

**INFORME TÉCNICO N° 007- 2016 DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA****I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Bedaquilina 100 mg tabletas
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de la tuberculosis Multidrogo Resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR)
<b>Institución que lo solicita:</b>	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública-MINSA
<b>Número de casos anuales:</b>	100 casos <sup>1</sup>

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Bedaquilina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Bedaquilina 100 mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>2</sup>:</b>	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.

**IV. ETRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN**Pregunta de evaluación:

¿Es efectivo/eficaz el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis Multidrogo Resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-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

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

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



- 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.

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) <sup>3</sup> 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

### FARMACOLOGÍA<sup>4</sup>

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

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

<sup>4</sup>Sirturo. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios. Marzo 2016



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.

## VII. TRATAMIENTO

### SUMARIOS:

#### MICROMEDEX<sup>5</sup>

En la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, en combinación con al menos otros 3 agentes, se señala lo siguiente:

- Iniciar bedaquilina 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.

La base de datos Micromedex no señala información sobre el manejo de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

#### BEST PRACTICE<sup>6</sup>

- La tuberculosis extensamente resistente a los fármacos se define como la resistencia al menos a isoniazida y rifampicina, a cualquier fluoroquinolona, y a cualquier de los tres agentes inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina).
- Se puede sospechar resistencia a fármacos sobre la base de información histórica y epidemiológica.
- El manejo requiere una consulta con expertos.
- Si la probabilidad de TB MDR es baja, se recomiendan medicamentos estándar, teniendo en cuenta la tolerancia, efectos secundarios y el costo de otros fármacos de segunda línea.
- Si la sospecha de TB MDR es alta, deben considerarse los 4 fármacos estándar, más ciertos fármacos de segunda línea (por ejemplo, una fluoroquinolona y un agente inyectable).

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

<sup>6</sup> 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/>



- El régimen final debe basarse en los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos.
- Nunca se debe agregar un solo medicamento nuevo a un régimen fallido.
- La dosificación intermitente no suele ser una opción para los regímenes de TB MDR.
- Los medicamentos menos preferidos son una parte importante del tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a fármacos, que no toleran los fármacos preferidos, estos incluyen inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina), fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino), etionamida, cicloserina, ácido aminosalicílico, linezolid y bedaquilina.

La base de datos BestPractice no señala información sobre el manejo de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

#### DYNAMED<sup>7</sup>

- Sobre la tuberculosis extremadamente resistente indica que es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniazida, rifampicina, cualquier fluoroquinolona, y al menos 1 de los 3 inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina)
- Sobre el tratamiento de la TB XDR señala:
  - El tratamiento de sospecha o confirmación de la TB XDR debe ser realizado por o en estrecha consulta con un experto.
  - La base del tratamiento es el régimen con multidroga
  - El cultivo y la prueba de sensibilidad a fármacos es crucial para guiar el tratamiento. La terapia empírica debe iniciarse a la espera del cultivo y a los resultados de susceptibilidad
  - Nunca agregar sólo un nuevo fármaco a un régimen ineficaz
  - Al iniciar o cambiar de tratamiento siempre usar  $\geq 3$  fármacos no utilizados previamente que han demostrado susceptibilidad in vitro; incluir un agente inyectable al régimen; utilizar  $> 3$  agentes, si están disponibles otros medicamentos no utilizados previamente propensos a ser activos; considerar los regímenes con 4 a 6 medicamentos en los pacientes con TB resistente a la isoniazida, rifampicina y otro régimen de agente de primera línea; tratar de evitar los fármacos con resistencia in vitro; el uso de 2 agentes inyectables no es recomendada.
  - El uso de  $\geq 6$  medicamentos durante la fase intensiva y 4 medicamentos durante la fase de continuación puede aumentar el éxito del tratamiento en pacientes con TB XDR.
  - La adición de linezolid al fracaso del régimen quimioterápico puede aumentar la probabilidad de conversión del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar XDR crónica.
  - Bedaquilina puede inducir la conversión del cultivo en pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a fármacos. Se reportó que bedaquilina puede ser eficaz para la conversión de cultivo en tuberculosis pulmonar pre-XDR y XDR en el entorno de la alta prevalencia de VIH.

<sup>7</sup> DynaMED® Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR TB) [En línea]. Fecha de actualización: febrero 2016 [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed>



La base de datos Dynamed no señala información sobre el manejo de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

UPTODATE<sup>8</sup>, señala lo siguiente:

Bedaquilina, es un 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 cardiaca 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); así mismo, el grupo de bedaquilina tuvo mayores tasas de conversión a las 24 semanas (79% frente a 58%) y a las 120 semanas (62% frente al 44%), pero con una tasa de mortalidad significativamente mayor (13% frente a 2%), no quedando claro las causas de mortalidad. Estos hallazgos sugieren un posible papel de bedaquilina en pacientes seleccionados con TB-MDR,

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



pero requerirán más estudios clínicos para evaluar el riesgo de mortalidad, así como la eficacia en pacientes con VIH.

La base de datos Uptodate no señala información sobre el manejo de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En la búsqueda de información realizada no se encontraron guías de calidad con niveles de evidencia publicadas en relación al uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR); sin embargo se encontraron guías para el tratamiento con bedaquilina para la TB MDR y TB XDR.

### OMS (2016)<sup>9</sup>

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.

La guía para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos de la OMS propone la siguiente reclasificación de los medicamentos para la tuberculosis drogo resistente:

- GRUPO A: levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino
- GRUPO B: amikacina, capreomicina, kanamicina (estreptomycin); 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, isoniácida 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 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.

<sup>9</sup> World Health Organization-WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.



## EEUU (2016)<sup>10</sup>

El Centro Internacional de Tuberculosis y el Departamento de Salud Pública de California en su Guía de supervivencia para clínicos en el manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos señalan los siguientes tipos de TB PRE-XDR.

- Resistencia a todos los fármacos de primera línea y fluoroquinolonas (TB PRE-XDR)
  - En este contexto es crítico un régimen que contiene un agente inyectable tal como un aminoglucósido o polipéptido (ejemplo: capreomicina).
  - Considerar el uso prolongado de un agente inyectable durante al menos 12 meses si se tolera. Además, se debe usar entre 4 a 5 fármacos orales de segunda y tercera línea.
  - Linezolid, bedaquilina o delamanid deben ser usados cuando sea posible. Sin embargo, se debe tener precaución si bedaquilina y delamanid se administran juntos, ya que actualmente no hay datos de seguridad disponibles para la administración conjunta de estos fármacos.
  - Se debe considerar el uso de moxifloxacino en dosis alta a menos que haya una resistencia in vitro documentada a altas concentraciones del fármaco (MIC  $\geq$  3).
  - Tratar al paciente al menos 24 meses.
  - La monitorización terapéutica del fármaco puede ser útil en esta situación.
  - Considerar la posibilidad de cirugía si hay enfermedad cavitaria focal.
  - Considerar la posibilidad de ampliar el tratamiento durante al menos 24 meses más allá de la conversión del cultivo.
  
- Resistencia a todos los fármacos de primera línea e inyectables (TB PRE\_XDR)
  - Moxifloxacino (o dosis alta de levofloxacino 450 – 1000 mg) más al menos 4 a 5 fármacos orales de la segunda línea.
  - Linezolid, bedaquilina o delamanid deben ser usados cuando se posible. Sin embargo se debe tener precaución si bedaquilina y delamanid se administran juntos, ya que actualmente no hay datos de seguridad disponibles para la administración conjunta de estos fármacos.
  - Tratar al paciente al menos 24 meses.
  - La monitorización terapéutica del fármaco puede ser útil en esta situación.
  - Considerar la posibilidad de cirugía si hay enfermedad cavitaria focal.
  - Considerar la posibilidad de ampliar el tratamiento durante al menos 24 meses más allá de la conversión del cultivo.

## OMS (2015)<sup>11</sup>.

La Organización Mundial de la Salud en el Plan de Implementación para la Introducción de bedaquilina para el tratamiento de la TB-MDR, 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 a fin de asegurar que los pacientes

<sup>10</sup> Curry International Tuberculosis Center. Drug-Resistant Tuberculosis A Survival Guide for Clinicians 3rd edition. California 2016.

<sup>11</sup> Organización Mundial de la Salud OMS. Introduction of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis al country level. Implementation plan. 2015



que requieran acceder a bedaquilina, sean tratados de tal manera que 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<sup>12</sup>.

NHS (2015)<sup>13</sup>

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 la 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.
- Se requiere precaución si se administra bedaquilina concomitantemente con fármacos conocidos que prolonguen el intervalo QT, por ejemplo: clofazimina, moxifloxacino o macrólidos; si esta combinación es inevitable monitorizar con ECG después de la introducción del fármaco y luego mensualmente.

<sup>12</sup> Organización Mundial de la Salud OMS. Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente, Guía provisional de políticas. 2013

<sup>13</sup> 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.



- La administración concomitante con inductores de CYP3A4 (tales como la rifampicina) se encuentran contraindicados, 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.

OMS (2013)<sup>14</sup>

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.

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 de 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 ( $\geq 18$  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.
3. **Obtención del consentimiento informado del paciente.** Los profesionales de la salud deberán asegurarse que el paciente:
  - a. Sepa que la bedaquilina es un fármaco nuevo.
  - b. Comprenda la razón por la cual se propone incluir el fármaco en el régimen.
  - c. Reconozca los potenciales 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

<sup>14</sup> Organización Mundial de la Salud OMS. Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente, Guía provisional de políticas. 2013



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 uso compasivo.

4. **Adherencia a los principios de diseño de un régimen para TB-MDR recomendado por la OMS.** Debido a que continúa existiendo incertidumbre acerca de los beneficios y daños relativos de 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, debe tenerse en cuenta las desventajas de las pruebas convencionales de sensibilidad a fármacos antituberculosis de segunda línea. Las pruebas de sensibilidad de fármacos de segunda línea solo se consideran exactas y reproducibles para fluoroquinolonas, aminoglicósidos y capreomicina.
- a. El régimen de tratamiento para la TB-MDR recomendado por la OMS típicamente se compone, como mínimo, de 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.
- b. 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 adquirir resistencia adicional y progresión a TB-XDR.
- c. 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 cardiotóxico sinérgico sobre la prolongación del intervalo 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 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; 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.  
CDC (2013)<sup>15</sup>

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 (aislado 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

<sup>15</sup> 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.



del tratamiento más allá de las 24 semanas, debido a que la TB-MDR 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) en los que la TB-MDR aislada 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) en los que la TB MDR aislada 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 administrados.
- 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 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 antituberculosis 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 así como de manera 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 a las 2, 12 y 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.

### INFORMES INDEPENDIENTES:

#### ESPAÑA (2016)<sup>16</sup>

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 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.
- El estudio C-209, obtuvo resultados superiores en comparación al 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

<sup>16</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapeutico PT-bedaquilina/V1/08062016. Informe de posicionamiento terapéutico de bedaquilina. 8 de junio de 2016.



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.

- 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.

NTS N°104 (2013)<sup>17</sup>

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 siguiente tabla:

**Tabla 7: Clasificación de medicamentos antituberculosis**

Grupo	Medicamentos
<b>Grupo 1:</b> Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabutin (Rfb), estreptomycin (S).
<b>Grupo 2:</b> Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
<b>Grupo 3:</b> Fluoroquinolonas	levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx)
<b>Grupo 4:</b> Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
<b>Grupo 5:</b> 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)

<sup>17</sup> 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 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.

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.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### **META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS**

No se encontraron metaanálisis ni revisiones sistemáticas publicadas en relación al uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis Multidrogo Resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR).

### **ENSAYOS CLÍNICOS**

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados de fase III, publicadas en relación al uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR), solo se encuentran ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de la TB MDR y TB XDR con bedaquilina.

### **ENSAYO CLÍNICO DE FASE II**

Los ensayos clínicos de fase II son el segundo estadio en la evaluación de una sustancia o medicamento en el ser humano, los cuales 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<sup>18</sup>.

El ensayo **TMC**<sup>19,20</sup>, 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)**<sup>21</sup> consistió en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado de doble ciego que se llevó a cabo para evaluar la seguridad 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/ $\mu$ 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  $\text{Log}_{10}$  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 el incumplimiento u omisión del tratamiento como las razones para la interrupción del estudio, según el riguroso programa en materia de

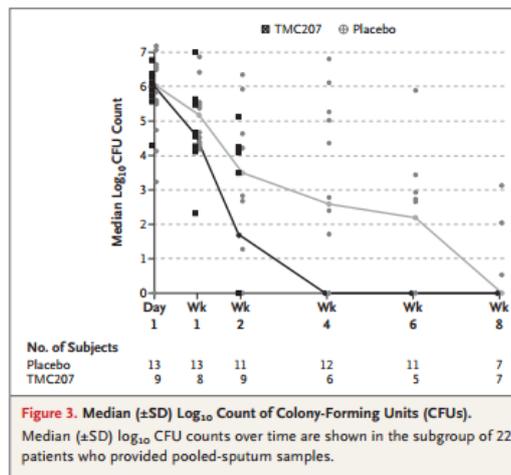
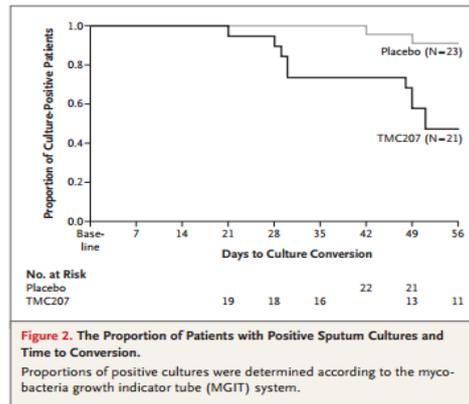
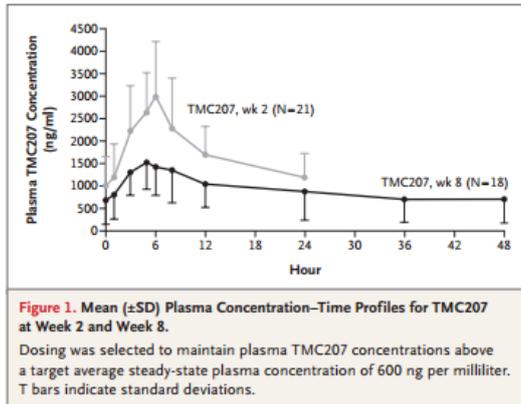
<sup>18</sup> Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Reglamentos de Ensayos Clínicos en el Perú. 2011.

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

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

<sup>21</sup> Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2009;360:2397-405.

seguridad y farmacocinética. 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;  $p = 0.18$ .

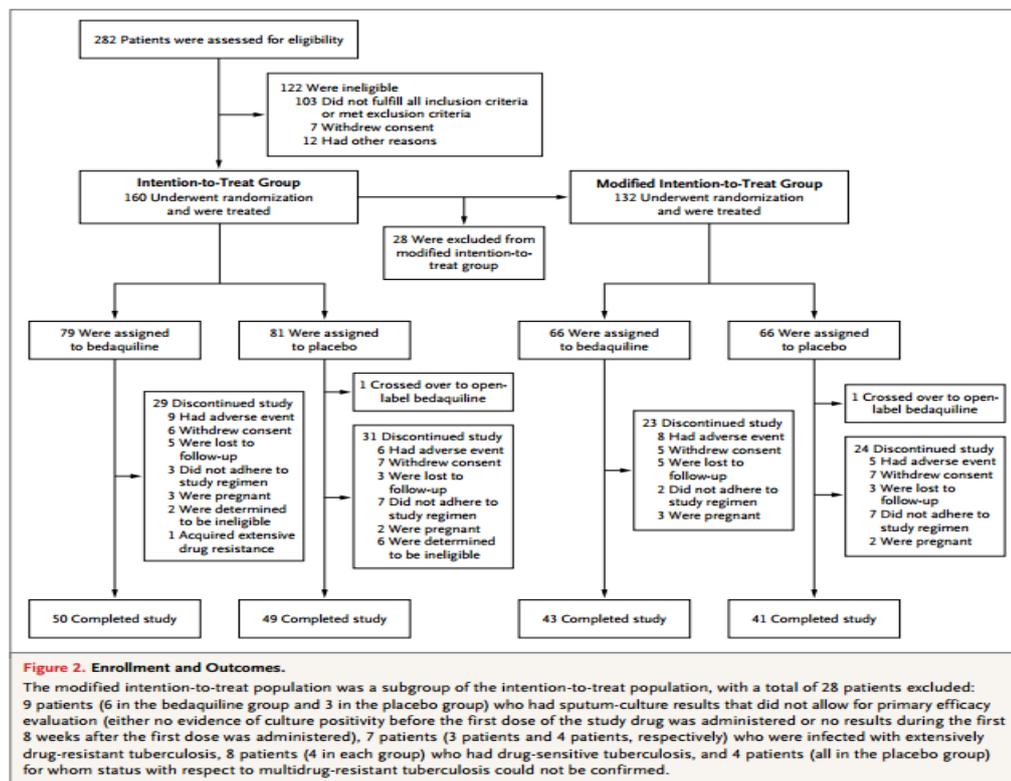


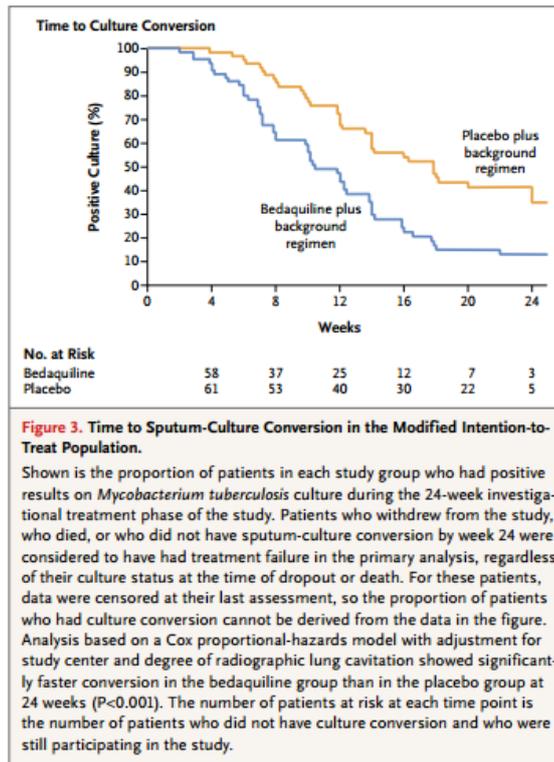
La **segunda etapa (TMC-208)**<sup>22</sup> fue similar al diseño de la primera etapa, pero se incluyeron pacientes de Brasil, India, Letonia, Perú, Filipinas, Rusia, Sudáfrica y Tailandia. Los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos.

- El primer grupo estaba formado por 79 pacientes, quienes recibieron 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.

<sup>22</sup> Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversions with bedaquiline. N Engl J Med 2014, 371: 723-32.

- 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; 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 en el grupo de bedaquilina y 31 en el grupo de placebo.





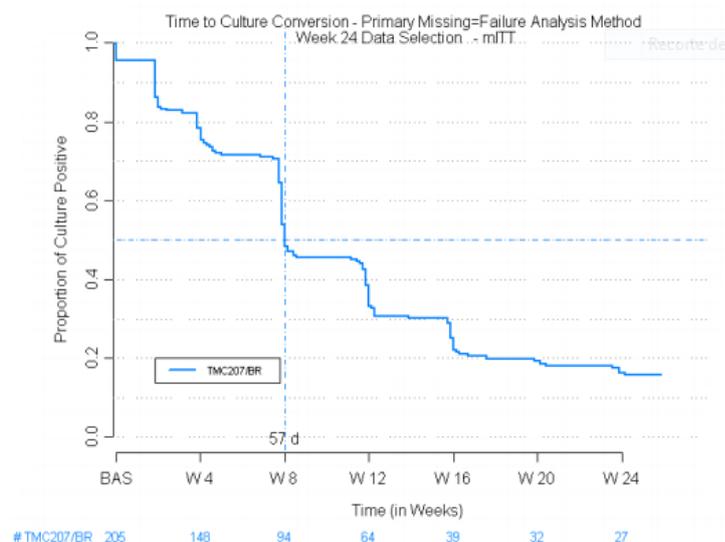
Este estudio realizó un análisis de eficacia por sub grupos, que incluyen pacientes con M. tuberculosis aislados resistentes solamente a isoniazida y rifampicina, pacientes con cepas resistentes a cualquier medicamento inyectable de segunda línea o a una fluoroquinolona (clasificados como PRE-XDR), en pacientes con aislados susceptible o en pacientes resistentes a la pirazinamida.

En los análisis de los subgrupos a las 120 semanas:

- La conversión del cultivo de esputo se produjo más en el grupo de bedaquilina que en el grupo placebo en pacientes que tenían M. tuberculosis aislados con resistencia sólo a isoniazida y rifampicina. (Bedaquilina: 27 de 39 pacientes (69%) y Placebo: 20 de 46 pacientes (43%).)
- La conversión del cultivo entre los pacientes con PRE XDR fue 9 de 15 pacientes (60%) para bedaquilina y 5 de 12 pacientes (42%) para placebo.
- Hubo más conversiones de cultivo en el grupo de bedaquilina que en el grupo placebo entre los pacientes con cepas susceptibles a pirazinamida. (Bedaquilina: 13 de 18 pacientes (72%) y Placebo: 14 de 26 pacientes (54%).)
- La conversión del cultivo entre los pacientes con M. tuberculosis aislados resistentes a la pirazinamida fue de 23 de 38 pacientes (61%) para bedaquilina y 11 de 33 pacientes (33%) para placebo.

Los autores indican que la inclusión de bedaquilina al régimen se asoció con un riesgo reducido de PRE-XDR o XDR y un riesgo reducido de resistencia a otros fármacos de fondo. La conversión del cultivo de esputo fue mayor en el grupo de bedaquilina que en el grupo placebo, esto a pesar que al inicio hubo una mayor proporción de aislamientos con resistencia a la pirazinamida y PRE-XDR en el grupo de bedaquilina. Tanto los pacientes con aislados MDR y PRE-XDR tuvieron una conversión del cultivo más frecuente y más rápida con bedaquilina que con placebo.

El ensayo **TMC209**<sup>23</sup>, es un estudio de fase II multicéntrico y no controlado, el cual 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 la bedaquilina. A diferencia de los otros ensayos, en este se excluyó a pacientes VIH+ con un recuento de CD4 inferior a 250 células/ $\mu$ l. 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 PRE-XDR. Para este ensayo se excluyeron pacientes VIH+ con CD4 < 250/ $\mu$ l. 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**

## **IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD**

**TMC207-208**<sup>24</sup> Los datos de seguridad de la primera etapa revelaron que los efectos adversos más comunes asociados con el grupo de 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.

<sup>23</sup> 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/>

<sup>24</sup> Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2009;360:2397-405.

**Table 2. Incidence of Adverse Events.\***

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

**TMC207-208<sup>25</sup>** Los datos de seguridad de la segunda etapa reveló que la mayoría de los eventos adversos comunes asociados con el grupo de bedaquilina fueron náuseas (34%), artralgia (34%), cefalea (27%), hiperuricemia (25%), vómitos (25%), hemoptisis (19%), 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 del intervalo 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.

<sup>25</sup> Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversions with bedaquiline. N Engl J Med 2014, 371: 723-32.

**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.<sup>14</sup>

‡ 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.

**TMC207-209<sup>26</sup>** Los datos de seguridad revelaron que los efectos adversos más comunes asociados con el grupo bedaquilina eran hiperuricemia (14%), artralgia (12%) y náuseas (11%).

El Grupo de Evaluación GENESIS-SEFH<sup>27</sup> de España realizó los análisis combinados de la mortalidad en el estudio TMC208-1 y TMC208-2 y se 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 OMS<sup>28</sup> (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.

### VIGIACCESS<sup>29</sup>

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).

<sup>26</sup> 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/>

<sup>27</sup> GENESIS-SEFH Bedaquilina en tuberculosis pulmonar multirresistente España 2014

<sup>28</sup> Organización Mundial de la Salud-OMS. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug resistant tuberculosis. Expert Group Meeting Report. 2013

<sup>29</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 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:<sup>30</sup>

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	Inicial QT360 QTc=396, FC80bpm; control QT=480 QTc=517; FC=74 bpm diferencia mayor 60MS

La **Organización Panamericana de la Salud (OPS)**<sup>31</sup>, en las recomendaciones del comité de Expertos para la selección de medicamentos en el Fondo Estratégico de la OPS 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. Hubieron 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

<sup>30</sup> DIGEMID-MINSA Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

<sup>31</sup> 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.



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.

## X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN COSTOS

- La Organización Panamericana de la Salud-OPS<sup>32</sup> 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 (TB M/XDR) en que hay pocos o ningún tratamiento disponible y usado según el régimen recomendado por la OMS para TB M/XDR. 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 OPS<sup>33</sup> indica que se ha recibido una propuesta de diferenciación de precios como estrategia para acceder a bedaquilina por parte de la empresa innovadora. 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 Tuberculosis<sup>34</sup>, este medicamento sería utilizado en 100 pacientes con TB-XDR y según su informe presentado, correspondería un gasto de S/ 1 130 820.00

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, y/o cualquier otra complicación

## XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

Según la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"<sup>35</sup> de la OMS, el medicamento Bedaquilina no está precalificado.

Bedaquilina se encuentra autorizado en Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia<sup>36</sup> como Estados Unidos, Bélgica, España, Alemania, Unión Europea, entre otros; para el tratamiento de la TB-MDR, cuando no exista otro tratamiento.

<sup>32</sup> 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/>

<sup>33</sup> Organización Panamericana de la Salud. Recommendations of the Expert Committee for the Selection and inclusión 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/>

<sup>34</sup> Memorandum N° 2989-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 de octubre del 2016

<sup>35</sup> 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>



En la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales<sup>37</sup> se encuentra bedaquilina 100 mg tabletas; sin embargo, en la 5° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños<sup>38</sup> 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 no existen estudios de Fase III sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis Multidrogo Resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), pero los resultados disponibles de los ensayos clínicos de fase II indicarían que bedaquilina podría contribuir a la curación y control de la tuberculosis.
- El ensayo clínico de fase II **TMC-208** en su evaluación por sub grupos señala que la conversión del cultivo entre los pacientes con PRE XDR, fue 9 de 15 pacientes (60%) para bedaquilina y 5 de 12 pacientes (42%) para placebo.
- 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.
- El 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 de la prolongación del intervalo QT y falla respiratoria aguda en otros 3 pacientes.

<sup>36</sup> Minsiterio de Salud. DIGEMID/CENADIM. . [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2016]. Url disponible en: <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/recursos/enlaces.html>

<sup>37</sup> World Health Organization 2015. Who Essential Drug List N° 19. Medicamentos esenciales 19 th edición. April 2015.

<sup>38</sup> WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children N° 05 list. April 2015.



- Sin considerar los costos adicionales de los otros medicamentos que forman parte del esquema de tratamiento, las 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.
  
- En la búsqueda bibliográfica realizada hasta la fecha, sobre la eficacia y seguridad del medicamento bedaquilina 100 mg tableta se ha encontrado escasa evidencia del uso de bedaquilina en pacientes con tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR); sin embargo, debido a que la *Estrategia Sanitaria Nacional* de Prevención y Control de la *Tuberculosis* argumenta la creciente recurrencia de casos de resistencias a los esquemas de primera línea se considera justificar el uso de bedaquilina 100 mg tableta como una alternativa en el tratamiento de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) con las siguientes 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 ( $\geq 18$  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.
  - Tratamiento Administrado bajo condiciones cuidadosamente monitoreadas para permitir la efectividad y seguridad óptima 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.