

**INFORME TÉCNICO N° 003 - 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:	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública-MINSA
Número de casos anuales:	100 casos ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Bedaquilina
Formulación propuesta para inclusión	Bedaquilina 100 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario²:	01 registro sanitario vigente

III. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, en relación a la utilización del medicamento bedaquilina 100 mg Tableta, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de la tuberculosis Extensamente Resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea.

Con fecha de 21 de abril de 2016 se remitió el Informe Técnico N° 001-2016-DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA (Proveído N° 014-2016-DIGEMID-DAUS/MINSA) a la Dirección General de Salud de las Personas en el que se indicó que hasta abril del 2016, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la eficacia y la seguridad del medicamento bedaquilina 100 mg, en donde la evidencia disponible sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) es de baja calidad, pero los resultados disponibles de los ensayos clínicos de fase II indicaban que bedaquilina podría contribuir a la curación y control de la tuberculosis.

Así mismo, señala en el informe que bedaquilina presenta algunos efectos adversos graves aunque poco frecuentes como la prolongación del intervalo QT y la posible alteración de la función hepática, además en los estudios se observó incremento de la mortalidad con bedaquilina, según los resultados del análisis combinado realizado 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.

¹ Memorandum N° 2989-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 de octubre del 2016

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2016.



De acuerdo al informe se concluyó que 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.

IV. ETRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN

Pregunta de evaluación:

¿Es efectivo/eficaz el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)?

¿Es seguro el uso de bedaquilina cuando se usa a largo plazo (tiempo mayor a 24 semanas)?

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.

Se acoto el periodo de tiempo entre el 01/04/2016 al 30/11/2016.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT)³ 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 se reportó 31,052 casos de tuberculosis en todas sus formas, de los cuales 1,281 fueron resistentes a isoniacida y rifampicina (TB multidrogorresistente-TB MDR), los medicamentos más importantes para el tratamiento de la tuberculosis; 77 cumplieron criterios para la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR). En los años 2014 y 2015 en relación a una mayor oferta y descentralización de las pruebas de sensibilidad, el número de casos confirmados de TB XDR se incrementaron a 91 y 105 casos nuevos/año respectivamente.
- Las tasas de curación de la TB XDR han sido menores en relación a los casos de TB MDR, a nivel mundial sobre todo en países con alta endemia de TB-VIH y en el Perú hasta antes del 2012. En países de baja incidencia de VIH, se reportan tasas de curación entre 50 y 70%, cuando el esquema antibiótico se dirige precozmente según las pruebas de susceptibilidad a medicamentos de segunda línea.
- Desde el año 1999 al 2014 la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Tuberculosis (ESNPCT) ha notificado 648 casos de TB XDR, con una tendencia de meseta en los últimos tres años y un incremento progresivo en la cobertura de pruebas de sensibilidad.

VI. 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.

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

³ Memorandum N° 2989-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 de octubre del 2016

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



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.

VII. TRATAMIENTO

SUMARIOS:

Con la fecha acotada en el periodo de tiempo entre el 01/04/2016 al 30/11/2016, las bases de MICROMEDEX⁵, BEST PRACTICE⁶, DYNAMED⁷ no modificaron su información con respecto a lo indicado en el informe anterior.

UPTODATE⁸

Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos

Bedaquilina es una diarilquinolona, bactericida contra *M. tuberculosis*. En dos ensayos clínicos de fase II (440 pacientes con TB-MDR), los que recibieron bedaquilina en combinación con tratamiento optimizado de base, tuvieron una conversión más rápida y más frecuente del cultivo de esputo que los pacientes que recibieron únicamente tratamiento de base (77,6% frente a 57,6%). Sin embargo, en los datos presentados para su aprobación por la FDA, se observó frecuentemente muertes entre los pacientes que recibieron tratamiento con bedaquilina, que entre aquellos tratados con únicamente regímenes de base (11,4% frente al 2,5%). Bedaquilina también puede prologar el intervalo QTc, tal vez con más frecuencia en los pacientes tratados con otros agentes que prolongan el QTc, tales como la clofazimina, una condición que puede conducir a la arritmia cardíaca o la muerte. Como delamanid también prolonga el intervalo QTc, ha habido resistencia inicial por parte de algunos expertos de utilizar estos fármacos en combinación. Además, mientras que las correlaciones genotípicas de resistencia fenotípica a bedaquilina todavía están siendo aclaradas, existe evidencia potencial de resistencia cruzada para bedaquilina y clofazimina. Dada su extrema vida media terminal larga (4 a 5 meses), bedaquilina se administra primero a una dosis de carga de 400 mg por vía oral una vez al día durante dos semanas, seguido de 200 mg por vía oral tres veces por semana, para una duración total de tratamiento de solamente 24 semanas.

Por lo tanto:

- Debe evitarse el uso de bedaquilina con rifampicina u otros fármacos que inducen o suprimen CYP3A4.

⁵ Micromedex Drug Summary Information. BEDAQUILINA. Micromedex® (version 2, 0). [Internet]. Actualizado Nov 10, 2016 [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

⁶ Horne D. Pulmonary tuberculosis. Best Practice® [En línea]. Fecha de actualización: febrero 2016 [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>

⁷ BEDAQUILINE. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. Actualizado Enero 04, 2016 [Fecha de consulta: noviembre 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/>



- Debe evitarse el uso de bedaquilina en pacientes con insuficiencia hepática grave y utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Dada la larga semivida de eliminación, la interrupción de bedaquilina se debe considerar entre cuatro a cinco meses antes de la interrupción de otras drogas programadas, para evitar la exposición a bajos niveles de bedaquilina como un solo fármaco.
- Al inicio del tratamiento se debe realizar un electrocardiograma y repetirse al menos a las 2, 12 y 24 semanas después de iniciado el tratamiento o al presentarse síncope. Los niveles de potasio, calcio y magnesio en suero se deben obtener al inicio del tratamiento y monitorearse hasta que esté totalmente corregido. Puede ser necesario electrocardiogramas más frecuentes en aquellos pacientes con predisposiciones subyacentes o antecedentes de arritmia cardíaca, y un QTC de > 500 ms, o arritmia ventricular documentado que motiven la interrupción de bedaquilina.

GUIAS DE PRACTICA CLINICA (INTERNACIONALES):

En el periodo acotado entre el 01/04/2016 al 30/11/2016, se encontraron las siguientes Guías Clínicas de calidad, publicadas en relación al uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis XDR:

OMS (2016)⁹

La OMS en su guía para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, hace una propuesta importante sobre la duración y la composición de los esquemas terapéuticos para pacientes adultos y niños con tuberculosis multi y extensivamente resistente (M/XDR) o aislamientos monorresistentes a isoniazida o rifampicina, así como también en los casos de tuberculosis causados por *M. bovis*.

La guía plantea comparar:

- Eficacia y la seguridad de regímenes estandarizados acortados, de hasta doce meses de duración (shorter regimens) para TB M/XDR versus los tratamientos convencionales más largos.
- Relacionar los resultados finales del tratamiento adecuado con respecto al momento de inicio del mismo (delay of starting)
- Evaluar el efecto de la intervención quirúrgica cuando estuviera indicada.

Reclasificación de los medicamentos para tuberculosis drogo resistente:

- GRUPO A: levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino
- GRUPO B: amikacina, capreomicina, kanamicina (estreptomina); en niños que no se encuentren graves se puede evitar el uso de estos agentes
- GRUPO C: etionamida (o protionamida), cicloserina (Terizidona), linezolid, clofazimina
- GRUPO D (para añadir; no son parte del grupo central de fármacos)
 - GRUPO D1: pirazinamida, etambutol, isoniazida a dosis alta
 - GRUPO D2: bedaquilina y delamanid
 - GRUPO D3: PAS, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina-clavulanato

El grupo D2 se compone de dos nuevos fármacos: bedaquilina y delamanid. La OMS publicó políticas provisionales sobre el uso de estos medicamentos en el 2013 y 2014. La presente guía no modifica las recomendaciones anteriores sobre cómo se puede añadir bedaquilina y

⁹ World Health Organization-WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.



delamanid a un régimen básico de TB-MDR en adultos. Aún no es posible recomendar su uso en niños. Cuando los resultados de los estudios en curso y los ensayos clínicos de fase III estén disponibles, la evidencia de la efectividad de estos dos nuevos fármacos será reevaluada con respecto a otros medicamentos que constituyen el régimen de TB-MDR.

INFORMES INDEPENDIENTES:

ESPAÑA (2016)¹⁰

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en su Informe de Posicionamiento Terapéutico de bedaquilina, señala:

- La TB-MDR es un problema con limitada repercusión desde el punto de vista cuantitativo en España, pero de gran relevancia clínica y epidemiológica.
- Los datos de eficacia en el estudio de fase IIb C-208 mostraron una mejora significativa en los tiempos de conversión del esputo y una mejor tasa de respuesta al comparar con placebo (diferencia de 42 días y del 18% al final del estudio, respectivamente). El estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas, como la existencia de leves diferencias en cuanto a las características basales de los grupos de bedaquilina y placebo en este estudio (en cuanto a la proporción de pacientes VIH 10% vs 20%; hipoalbuminemia grado 2, 20% vs 36%), aunque el impacto de estas diferencias no fue relevante al evaluar las tasas de conversión en base al grado de hipoalbuminemia.
- En el estudio C-209, obtuvo resultados superiores que el estudio pivotal, probablemente debido a que el régimen de base no era el mismo para todos los pacientes, individualizándose y optimizándose en base a los análisis de sensibilidad in vitro (levofloxacino, capreomicina, ácido paraminosalicílico entre otros), lo que podría explicar parcialmente los mejores resultados obtenidos. Sin embargo, esto se asemeja en mayor medida a la práctica clínica real y se considera que el estudio C209 apoya los resultados obtenidos en el estudio controlado C208.
- Debido a que la bedaquilina debe usarse en combinación con otros antituberculosos activos y que no todos los antituberculosos de segunda línea tienen la misma eficacia, se solicitó un análisis de las tasas de conversión a las 24 semanas en función al régimen de base utilizado o de su sensibilidad confirmada. Este análisis indica que bedaquilina debe usarse al menos con otros 3 antituberculosos con sensibilidad confirmada, de los cuales al menos uno debe ser una fluoroquinolona o un medicamento inyectable.
- El perfil de seguridad parece favorable con las limitaciones de la escasa población expuesta, a la espera de confirmar el perfil de seguridad con los resultados del ensayo clínico fase III STREAM. Dado que el régimen que incluye bedaquilina logra acortar el tiempo de exposición y que la toxicidad parece ser principalmente gastrointestinal, con una proporción de retirada por efectos secundarios del 5,1% de la población expuesta a bedaquilina en el estudio C-208, que fue del 3,4% en el estudio C-209. En los pacientes tratados será necesario un control electrocardiográfico para descartar el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias. Queda por dilucidar y confirmar los casos de mortalidad, resolución clínica de la tuberculosis y tasa de recaída en los pacientes expuestos a bedaquilina, de modo que se realizará un seguimiento de 2 años tras completar el tratamiento a los pacientes del ensayo fase III STREAM.

¹⁰ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PT-bedaquilina/V1/08062016. Informe de posicionamiento terapéutico de bedaquilina. 8 de junio de 2016.



- Se recomienda la utilización de bedaquilina en combinación con otros medicamentos antituberculosos únicamente bajo la prescripción y supervisión de un experto en el tratamiento de la TB y en régimen de tratamiento directamente observado (TOD) especialmente cuando:
 - No sea posible instaurar un tratamiento estándar con 4 fármacos de segunda línea de diferente clase, incluyendo un medicamento inyectable y una quinolona con pirazinamida.
 - En el caso de TB pre-XDR a la que se añade resistencia a fluoroquinolonas.
 - En el caso de TB-XDR cuando no se dispone de al menos cuatro medicamentos de segunda línea con sensibilidad confirmada.
- Las consideraciones finales del Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico (GCPT) indica que la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para bedaquilina.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

REVISIONES SISTEMATICAS/METANALISIS

En el periodo acotado entre el 01/04/2016 al 30/11/2016, no se encontraron metaanálisis ni revisiones sistemáticas publicadas en relación al uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis XDR.

ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

En el periodo acotado entre el 01/04/2016 al 30/11/2016, no se encontraron Ensayos Clínicos Aleatorizados de fase III, publicadas en relación al uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis XDR.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

VIGIACCESS¹¹

La Base de Datos Vigi-Access del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2016 para el medicamento bedaquilina 130 registros de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs).

¹¹ The Uppsala Monitoring Centre. VVigiAcces [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



	REACCIONES ADVERSAS	CASOS
1	Investigations	21
2	Gastrointestinal disorders	15
3	General disorders and administration site conditions	15
4	Injury, poisoning and procedural complications	14
5	Cardiac disorders	9
6	Nervous system disorders	9
7	Skin and subcutaneous tissue disorders	7
8	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6
9	Ear and labyrinth disorders	5
10	Infections and infestations	5
11	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5
12	Metabolism and nutrition disorders	4
13	Endocrine disorders	2
14	Eye disorders	2
15	Hepatobiliary disorders	2
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2
17	Renal and urinary disorders	2
18	Vascular disorders	2
19	Blood and lymphatic system disorders	1
20	Psychiatric disorders	1
21	Surgical and medical procedures	1

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia durante el periodo diciembre 2015 a septiembre 2016 ha recibido 04 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a Bedaquilina procedentes del titular de registro sanitario, según se detalla a continuación:¹²

Edad(años)	Laboratorio	RAM sospechadas
36	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	Muerte
37	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	Cambios electrocardiográficos con signos de fibrilación auricular y resultados electrocardiograma anormales (intervalo QT prolongado)
29	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	Falla respiratoria aguda
25	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	Incial QT360 QTc=396, FC80bpm; control QT=480 QTc=517; FC=74 bpm diferencia mayor 60MS

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN COSTOS

- Según la información brindada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis¹³, este medicamento sería utilizado en 100 pacientes con TB-XDR y según su informe presentado, correspondería un gasto de S/ 1 130 820.00

¹² DIGEMID-MINSA Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

¹³ MINSA Memorandum N°2989-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 octubre 2016



Medicamento	Dosis diaria	Costo Unidad S/	Costo/ 24 semanas/ paciente S/	Costo/100 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	1 130 820.00

- Considerar que la revisión de costos solo considera al medicamento bedaquilina 100 mg tableta mas no los otros medicamentos que forman parte del esquema de tratamiento, ni el costo de las reacciones adversas y su tratamiento o cualquier otra complicación

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

Según la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"¹⁴ de la OMS, el medicamento Bedaquilina no está precalificado.

Bedaquilina se encuentra autorizado en Agencias Regulatoras de Alta Vigilancia¹⁵ 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 Esenciales¹⁶ se encuentra bedaquilina 100 mg tabletas, sin embargo en la 5° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños¹⁷ de la OMS (abril 2015) no se encuentra el medicamento bedaquilina.

XII. 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.
- 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 Regulatoras y otras organizaciones han solicitado al laboratorio fabricante a llevar a cabo ensayos clínicos de fase

¹⁴ World Health Organization-WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. Url disponible en: <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

¹⁵ Ministerio de Salud. DIGEMID/CENADIM. . [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. Url disponible en: <http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/recursos/enlaces.html>

¹⁶ World Health Organization 2015. Who Essential Drug List N° 19. Medicamentos esenciales 19 th edición. April 2015.

¹⁷ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children N° 05 list. April 2015.



III con la finalidad de obtener mayor claridad sobre la posición de la bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis.

- Las agencias reguladoras incluido Perú aprueban el uso condicional de bedaquilina 100 mg tableta para el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente, basados en la fase II de datos clínicos, considerando que la finalización y publicación de los resultados de la fase III son de vital importancia.
- La OMS establece que bedaquilina forma parte del Grupo D2 de la clasificación de medicamentos antituberculosos drogo resistentes.
- El de Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-CENAFYT de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID. Ha recibido entre diciembre 2015 a septiembre 2016 la notificación de 04 sospechas de reacciones adversas, en el que incluye la muerte de un paciente, además la prolongación del intervalo QT y falla respiratoria aguda en otros 3 pacientes.
- Sin Considerar los costos adicionales de los otros medicamentos que forman parte del esquema de tratamiento, reacciones adversas y/o cualquier otra complicación, el costo del medicamento bedaquilina 100 mg tableta para los 100 pacientes nuevos que hace referencia la ESNPCT, representaría un gasto al país de 1 130 820.00 Soles.
- Se ha realizado una búsqueda bibliográfica acotada en el periodo entre el 01/04/2016 al 30/11/2016, sobre la eficacia y seguridad del medicamento bedaquilina 100 mg tableta; y no se ha encontrado nueva información disponible que cambie la opinión del uso de este medicamento a nivel internacional.
- En base a la evidencia encontrada, el uso de bedaquilina 100 mg tableta 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 deberá 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.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

- Tratamiento Administrado bajo condiciones cuidadosamente monitoreadas para permitir la efectividad y seguridad optima de los medicamentos (protocolos de tratamiento)
- 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, considerando los casos de sospechas de reacciones adversas a bedaquilina reportados hasta el momento.

RLB/ISR/isr