adverse events include those reported by at least two patients in either treatment group during the double-blind treatment period, regardless of severity or causality. P=0.04 for nausea; P>0.05 for all other adverse events.

¹⁹ Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2009;360:2397-405.

TMC207-208²⁰ Los datos de seguridad de la segunda etapa reveló que la mayoría de los eventos adversos comunes asociados con el grupo bedaquilina fueron náuseas (34%), artralgia (34%), cefalea (27%), hiperuricemia (25%), vómitos (25%), hemoptisis (19%), el prurito (13%), insomnio (13%), mareo (11%), dolor abdominal (11%), dolor de espalda (10%), y pirexia (10%). Los eventos adversos como náuseas y el aumento de la media QT, eran uniformemente distribuidos en ambos grupos de tratamiento.

Sin embargo, un análisis secundario de TMC207-208 reveló 10 muertes en el grupo de bedaquilina en comparación con 2 muertes en el grupo de placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa. La causa exacta de esta diferencia en la mortalidad es desconocida.

Table 2. Adverse Events during 120 Weeks in the Intention-to-Treat Population.*

Variable	Bedaquiline (N=79)	Placebo (N=81)
Median duration of overall treatment phase (range) — wk	91.7 (2.0–120.0)	94.1 (2.0–137.3)
Adverse event — no. (%)		
Any	78 (99)	79 (98)
Related to treatment	55 (70)	56 (69)
Grade 3 or 4†	34 (43)	29 (36)
Leading to discontinuation of treatment	4 (5)	5 (6)
Serious adverse events — no. (%)‡	18 (23)	15 (19)
Adverse event occurring in ≥20% of patients — no. (%)		
Nausea	32 (41)	30 (37)
Arthralgia	29 (37)	22 (27)
Vomiting	23 (29)	22 (27)
Headache	23 (29)	18 (22)
Hyperuricemia	20 (25)	27 (33)
Hemoptysis	16 (20)	14 (17)

* There were no significant differences between the two groups in any category as calculated by means of Fisher's exact test in a post hoc analysis.

† Events were graded according to the Division of Microbiology and Infectious Diseases criteria.¹⁴

‡ Two serious adverse events were considered by the investigator to be possibly related to a study drug, including 2 events of acute pancreatitis in 1 patient in the bedaquiline group and spontaneous abortion in 1 patient in the placebo group.

TMC207-209²¹ Los datos de seguridad revelaron que los efectos adversos más comunes asociados con el grupo bedaquilina eran hiperuricemia (14%), artralgia (12%) y náuseas (11%).

²⁰ Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversions with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014, 371: 723-32.

²¹ Janssen Briefing Document. TMC207 (bedaquiline): Treatment of patients with MDR-TB: NDA 204-384. US Food and Drug Administration Website. 2012 [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/>



El grupo de Evaluación GENESIS-SEFH²² de España realizó los análisis combinados de la mortalidad en el estudio TMC208-1 y TMC208-2 observó que 12 de 102 pacientes (11.8%) del grupo de bedaquilina fallecieron en comparación con 4 de 105 (3,8%) del grupo placebo, siendo el NND (Número Necesario para Dañar) igual a 14 (IC95% 7-334). Ellos indicaron que si se admite las tasas de curación de acuerdo con los criterios de la OMS²³ (57,6% frente a 31,8%, NNT 4, IC95% 3-11), se puede calcular el LHH (*likelihood of being helped versus harmed*, posibilidad de ser ayudado frente a la de ser perjudicado) definido como $(1/NNT)/(1/NNH)$. En este caso, este valor vendría dado por $(1/4)/(1/14) = 3,5$, es decir, por cada 3,5 pacientes que curen con bedaquilina se producirá un fallecimiento.

VIGIACCESS²⁴

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que hasta el 2015 se recuperaron 26 registros distribuidos en 47 tipos de sospechas de reacciones adversas para el medicamento bedaquilina,

▼ Adverse drug reactions (ADRs)

- ▶ Cardiac disorders (2)
- ▶ Ear and labyrinth disorders (2)
- ▶ Endocrine disorders (2)
- ▶ Gastrointestinal disorders (7)
- ▶ General disorders and administration site conditions (6)
- ▶ Infections and infestations (1)
- ▶ Injury, poisoning and procedural complications (4)
- ▶ Investigations (9)
- ▶ Metabolism and nutrition disorders (3)
- ▶ Musculoskeletal and connective tissue disorders (1)
- ▶ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (1)
- ▶ Nervous system disorders (3)
- ▶ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (2)
- ▶ Skin and subcutaneous tissue disorders (3)
- ▶ Surgical and medical procedures (1)

²² GENESIS-SEFH Bedaquilina en tuberculosis pulmonar multiresistente España 2014

²³ Organización Mundial de la Salud-OMS. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug resistant tuberculosis. Expert Group Meeting Report. 2013

²⁴ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



▼ Geographical distribution

Continent	Count	Percentage
Americas	15	58
Asia	3	12
Europe	8	31

▼ ADR reports per year

Year	Count	Percentage
2015	20	77
2014	3	12
2013	1	4
2012	2	8

OPS.²⁵ En las recomendaciones del comité de Expertos para la selección de medicamentos en el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud del 2015, señalan en lo que respecta al perfil de seguridad de bedaquilina, que en el ensayo controlado aleatorizado (C-208), los resultados mostraron una mayor mortalidad con el tratamiento de bedaquilina. Había 10 muertes en el grupo bedaquilina y dos en el grupo placebo, esta diferencia en la mortalidad (10,2) fue estadísticamente significativa. 5 muertes en el grupo bedaquilina y 2 en el grupo placebo estaban relacionados con la progresión de la tuberculosis.

Además bedaquilina produjo una mayor tasa de efectos adversos como la prolongación del intervalo QT, trastornos pancreáticos y hepáticos entre otros. Los expertos de la OPS informaron que la calidad de la evidencia fue muy baja y cualquier estimación del efecto era muy incierto. No existen datos clínicos disponibles sobre el tratamiento con bedaquilina para periodos de más de 24 semanas, así mismo no existen datos clínicos disponibles en lo que respecta al tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar (hueso, sistema nervioso central). El efecto global se considera muy incierto.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN COSTOS

- La Organización Panamericana de la Salud-OPS²⁶ señala que la adquisición de este medicamento a través del Fondo Estratégico debe ser limitada para el uso en pacientes con tuberculosis multi y extensivamente resistente (M-XDR TB) en que hay pocos o ningún tratamiento disponible y usado según el régimen recomendado por la OMS para M-XDR-TB. Los pacientes que reciben este medicamento deben ser controlados para posibles eventos adversos o efectos tóxicos relacionados al medicamento a través de programas nacionales de farmacovigilancia y datos del Programa de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional (UPPSALA)

En las recomendaciones del comité de Expertos para la selección e inclusión de medicamentos al Fondo Estratégico de la OPS²⁷ indica que se ha recibido una propuesta por parte de la empresa innovadora de estrategias de diferenciación de

²⁵ Pan American Health Organization. Recommendations of the Expert Committee for the Selection and Inclusion of Medicines in the Pan American Health Organization's Strategic Fund 2015.

²⁶ Organización Panamericana de la Salud. Lista de Medicamentos del Fondo Estratégico. Noviembre 2015 [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.paho.org/>

²⁷ Organización Panamericana de la Salud. Recommendations of the Expert Committee for the Selection and Inclusion of Medicines in the Pan American Health Organization's Strategic Fund 2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: <http://www.paho.org/>



precios para el acceso a bedaquilina. La gama de los costos para el tratamiento de 24 semanas varía desde US \$ 900 para los países de bajos ingresos a US \$ 3 000 para los países de ingresos medios, y hasta US \$ 30 000 para los países con ingresos altos.

- Según la información brindada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis²⁸, este medicamento sería utilizado en 50 pacientes con TB-XDR y según su informe presentado, correspondería un gasto de S/ 565 410.00

Medicamento	Dosis diaria	Costo Unidad S/	Costo/ 24 semanas/ paciente S/	Costo/50 casos S/
Bedaquilina 100 mg tableta	400 mg/día x 2 semanas 200 mg/3 veces por semana x 22 semanas	60.15	11 308.20	565 410.00

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

Según la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"²⁹ de la OMS, el medicamento Bedaquilina no está precalificado.

Bedaquilina se encuentra autorizado en Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia³⁰ como Estados Unidos, Bélgica, España, Alemania, Unión Europea, entre otros; para el tratamiento de la TB-MDR, cuando no exista otro tratamiento.

En la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales se encuentra bedaquilina 100 mg tabletas, sin embargo en la 5° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS (abril 2015) no se encuentra el medicamento bedaquilina.

X. CONCLUSIONES

- Bedaquilina es una diarilquinolina que inhibe específicamente la adenosina 5'-trifosfato (ATP) sintasa microbacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en *M. tuberculosis*. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosis tanto replicantes como no replicantes.
- La dosificación recomendada de bedaquilina para el tratamiento de la TB-XDR se inicia con 400 mg por vía oral una vez al día durante 2 semanas, luego 200 mg por vía oral 3 veces por semana (por lo menos 48 horas entre las dosis) durante 22 semanas. La administración del medicamento es con alimentos y bajo observación directa; los comprimidos deben tragarse enteros.

²⁸ MINSa Memorandum N°530-2016-DGSP/MINSa de fecha 16 febrero 2016

²⁹ World Health Organization-WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2016]. Url disponible en: <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

³⁰ Ministerio de Salud. DIGEMID/CENADIM. . [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2016]. Url disponible en: <http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/recursos/enlaces.html>



- En la actualidad la evidencia disponible sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) es de baja calidad, pero los resultados disponibles de los ensayos clínicos de fase II indicarían que bedaquilina podría contribuir a la curación y control de la tuberculosis; por lo que la OMS, las Agencias Reguladoras y otras organizaciones han solicitado al laboratorio fabricante a llevar a cabo ensayos clínicos de fase III con la finalidad de obtener mayor claridad sobre la posición de la bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis.
- El ensayo clínico de fase II TMC207 en su primera etapa señala que en la semana 24, el tiempo para la conversión a un cultivo de esputo negativo permaneció significativamente reducida en el grupo bedaquilina en comparación con el grupo placebo, las tasas de conversión a un cultivo negativo fueron del 81% en el grupo bedaquilina y 65.2% en el grupo placebo, lo que dio lugar a una diferencia no significativa del 15.8%, IC 95% -11.9 a 41.9; $p = 0.32$. En la semana 104, la tasa de éxito del tratamiento fue de 52,4% en el grupo bedaquilina y 47.8% en el grupo de placebo; no se proporcionó valor del P. Es importante señalar que durante este ensayo, un paciente (4.8%) del grupo de bedaquilina adquirió resistencia en comparación con los 5 pacientes (21.7%) del grupo placebo; sin embargo la diferencia no alcanzó significación estadística; $p = 0.18$.
- El ensayo clínico de fase II TMC207 en su segunda etapa indican que la mediana del tiempo hasta la conversión del esputo fue de 12 semanas en el grupo de bedaquilina y 18 semanas en el grupo de placebo $p=0.003$. En la semana 24, la tasa de conversión del esputo fue de 79% en el grupo de bedaquilina y el 58% en el grupo de placebo; $p = 0.008$. Durante las 72 semanas de seguimiento, 57 pacientes abandonaron el estudio, 29 del grupo de bedaquilina y 31 del grupo de placebo. En cuanto al análisis por intención de tratar modificada, la mediana del tiempo hasta la conversión del esputo fue de 86 días para el grupo bedaquilina y 168 días para el grupo placebo; $p=0.029$. En cuanto a los datos disponibles en la semana 88, las tasas de conversión a un cultivo negativo fueron de 66.7% en el grupo de bedaquilina y el 47% en el grupo placebo. Lo que dio lugar a una diferencia de 19.7%; $p=0.021$.
- El ensayo clínico de fase II TMC209 señala que el tiempo hasta la conversión de cultivos fue de 57 días, el porcentaje de pacientes que convirtieron el cultivo a negativo durante el estudio antes de las 24 semanas fue de 79,5%.
- En los ensayos clínicos revisados las medidas de las variables de eficacia no coinciden con las establecidas por la OMS en la que define la curación como: Paciente de categoría IV que ha completado el tratamiento según el protocolo del programa con al menos cinco cultivos consecutivos negativos a partir de las muestras recogidas con 30 días de diferencia, realizados en los últimos 12 meses de tratamiento.
- Bedaquilina presenta algunos efectos adversos graves aunque poco frecuentes como la prolongación del intervalo QT y la posible alteración de la función hepática.
- En los estudios se observó incremento de la mortalidad con bedaquilina, según los resultados del análisis combinado realizada por el grupo GENESIS-SEFH, las diferencias de mortalidad entre los grupos activo y control fue de 11.8% frente a 3.8%, con un NND de 14 (IC95% 7-334), a este resultado si se admite las tasas de curación



de acuerdo con los criterios de la OMS (57,6% frente a 31,8%, NNT 4, IC95% 3-11), se puede calcular el LHH, en este caso sería 3,5, es decir, por cada 3,5 pacientes que curen con bedaquilina se producirá un fallecimiento.

- Según la información brindada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, el tratamiento de 50 pacientes con TB-XDR con bedaquilina representaría un presupuesto adicional de S/ 565 410.00, en este contexto la Estrategia Sanitaria debe evaluar el resultado de este tratamiento en relación a su impacto sanitario y presupuestal.
- En base a la evidencia encontrada, el uso de bedaquilina 100 mg tabletas por parte de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis debe limitarse al tratamiento en pacientes adultos con TB-XDR pulmonar confirmada por laboratorio cuando no se puede proporcionar otro régimen de tratamiento.
- La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis para la aplicación de este tratamiento debe cumplir las condiciones incluidas en la "Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente" recomendada por la Organización Mundial de la Salud:
 - La administración de bedaquilina debe realizarse en condiciones de monitoreo estricto.
 - Inclusión adecuada de pacientes: adultos (≥ 18 años) con enfermedad pulmonar; especial cautela en personas mayores de 65 años de edad y en adultos con VIH que no responden a otros regímenes de tratamiento. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños.
 - Obtención del consentimiento informado del paciente o su apoderado antes del inicio de su tratamiento con bedaquilina.
 - Seguimiento y evaluación de la adherencia por los pacientes al régimen establecido para el tratamiento de la TB-XDR y su resultado terapéutico.
 - Implementación de la Farmacovigilancia intensiva para bedaquilina y el reporte obligatorio de las reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de DIGEMID, así como el establecimiento de acciones orientadas al control y minimización de los riesgos que se presentan por el uso este medicamento.