



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 02-2018

Delamanid 50 mg tableta

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE
RESISTENTE (TB XDR) Y TB MDR CON RESISTENCIA AMPLIADA A
FLUOROQUINOLONAS O INYECTABLES DE SEGUNDA LÍNEA;

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-
PNUME)

Lima, marzo de 2018

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



Directorio:

Susana Vasquez Lezcano
Directora General (e) de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Susana Vasquez Lezcano
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Evelia Zegarra Arellano
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico:

Hilda Mantilla Ponte
Iván Solís Ricra
Juana Gomez Morales
Manuel Castillo Portilla
Nelly Mejia Acosta
Rosalba Maekawa Ykehara

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 02. Delamanid 50 mg tableta. Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea; Lima, marzo de 2018.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe



TABLA DE CONTENIDO

I. DATOS DE LA SOLICITUD	3
II. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
III. ANTECEDENTES	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
<i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	7
VII. TRATAMIENTO	9
<i>a. SUMARIOS</i>	9
<i>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA</i>	11
<i>c. DOCUMENTOS TÉCNICOS</i>	12
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	19
<i>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</i>	19
<i>b. ENSAYOS CLÍNICOS</i>	19
<i>c. ESTUDIOS OBSERVACIONALES</i>	19
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	21
<i>a. ENSAYOS CLÍNICOS</i>	21
<i>b. SINOPSIS</i>	22
<i>c. CENAFYT</i>	22
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	23
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	24
XII. CONCLUSIONES	27



I. 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 Delamanid 50 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.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Delamanid 50 mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea.
Institución que lo solicita:	DGIESP/MINSA
Número de casos anuales:	150 casos

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Delamanid
Formulación propuesta para inclusión	Delamanid 50 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	No cuenta con registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	---

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con tuberculosis multidrogo resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), o tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) ¿El tratamiento por 6 meses con delamanid 50 mg tableta añadido a un régimen de base optimizado es efectivo y seguro?

P	pacientes con tuberculosis multidrogo resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), o tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)
I	Régimen con delamanid 50 mg tableta por 6 meses
C	Régimen sin delamanid
O	Reducción de la mortalidad Aumento de la probabilidad de curación Mejoramiento de la conversión bacteriológica Resistencia adquirida Eventos adversos graves

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Marzo 2018.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

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.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta marzo del 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda ((tuberculosis OR tb) OR "Tuberculosis"[Mesh]) AND ((XDR OR "extensively drug resistant" OR "extremely drug resistant" OR MDR OR "Multidrug Resistant" OR "Drug-Resistant") OR ("Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh] OR "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] OR "Drug Resistance"[Mesh])) AND ((Delamanid OR "OPC 67683" OR OPC67683 OR deltyba) OR "OPC-67683" [Supplementary Concept])</p> <p>Fecha de búsqueda La búsqueda se realizó a marzo del 2018</p> <p>Resultado: 32</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 1 Systematic Reviews: 8 Randomized Controlled Trial: 7</p>	<p>MET/RS: 0 ECAS: 0</p>

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



CLINICAL TRIALS	Términos de Búsqueda OPC-67683 OR delamanid Fecha de búsqueda La búsqueda se realizó a marzo del 2018 Resultado: 14	Clinical Trials: 0
Instituto Nacional de Salud-INS	Términos de Búsqueda OPC-67683 OR delamanid Fecha de búsqueda La búsqueda se realizó a marzo del 2018 Resultado: 04	Clinical Trials: 0

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

La tuberculosis pulmonar es la tuberculosis que afecta el parénquima pulmonar y el árbol traqueobronquial, este puede presentar en algún momento de la enfermedad resistencia a uno o varios fármacos. En la tuberculosis la resistencia a los medicamentos se clasifican de la siguiente manera:⁴

- Monoresistencia: resistencia a un solo fármaco antituberculoso
- Tuberculosis resistente a múltiples fármacos (multidrogo resistente) TB MDR: es la tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a la isoniazida y rifampicina.
- Tuberculosis pre-XDR: tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniazida y rifampicina, y a una fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea.
- Tuberculosis extensa resistente a los medicamentos TB XDR: tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a:
 - Isoniazida
 - Rifampicina
 - Cualquier fluoroquinolona
 - Al menos de 1 a 3 medicamentos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina)
- Tuberculosis totalmente resistente a los medicamentos: tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a todos los medicamentos de primera y segunda línea.

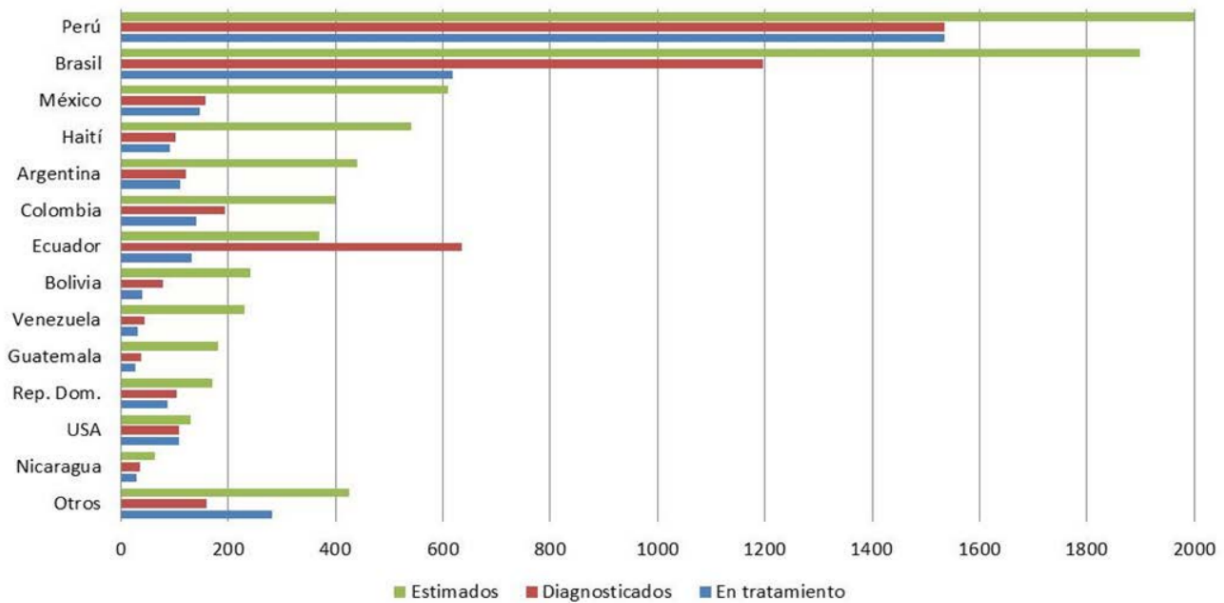
La OMS estimó que el 2016 hubo 490 000 casos nuevos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR), una forma de tuberculosis que es resistente a los dos medicamentos antituberculosis más potentes. Solo alrededor de una cuarta parte de estos (129 686 casos) fueron detectados e informados. La TB-MDR requiere cursos de tratamiento mucho más largos y menos efectivos que aquellos para con tuberculosis no resistente. A nivel mundial, solo el 54% de los pacientes con TB-MDR fueron tratados con éxito en el 2016. En el 2016 entre los nuevos casos de tuberculosis, se estimó que un 4.1% de estos pacientes fueron resistentes a múltiples fármacos. En 121 países se han identificado tuberculosis extensamente resistentes a los medicamentos (TB-XDR), una forma de tuberculosis que es resistente a al menos 4 de los

⁴ DynaMed Plus® Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) [En línea]. Fecha de actualización: octubre 2017 [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T907301/Multidrug-resistant-tuberculosis-MDR-TB>

medicamentos básicos contra la tuberculosis. Se estima que el 6.2% de la personas con TB-MDR tiene TB-XDR.⁵

En las Américas para el 2015, se estimaron 7 700 (7 200 – 8 200) casos de tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) y TB-MDR, y se diagnosticaron 4 508, de los cuales 3 374 iniciaron un tratamiento de TB-MDR. El 51% de los casos estimados se concentró en dos países y 94% en los 13 países con más carga de tuberculosis. 122 casos de TB-XDR fueron diagnosticados, equivalente al 2.7% sobre el total de casos de TB-RR/MDR. 2 países reportaron el 72% de los casos de TB-XDR. La cobertura de las pruebas de sensibilidad a medicamentos fue de 29.2% entre los casos nuevos y 45.5% entre los previamente tratados por tuberculosis, haciendo un total de 72 248 personas a las que se realizó una prueba de sensibilidad a medicamentos, 84% más de los realizado en el 2014.⁶

TB-RR/MDR Estimados, diagnósticos y en tratamiento. Las Américas 2016.



La Dirección de Prevención y control de la Tuberculosis (DPCTB)⁷ señala:

- La tuberculosis constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país. Durante el año 2016 se reportó una morbilidad de 98.7 por 100 000 habitantes, con una incidencia que representa la quinta más alta de la región. Para el año 2016 fueron reportados 31 079 casos de tuberculosis en todas sus formas; de los cuales 1 299 fueron resistentes a isoniazida y rifampicina (TB multidrogorresistente – TB MDR), los medicamentos más importantes para el tratamiento de la tuberculosis; 109 cumplieron criterios para tuberculosis extensamente resistente (TB XDR). Como antecedente comparado con el año 2013, los años 2014 y 2015 con 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. Estas formas de tuberculosis resistente que se van incrementando año a año, tienen un tratamiento complejo debido a que requieren medicamentos de segunda línea, menos eficaces y más

⁵ World Health Organization WHO. Antimicrobial resistance. [En línea]. Fecha de actualización: enero 2018 [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>

⁶ Pan American Health Organization PAHO. Tuberculosis multidrogorresistente (TB-RR/MDR) en las americas. [En línea]. Fecha de actualización: 2017 [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=38559&lang=es

⁷ Memorando N°669-2018-DGIESP/MINSA



tóxicos, administrados por periodos prolongados entre 18 a 24 meses; lo que hace más frecuente la pérdida de seguimiento de estos pacientes repercutiendo negativamente en las tasas de curación.

- La TB XDR es aquella TB MDR que además es resistente a la fluoroquinolonas y al menos a un inyectable de segunda línea (kanamicina, amikacina o capreomicina); es decir, al núcleo básico de un esquema para TB MDR. 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 el 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.
- La TB XDR constituye un problema mayor de salud pública que merece una intervención de urgencia, al constituir una enfermedad transmisible y potencialmente incurable, si no se implementan esquemas de tratamiento que incluya medicamentos de los grupos C y D de la nueva clasificación de la OMS, los mismos que se encuentran incluidos en la Norma Técnica de Salud vigente. Dicho documento normativo establece las disposiciones específicas para el manejo programático de las personas afectadas por TB XDR. Dentro de los cuales se considera delamanid y bedaquilina como nuevos medicamentos para incluir en esquemas de tratamiento para TB XDR junto a otros medicamentos como Linezolid y clofazimina, medicamentos nunca usados en el manejo programático de la tuberculosis resistente en el país.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

Delamanid es un fármaco nitro-dihidro-imidazooxazol oral que inhibe la síntesis de ácido micolítico. Ha sido aprobado condicionalmente para su uso en el tratamiento de TB-MDR por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) pero aún no ha recibido la aprobación de la FDA para su uso en los Estados Unidos.⁸

a. FARMACODINAMIA⁹

En el mecanismo de acción farmacológica de delamanid interviene la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular microbacteriana, el ácido metoximicólico y cetomicólico. Los metabolitos identificados de delamanid no muestran ninguna actividad antimicobacteriana. Delamanid no tiene ninguna actividad in vitro contra especies bacteriana que no sean micobacterias. Se sugiere que el mecanismo de resistencia contra delamanid en las micobacterias es la mutación en uno de los 5 genes coenzima F420. En las micobacterias, las frecuencias in vitro de resistencia espontánea a delamanid fueron similares a las de isoniazida, y más altas que las de rifampicina. Se ha documentado que la resistencia a delamanid se manifiesta durante el tratamiento. Delamanid no muestra resistencia cruzada con ninguna de los medicamentos antituberculosis que se utilizan en la actualidad.

⁸ Drew R, Sterling T, UpToDate® Antituberculous drugs: An overview. [En línea]. Fecha de actualización: noviembre 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁹ European Medicines Agency (EMA). Delyba® (Delamanid) [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .



b. FARMACOCINÉTICA¹⁰

Absorción

Cuando se administra con una comida estándar, la biodisponibilidad oral de delamanid mejora unas 2.7 veces en comparación a condiciones en ayunas. La exposición plasmática a delamanid (C_{max} y área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (AUC)) aumenta menos que proporcionalmente con el incremento de la dosis.

Distribución

Delamanid se une en gran medida a todas las proteínas plasmáticas con una tasa de unión a proteínas totales $\geq 99.5\%$. Delamanid presenta un extenso volumen aparente de distribución (V_d/F de 2100 L).

Biotransformación

Delamanid se metaboliza principalmente en el plasma por la albúmina y, en menor medida, por el CYP3A4. Todavía no se ha dilucidado el perfil metabólico completo de delamanid y, se están descubriendo importantes metabolitos, por lo que existe la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con otros medicamentos coadministradas. Los metabolitos identificados no muestran ninguna actividad antimicrobacteriana pero algunos atribuyen a la prolongación del intervalo QTc, en particular el DM-6705. Las concentraciones de los metabolitos identificados aumentan progresivamente hasta alcanzar el estado estacionario después de 6 a 10 semanas.

Eliminación

Delamanid desaparece del plasma con una semivida $t_{1/2}$ de 30-38 horas. Delamanid no se excreta en la orina.

Poblaciones especiales

- Población pediátrica. No se han realizado estudios en pacientes pediátricos
- Pacientes con insuficiencia renal. Menos de un 5% de una dosis oral de delamanid se recupera de la orina. La insuficiencia renal leve ($50\text{ml/min} < \text{CrCLN} < 80\text{ml/min}$) no parece afectar a la exposición de delamanid. Por lo que no se precisa de ningún ajuste de dosis para los pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada. Se desconoce si se podría eliminar significativamente delamanid y sus metabolitos por hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Pacientes con insuficiencia hepática. No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda delamanid en pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave.
- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). En los ensayos clínicos no se incluyó a ningún paciente ≥ 65 años de edad.

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). Delyba® (Delamanid) [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed^{11,12}

TB XDR

- El tratamiento de la TB XDR sospechada o confirmada debe hacerse por o en estrecha consulta con un experto.
- El pilar del tratamiento son los regímenes multifármacos.
- La pruebas de cultivo y susceptibilidad a fármacos son cruciales para guiar el tratamiento
 - La terapia empírica debe iniciarse mientras se esperan los resultados de la pruebas de cultivo y susceptibilidad.
 - Un régimen personalizado basado en los resultados de susceptibilidad cuando esté disponible.
- Usar la guía de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del TB Farmacorresistente.
- El uso de ≥ 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. (nivel 2)
- Regímenes que contienen linezolid.
 - Se informó el éxito del tratamiento en aproximadamente 75% de los pacientes con TB MDR o XDR tratados con terapia antituberculosis que contiene linezolid. (nivel 3)
 - Un régimen antituberculosis que contiene linezolid se asoció con una mayor tasa de curación en pacientes con TB XDR. (nivel 2)
 - La adición de linezolid a un régimen quimioterapéutico fallido puede aumentar la probabilidad de conversión del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar XDR crónica. (nivel 3)
- Regímenes que contienen bedaquilina
 - Se notificó que bedaquilina puede reducir la conversión del cultivo en pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a medicamentos. (nivel 3)
 - Se notificó que bedaquilina es eficaz para la conversión de cultivo en TB pre-XDR pulmonar y TB-XDR en trastornos de alta prevalencia de VIH.
 - Otro fármaco emergente para el tratamiento de la TB MDR y XDR es delamanid.

Uptodate^{13,14}

- El término "tuberculosis resistente a los medicamentos" se refiere a la tuberculosis causada por un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a uno o más medicamentos antituberculosis.
- La decisión de iniciar un régimen de tratamiento empírico (incluido los medicamentos de segunda línea) para la tuberculosis farmacorresistente depende de la gravedad de la enfermedad clínica y del grado de sospecha de tuberculosis resistente a los medicamentos. Un régimen empírico ampliado generalmente consiste en medicamentos de primera línea (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) más dos o más fármacos adicionales. Los

¹¹ DynaMED Plus® Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR TB) [En línea]. Fecha de actualización: marzo 2017 [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T908130/Extensively-drug-resistant-tuberculosis-XDR-TB#Treatment>

¹² DynaMED Plus® Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) [En línea]. Fecha de actualización: octubre 2017 [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T907301/Multidrug-resistant-tuberculosis-MDR-TB>

¹³ Neil W Schluger, Scott K Heysell, Gerald Friedland, UpToDate® Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults. [En línea]. Fecha de actualización: noviembre 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁴ Drew R, Sterling T, UpToDate® Antituberculous drugs: An overview. [En línea]. Fecha de actualización: noviembre 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



medicamentos adicionales incluyen una fluoroquinolona, un agente inyectable y/u otro agente central de segunda línea. (medicamentos recomendados en la guía de la OMS para el tratamiento de TB farmacorresistente).

- El término "tuberculosis resistente a múltiples fármacos TB-MDR" se refiere a la tuberculosis causada por un aislado de *M. tuberculosis* que es resistente tanto a la isoniazida como a la rifampicina y posiblemente a otros agentes adicionales. Las opciones para el tratamiento de TB-MDR incluyen el régimen de tratamiento convencional de MDR (duración total de la terapia generalmente es de 20 a 26 meses) o un régimen reducido (duración total de la terapia es de 9 a 12 meses).
 - Para los pacientes no embarazadas con TB-MDR (en ausencia de enfermedad extrapulmonar), con aislado que se sabe que es susceptible a fluoroquinolonas y agentes antituberculosis inyectable y sin exposición previa a agentes de segunda línea durante más de un mes, sugiere tratamiento con un acortamiento de régimen de TB-MDR. El régimen acortado consiste en una fase intensiva que incluye la administración diaria de siete medicamentos durante cuatro meses, seguida de una fase de continuación que incluye la administración diaria de cuatro medicamentos durante cinco meses.
 - Los pacientes que no cumplen los criterios del régimen de TB-MDR acortado deben tratarse con el régimen convencional. El régimen convencional consiste en una fase intensiva que incluye al menos cinco fármacos administrados durante al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo (realizada después de dos meses de tratamiento), seguida de una fase de continuación que incluye los fármacos utilizados durante la fase intensiva con la excepción del agente inyectable, administrado durante 18 a 24 meses después de la conversión del cultivo de esputo.
- El término "tuberculosis extensamente farmacorresistente TB-XDR" se refiere a la tuberculosis causada por un aislado de *M. tuberculosis* que es resistente al menos a isoniazida, rifampicina y fluoroquinolonas, así como a aminoglucósidos (amikacina, kanamicina) o capreomicina, o ambos. El tratamiento de la TB-XDR consiste en una fase intensiva que incluye al menos seis fármacos administrados durante al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo, seguida de una fase de continuación que incluye los fármacos utilizados durante la fase intensiva con la excepción del agente inyectable. A 24 meses después de la conversión del cultivo.

Otros medicamentos antituberculosis de segunda línea incluyen etionamida, cicloserina, linezolid y clofazimina. Los agentes de segunda línea complementarios incluyen medicamentos con una eficacia relativamente baja o para los que los datos clínicos son escasos; los agentes que se incluyen son: dosis altas de isoniazida, bedaquilina, delamanid, ácido para aminosalicílico, carbapenémicos (imipenem o meropenem), amoxicilina-ácido clavulánico y tioacetazona. Se puede usar más de un agente en estas categorías en un régimen de tratamiento ya que los agentes pertenecen a diferentes clases de fármacos. La elección del fármaco (s) a menudo se basa en el perfil de efectos secundarios y la presencia de resistencia cruzada de bajo nivel.

La OMS ha informado que se puede agregar delamanid a un régimen de tratamiento para tuberculosis en adultos con TB-MDR pulmonar en circunstancias en las que no se puede formar un régimen eficaz y razonablemente bien tolerado con los medicamentos convencionales de segunda línea. Los pacientes para quienes delamanid puede ser particularmente útil incluye los que tienen mayor riesgo de resultados pobres (tales como intolerancia al fármaco o contraindicación, enfermedad extensa o avanzada, resistencia a las fluoroquinolonas y/o aminoglucósidos/capreomicina, y TB-XDR).



b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

OMS (2016)¹⁵

La OMS en su guía para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, hace una propuesta importante sobre la duración y la formulación de los esquemas terapéuticos para pacientes adultos y niños con tuberculosis multi y extensivamente resistente (TB MDR/XDR) o aislamientos monorresistentes a isoniazida o rifampicina.

La guía de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del TB Farmacorresistente recomienda:

- El régimen de la fase intensiva contiene ≥ 5 medicamentos eficaces contra la tuberculosis que incluye:
 - Pirazinamida más 4 fármacos de segunda línea (recomendación condicional de la OMS. Evidencia de muy baja calidad)
 - 1 elegido del grupo A, más
 - 1 del grupo B, más
 - ≥ 2 del grupo C.
- Se puede agregar un agente del grupo D2 y otros agentes D3 para hacer un total de 5 si el mínimo de agentes efectivos contra la tuberculosis no se puede formular como se indicó anteriormente.
- El régimen puede fortalecerse aún más con altas dosis de isoniazida 15-20 mg/kg y/o etambutol. (recomendación condicional de la OMS. Evidencia de muy baja calidad)

Agentes recomendados por la OMS:

Clasificación de medicamentos	Agrupación de la OMS	Opciones de drogas
Fluoroquinolonas	A	Levofloxacino
		Moxifloxacino
		Gatifloxacino
Agentes inyectables de segunda línea	B	Amikacina
		Capreomicina
		Kanamicina
		Estreptomicina
Otros agentes de segunda línea	C	Etionamida/protionamida
		Cicloserina/terizidona
		Linezolid
		Clofazimina
Agentes complementarios (que no forman parte del régimen central)	D1	Pirazinamida
		Etambutol
		Alta dosis de isoniazida
	D2	Bedaquilina
		Delamanid
	D3	Ácido p-aminosalicílico
		Imipenem-cilastatina
		Meropenem

¹⁵ World Health Organization-WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016..



Clasificación de medicamentos	Agrupación de la OMS	Opciones de drogas
		Amoxicilina-clavulanato
		Tioacetazona

- Duración del régimen antituberculosis:
 - Sugiere una fase intensiva de 8 meses para la mayoría de los pacientes, que puede modificarse dependiendo de la respuesta del tratamiento.

Sugiere la duración total del tratamiento de 20 meses para la mayoría de los pacientes no tratados previamente para TB MDR, que puede modificarse dependiendo de la respuesta al tratamiento.

c. DOCUMENTOS TÉCNICOS

OMS (2018)¹⁶

La OMS en su publicación de la declaración de su posición sobre el uso de delamanid para la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (revisión acelerada de los datos de los ensayos clínicos de fase III de delamanid añadidos a un régimen optimizado de antecedentes de tuberculosis multirresistente), concluye:

- El ensayo clínico 213 es el primer ensayo controlado aleatorizado de fase III para el tratamiento de la TB-MDR que debe completarse e informarse, y por lo tanto representa un avance científico muy necesario para guiar el tratamiento.
- Sin embargo, interpretar los resultados del ensayo 213 en una guía definitiva de políticas sobre el uso de delamanid en el tratamiento de la TB-MDR es un desafío por varias razones:
 - El ensayo 213 no confirmó los hallazgos de eficacia de los ensayos de fase IIb de Otsuka, que sugieren reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad y una mayor conversión del cultivo a los dos meses; en contraste, las conclusiones de seguridad fueron las mismas que en los ensayos de fase IIb, y proporcionaron la tranquilidad de que delamanid es un medicamento relativamente seguro en comparación con muchos medicamentos de segunda línea;
 - El beneficio demostrado de delamanid cuando es añadido a un régimen de fondo optimizado fue pequeño y se limitó a una modesta reducción en el tiempo de conversión del cultivo. La relevancia clínica y de salud pública de este resultado subrogado sigue sin estar clara.
 - La exposición de muchos participantes al ensayo con múltiples medicamentos de segunda línea antes de la aleatorización, así como la inclusión (probablemente por casualidad) de un número desproporcionado de pacientes con cepas resistentes a fluoroquinolonas y cavitación bilateral en el brazo de delamanid de la población con intención de tratar, puede tener enmascarado una señal de eficacia potencialmente más fuerte para delamanid.
 - El ensayo 213 no fue diseñado para indicar que pacientes con TB-MDR se beneficiaran más con delamanid, o si delamanid puede reemplazar o proteger efectivamente otros medicamentos en la formulación de los regímenes de TB-MDR.
- El éxito logrado en el brazo de placebo en el ensayo 213 fue mucho mayor que el informado en las anteriores cohortes programáticas de tratamiento de la TB-MDR. Esto probablemente se debió a un diseño cuidadoso y una mejor implementación del ensayo clínico (por ejemplo, selección cuidadosa de investigadores, lugares y participantes, excluyendo individuos de mayor riesgo y asegurando altos estándares de cuidado) y probablemente también a un

¹⁶ World Health Organization-WHO. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. 2018.



mejor manejo de la TB-MDR en el país en el tiempo (facilitado por una detección más temprana con diagnóstico molecular rápida y la formulación mejorada del régimen de tratamiento);

- Los resultados favorables y la alta retención de pacientes en el ensayo 213 se lograron a través de grandes esfuerzos para asegurar que los pacientes participen en su cuidado y no se perdieran en el seguimiento.
- Además de la revisión acelerada del ensayo 213, la OMS llevará a cabo a mediados del 2018 una revisión exhaustiva de sus guías de políticas sobre la TB-MDR, que incluirá los datos de los estudios observacionales sobre delamanid. En esta revisión se incluirá una recomendación final de políticas sobre el papel de delamanid en el tratamiento de la TB-MDR.
- Hasta entonces, la orientación interina y condicional actual sobre delamanid permanece vigente. Sin embargo se recomienda a los programas nacionales de TB y otras partes interesadas, que solo agreguen delamanid a un régimen más largo de TB-MDR cuando no se puede formular de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. Cuando se puede formular un régimen de TB-MDR más eficaz y bien tolerado, la adición de delamanid puede no estar justificada.
- La decisión de usar delamanid en tales regímenes debe tomarse basándose en la evaluación individual del paciente y de las consideraciones bien establecidas para la formulación de los regímenes de TB-MDR, incluido el perfil de sensibilidad, intolerancia y seguridad del fármaco, riesgo-beneficio y ética. La inclusión de suficientes medicamentos para garantizar la efectividad y evitar la adquisición de resistencia en tales regímenes es particularmente importante. Aunque los datos del ensayo 213 fueron limitados, delamanid puede tener un papel protector en la prevención del surgimiento de resistencia adicional a los medicamentos.
- Las condiciones para el uso de delamanid en pacientes individuales sigue siendo las mismas, es decir:
 - Selección cuidadosa de los pacientes que probablemente se beneficiaran
 - Consentimiento informado del paciente.
 - Adherencia a las recomendaciones de la OMS para diseñar un régimen más prolongado de TB-MDR
 - Estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento clínico
 - Monitoreo y manejo activa de la seguridad de los medicamentos contra la tuberculosis.
- La OMS no recomienda el uso de delamanid en el régimen más corto de TB-MDR en condiciones programáticas dada la falta de datos.
- Delamanid debe conservarse en las guías nacionales, listas nacionales de medicamentos esenciales y como opción de adquisición. Los algoritmos de tratamiento para la TB-MDR pueden necesitar un ajuste a la vista de los resultados del ensayo 213.
- La investigación sobre el papel de delamanid en el tratamiento de la TB-MDR debe continuar. En particular se debe buscar el uso de delamanid en los regímenes de TB-MDR comprometidos por la resistencia a los medicamentos o la intolerancia del fármaco.

REINO UNIDO (2015)¹⁷.

El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS), publicó las 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 este documento señala sobre el uso de delamanid lo siguiente:

¹⁷ 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.



- Delamanid solo debe usarse como parte de una terapia de combinación (régimen de tratamiento con un mínimo de cuatro medicamentos). Delamanid será financiado en el Reino Unido de forma rutinaria para su uso durante un máximo de 24 semanas (6 meses) a la dosis recomendada (100 mg dos veces al día); para el tratamiento supervisado de los pacientes adultos (18 a 65 años de edad) con TB-MDR o TB-XDR comprobada (confirmada por laboratorio).
- El régimen de tratamiento contra la TB-MDR recomendado por la OMS se compone típicamente de al menos pirazinamida y cuatro medicamentos de segunda línea que se consideran efectivos (según la prueba de susceptibilidad del medicamento) una fluoroquinolona (preferiblemente de última generación), agentes inyectables de segunda línea, y dos fármacos bacteriostáticos, preferiblemente protionamida o etionamida más cicloserina o ácido p-aminosalicílico. Delamanid puede estar indicado si tal régimen no es factible debido a la resistencia in vitro a un medicamento o reacciones adversas conocidas, poca tolerancia o contraindicación a cualquier componente del régimen de combinación.
- Delamanid solo se debe prescribir a los pacientes cuando se cumplen los siguientes criterios:
 - La decisión de usar delamanid es aceptada por el equipo multidisciplinario, el centro de tratamiento de TB-MDR o el equipo multidisciplinario regional junto con el centro de tratamiento de la TB-MDR, y el caso será enviado al British Thoracic Society, servicio de asesoramiento de TB-MDR.
 - Delamanid no debe agregarse solo a un régimen fallido.
 - Obtener del paciente el consentimiento informado, después de describir el perfil de seguridad de delamanid.
 - Delamanid se usa por un máximo de 6 meses (100 mg dos veces al día)
 - Se establece un marco de trabajo obligatorio para monitorizar la prolongación del intervalo QT o el desarrollo de arritmias con el ECG, previo al tratamiento para determinar el intervalo QT basal y la monitorización a las dos semanas y luego mensualmente durante 6 meses; repetir si es sintomático o después de la adición de cualquier medicamento nuevo que se sabe prolonga el intervalo QT.
 - No administrar delamanid si la albúmina sérica es <2.8 g/dL, aumentar la frecuencia de monitorización del ECG durante el periodo de tratamiento con delamanid en pacientes que comienzan el uso de delamanid con albúmina sérica 2.8 g/dL a <3.4 g/dL o una caída en este rango.
 - Se requiere precaución en la administración concomitante con medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT (por ejemplo clofazimina, moxifloxacino o macrólidos); si esto es inevitable, controlar con ECG después de la introducción del medicamento, y luego mensualmente hasta el tiempo que dure el tratamiento.
 - No se recomienda el uso simultáneo de delamanid y bedaquilina, por la falta de evidencia de ausencia de interacciones medicamentosas, particularmente en relación con la prolongación del intervalo QT. Se requiere precaución si se administra delamanid después del tratamiento con bedaquilina debido a la vida media muy prolongada (5 meses) de bedaquilina en los tejidos. Si el uso de delamanid es inevitable, se debe implementar un monitoreo de ECG mejorado.
 - La administración concomitante con inductores fuertes de CYP3A (por ejemplo carbamazepina) está contraindicada en vista a que el metabolismo de delamanid es a través de esta ruta.
 - Se requiere tener precaución en pacientes con factores de riesgo cardiaco conocido para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, prolongación congénita del intervalo QT o cualquier condición conocida que aumente el intervalo QT o $QTc > 500$ ms; antecedentes de arritmias cardiacas sintomáticas o bradicardia clínicamente relevante; cualquier condición cardiaca predisponente para la arritmia; alteraciones electrolíticas; medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT).



- Seguir las recomendaciones de la línea de base y monitoreo continuo, de la monografía de la British Thoracic Society sobre medicamentos para la tuberculosis.
- Un mecanismo de reporte obligatorio al servicio de asesoramiento nacional de TB-MDR de los resultados de todos los pacientes que reciben delamanid.

OMS (2014)¹⁸

La OMS en su guía provisional de políticas sobre el uso de delamanid en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, señala que los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de delamanid son muy limitados según lo evaluado por el método GRADE; sin embargo, los beneficios generales de la inclusión de delamanid en un régimen de TB-MDR recomendado por la OMS parece superar los daños observados. Por lo tanto, considerando la crisis global de TB-MDR, las opciones terapéuticas limitadas disponibles para esta condición potencialmente mortal y la necesidad de promover el uso seguro y responsable de los medicamentos contra la tuberculosis, la OMS está haciendo la siguiente recomendación provisional de política para el uso de delamanid en el tratamiento de la TB-MDR:

LA OMS recomienda que se puede agregar delamanid a un régimen recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR pulmonar (recomendación condicional, de muy baja confianza en las estimaciones del efecto). En vista de la experiencia insuficiente con el uso de delamanid en las diferentes condiciones que pueden esperarse en los programas de tratamiento, y la incertidumbre sobre su valor agregado en el tratamiento de pacientes con TB-MDR, la OMS recomienda que el uso de delamanid en el régimen de tratamiento de la TB-MDR se supedita a las siguientes cinco condiciones:

1. Inclusión adecuada de pacientes

La recomendación actual (2014) para el uso de delamanid se aplica a adultos (≥ 18 años) con TB-MDR pulmonar, incluidas las personas que viven con VIH. Se debe tener precaución especial y un juicio clínico apropiado cuando delamanid se usa en personas mayores de 65 años, o en aquellos con diabetes, insuficiencia renal severa o hepática, o aquellos que consuman alcohol o drogas, dado a que los pocos datos de eficacia y seguridad en tales condiciones son extremadamente limitados o no están disponibles.

Debido a que delamanid muestra una prolongación del intervalo QT, los pacientes con un intervalo QTcF >500 ms (QT corregido mediante el método de Fridericia) no deben recibir el medicamento.

Cuando se puede formular un régimen efectivo y razonablemente bien tolerado contra la TB-MDR con medicamentos convencionales de segunda línea, la adición rutinaria de delamanid puede no estar justificada y se deben considerar las implicaciones de los costos adicionales del servicio de salud. Los pacientes con TB-MDR en quienes delamanid puede tener un rol particular incluyen aquellos con:

- Mayor riesgo de malos resultados (por ejemplo intolerancia o contraindicación del medicamento, enfermedad extensa o avanzada).
- Resistencia adicional a fluoroquinolonas o drogas inyectables.
- TB-XDR

El Grupo de Expertos señala que la evidencia es limitada para el uso de este medicamento en pacientes con TB-XDR, pero el grupo considera que delamanid en pacientes con TB-MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas o inyectables, o TB-XDR podrían beneficiarse con delamanid, dado que las opciones de tratamiento para estos pacientes están severamente limitados.

¹⁸ World Health Organization-WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance. 2014.



2. Adhesión a los principios de diseño de un régimen de TB-MDR recomendado por la OMS.

Delamanid está destinado a ser introducido junto con otros medicamentos antituberculosis en la formulación de un régimen eficaz de segunda línea basado en las guías de la OMS; las reglas cardinales que rigen la formulación general y duración de los regímenes de TB-MDR siguen siendo las mismas:

- El régimen de tratamiento de la TB-MDR recomendado por la OMS se compone típicamente de al menos con pirazinamida y cuatro fármacos de segunda línea considerados efectivos (según la prueba de sensibilidad a medicamentos y/o uso previo y/o resistencia a medicamentos): una fluoroquinolona (preferiblemente de última generación), un agente inyectable de segunda línea y dos fármacos bacteriostáticos, preferiblemente protionamida o etionamida más cicloserina o ácido p-aminosalicílico.
- Los pacientes con TB-MDR con resistencia confirmada o con intolerancia a las fluoroquinolonas o a los medicamentos inyectables de segunda línea, representan un desafío de tratamiento. En tales casos, delamanid puede tener un papel crucial para desempeñar en el fortalecimiento de un régimen, elevar el número de medicamentos a un mínimo de cuatro y reducir el riesgo de adquisición de resistencia y progresión adicional hacia la TB-XDR.
- Todavía no hay un método estandarizado de prueba de sensibilidad al medicamento para delamanid, ni una prueba comercialmente disponible. Las pruebas de sensibilidad para los medicamentos de segunda línea distintos de fluoroquinolonas e inyectables (kanamicina, amikacina, capreomicina) no son precisos ni reproducibles, y los pacientes con TB-MDR pueden responder mal al tratamiento por razones distintas a la resistencia. Un cambio en la medicación por lo tanto puede tener que basarse ante la persistencia de un cultivo de esputo positivo, o la reversión a positivo después de la conversión inicial del cultivo, en lugar de una prueba de sensibilidad.
- Si bien la experiencia en el uso de delamanid en el tratamiento de la TB-XDR es muy limitada, puede haber un beneficio dado las limitaciones de la formulación de un régimen eficaz. En tales pacientes, delamanid puede reducir la necesidad de incluir otros medicamentos pertenecientes al grupo 5 que tengan actividad antituberculosis no probada o un perfil de seguridad inferior. Sin embargo es necesario tener especial precaución cuando delamanid se usa con una fluoroquinolona o un fármaco de grupo 5, dado el potencial de los efectos de las interacciones sinérgicas entre fármacos, especialmente en la prolongación del intervalo QT.
- Actualmente no hay datos sobre el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid en el mismo paciente. Hasta que dichos datos estén disponibles, ninguna recomendación sobre la administración conjunta de estos dos medicamentos es posible dentro del alcance de esta guía provisional.
- De acuerdo con los principios generales de la terapia para la tuberculosis, delamanid no debe introducirse en un régimen en el que se sabe o se cree que los otros fármacos complementarios son ineficaces o no demuestran eficacia. Esto significa que delamanid no debe agregarse solo a un régimen fallido. Dada la aparición de resistencia a delamanid observada en los datos disponibles, se deben tomar todas las medidas posibles para proteger la eficacia del medicamento.
- La dosis recomendada en adultos es de 100 mg dos veces al día, independientemente del peso corporal, durante un periodo de seis meses. Como la biodisponibilidad fue mayor cuando se administró después de una comida estándar, delamanid se debe administrar preferentemente después de una comida. No hubo pruebas de que delamanid 200 mg dos veces al día fuera más eficaz que la dosis de 100 mg y la dosis más alta se asoció con mayores tasas de eventos adversos, incluida la prolongación del intervalo QT.



3. El tratamiento es monitoreado de cerca.

El cumplimiento de la mejor práctica cuando se administra el tratamiento es imprescindible para garantizar la eficacia y seguridad del medicamento. Por lo tanto, se recomienda que se implementen las siguientes medidas:

- Protocolos de tratamiento que incluyan criterios claros de elegibilidad del paciente, procedimientos localmente apropiados para el consentimiento informado, y roles y responsabilidades definidos de todos los profesionales involucrados. Los problemas de seguridad se abordan mejor a través de la farmacovigilancia activa. Los protocolos de tratamiento deben permitir la recopilación prospectiva de datos sobre variables claves para la efectividad y seguridad, asegurándose de que se cumplan las buenas prácticas, como las aplicadas en la realización de estudios observacionales.
- Los protocolos de tratamiento preferiblemente serán enviados y serán aprobados por la autoridad nacional de ética, relevante en el país, antes de la inscripción del paciente para el tratamiento.
- Preferentemente, la supervisión de los programas de tratamiento es proporcionada por un grupo independiente de expertos en gestión clínica y salud pública, por ejemplo un grupo asesor nacional de TB-MDR.

4. Farmacovigilancia activa y manejo adecuado de las reacciones adversas a medicamentos y prevención de interacciones medicamentosas.

Además de las medidas en el punto 3 para monitorear la adherencia y efectividad del tratamiento, se necesita una vigilancia especial para los eventos adversos, incluidas las reacciones potenciales a delamanid que aún no se han descrito.

- Dado a que todavía se espera los resultados de los ensayos clínicos de fase III en los próximos años, es particularmente importante que la introducción de delamanid vaya acompañada de un mejor control de los eventos adversos. Para este proceso, se espera que la notificación espontánea represente un nivel apropiado de atención y se necesitan técnicas de farmacovigilancia hepática, como el monitoreo de eventos de cohorte, para mejorar la detección temprana de reacciones adversas a medicamentos.
- Cualquier reacción adversa al fármaco atribuida a delamanid, debe informarse al centro nacional de farmacovigilancia. Al igual que con cualquier otro medicamento en un régimen de TB-MDR, se debe alentar al paciente que informe al agente de salud que lo atiende, sobre cualquier evento adverso que ocurra durante el tiempo en que este tomando el medicamento. Tales ocurrencias también debe desencadenar una respuesta rápida para controlar estos efectos adversos en el paciente.
- Al introducir delamanid en un régimen, también existe la posibilidad de su interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente, con efectos adversos aditivos o sinérgicos. Otros medicamentos de segunda línea que probablemente se administraran con delamanid, especialmente fluoroquinolonas y clofazimina, pueden aumentar potencialmente el riesgo de cardiotoxicidad. Aunque hay datos que muestran la prolongación del intervalo QT cuando delamanid se administra simultáneamente con levofloxacina, no hay datos disponibles sobre el uso concomitante con moxifloxacino y/o clofazimina. Además algunos medicamentos antirretrovirales pueden causar una moderada prolongación del intervalo QT, especialmente los regímenes que contienen ritonavir. Por lo tanto es imperativo monitorizar a los pacientes por disrritmias cardiacas o prolongación del intervalo QT (es decir utilizando ECG) y por desequilibrios electrolíticos (especialmente potasio sérico) que pueden predisponer a la cardiotoxicidad.
- Los estudios de interacción farmacológica de delamanid con tenofovir, efavirenz y lopinavir/ritonavir, realizados entre individuos sanos que no tenían VIH o tuberculosis, sugirieron que no se necesitaban ajustes de dosis cuando se usó delamanid con alguno de estos agentes antirretrovirales. Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia publicada sobre

el uso de delamanid en pacientes con TB-MDR infectados con VIH en tratamiento antirretroviral. Por lo tanto, a las personas que viven con VIH que recibirán delamanid como parte del tratamiento de TB-MDR se les debe diseñar sus regímenes de antirretrovirales en estrecha consulta con los profesionales de VIH y los especialistas en antirretrovirales.

- Por último, se recomienda precaución en pacientes con condiciones de salud preexistentes que pueden exacerbarse o agravarse con delamanid. Actualmente no hay datos sobre la eficacia y seguridad de delamanid en pacientes con condiciones comórbidas como diabetes, disfunción renal y/o hepática, tumores malignos, alcohol y uso de drogas, por lo que se recomienda una detección cuidadosa de estas afecciones antes del inicio del tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad a delamanid aún no se han descrito, pero se requiere vigilancia.

5. Obtención del consentimiento informado del paciente.

Los trabajadores de salud deben seguir el debido proceso de consentimiento informado asegurándose de que el paciente:

- Conozca la naturaleza de delamanid
- Aprece la razón por la cual se propone incluir el medicamento en su régimen de tratamiento.
- Reconoce los posibles beneficios y daños potenciales, que incluya las incertidumbres que rodean los resultados.

Este proceso de consentimiento informado se aplica a todas las situaciones en las que se emplea delamanid, incluso en los programas de uso compasivo, en algunos entornos, según la política nacional o local, se requiere que el consentimiento informado se realice por escrito para la inscripción en el tratamiento de TB-MDR.

MINSA (2013)¹⁹

La Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis vigente del Ministerio de Salud, establece que los medicamentos anti-TB se clasifican en grupos según su eficacia, propiedades y evaluación clínica de su efectividad anti-tuberculosis como se detalla en la tabla:

Tabla 7: Clasificación de medicamentos antituberculosis

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

¹⁹ 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.

La Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis vigente no hace referencia a la utilización del medicamento delamanid para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

No se encontraron Ensayos Clínicos publicados o en investigación que respondan a la pregunta clínica.

c. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Mok J (2018)²⁰

Mok J et al realizaron un estudio de cohorte observacional multicéntrico retrospectivo con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un régimen de 24 semanas que contiene delamanid para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR en siete hospitales de Corea

²⁰ Mok J et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2018; 73(2): 503–508

del Sur. La selección de los pacientes y el diseño del régimen de tratamiento se realizaron en cada hospital de acuerdo a las guías de la OMS. Delamanid fue administrado a una dosis de 100 mg dos veces al día durante 24 semanas. Los datos para el estudio se extrajeron de forma retrospectiva de los registros médicos.

En el estudio se incluyeron 32 pacientes que completaron 24 semanas de tratamiento con delamanid. La mediana de edad fue de 44.5 años (rango de 22 – 82), de ellos 22 (68.8%) fueron varones, todos los pacientes eran VIH negativo, de los 32 pacientes 12 (37.5%) tenían al menos una comorbilidad. Todos los pacientes tenían tuberculosis pulmonar, de los cuales 2 tenían concomitantemente tuberculosis extrapulmonar (meningitis y pleuresía, respectivamente). Cuando los pacientes fueron categorizados en base a sus antecedentes de tratamientos previos, 12 (37.5%) eran pacientes nuevos, 3 (9.4%) habían sido tratados previamente solo con medicamentos de primera línea y 17 (53.1%) habían sido tratados previamente con medicamentos de segunda línea. En la categorización según el patrón de resistencia a los medicamentos, 6 pacientes (18.8%) tuvieron una TB-MDR no complicada, 4 (12.5%) tenían TB-PRE XDR con resistencia a medicamentos inyectables de segunda línea, 16 (50%) tenían TB-PRE XDR con resistencia a fluoroquinolonas y 6 (18.8%) tenían TB-XDR. La evaluación de la eficacia se realizó en 19 pacientes (59.4%) que cultivo de esputo positivo al inicio del estudio, la proporción de conversión del cultivo a las 8 semanas fue de 72.2% (13/18) en medio sólido y 50% (7/14) en medio líquido. La proporción de conversión del cultivo a las 24 semanas fue de 94.4% (17/18) en medio sólido y 92.9% (13/14) en medio líquido. La mediana del tiempo hasta la conversión del cultivo fue de 33 días (rango 5-81) usando medio sólido y 57 días (rango 8-96) usando un medio líquido. De los 32 pacientes, no hubo eventos adversos graves o muerte. Tres pacientes presentaron un QTcF de 500 ms.

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics of 32 patients with MDR-TB

Characteristic	n (%) or median (range)
Male	22 (68.8)
Age (years)	44.5 (22–82)
Weight (kg)	55.0 (40.1–86.5)
BMI (kg/m ²)	20.2 (13.5–33.8)
Ever a smoker	11 (34.4)
Alcohol abuse	1 (3.1)
Comorbidity ^a	12 (37.5)
Previous TB treatment	
new	12 (37.5)
first-line drug only	3 (9.4)
second-line drug	17 (53.1)
Radiological finding	
severity	
minimal	10 (31.2)
moderate advanced	6 (18.8)
far advanced	16 (50.0)
extent, bilateral	19 (59.4)
cavity	20 (62.5)
Smear positive	14 (43.8)
Culture positive	19 (59.4)
Number of resistant drugs	9 (2–13)
Drug-resistance pattern	
uncomplicated MDR ^b	6 (18.8)
pre-XDR with SLID resistance	4 (12.5)
pre-XDR with fluoroquinolone resistance	16 (50.0)
XDR	6 (18.8)

^aTwelve patients had comorbidities as follows: diabetes mellitus was the most common (n = 4, 12.5%), followed by cardiovascular disease (n = 3, 9.4%), chronic respiratory disease (n = 3, 9.4%), chronic kidney disease (n = 2, 6.3%), gout (n = 2, 6.3%), psychiatric disease (n = 2, 6.3%) and chronic liver disease (n = 1, 3.1%).

^bMDR-TB without additional resistance to fluoroquinolones and SLIDs.



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS

Gler M (2012)

Gler M et al, realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado de fase II, en el que compararon delamanid 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día frente a placebo cuando se añaden a un régimen base para el tratamiento de TB-MDR de acuerdo a las guías de la OMS. En este estudio el 92.8% (298 pacientes) tratados con cualquier dosis de delamanid presentaron eventos adversos de cualquier tipo frente al 94.4% (151 pacientes) del grupo placebo, de ellos 11.2% (36 pacientes) del grupo delamanid fueron considerados graves frente al 8.8% (14 pacientes) del grupo placebo; un 3.1% (10 pacientes) abandonaron el tratamiento con delamanid debido a eventos adversos y un 2.5% (4 pacientes) con placebo.

Parameter	Delamanid 100 mg BID + OBR n (%) ^a	Delamanid 200 mg BID + OBR n (%) ^a	Total Delamanid BID + OBR n (%) ^a	Placebo + OBR n (%) ^a	Total n (%) ^a
Patients treated	161	160	321	160	481
Patients with AEs	147 (91.3)	151 (94.4)	298 (92.8)	151 (94.4)	449 (93.3)
AEs	1798	2013	3811	1825	5636
Patients with TEAEs	145 (90.1)	149 (93.1)	294 (91.6)	149 (93.1)	443 (92.1)
TEAEs	1230	1471	2701	1343	4044
Patients with SAEs	16 (9.9)	20 (12.5)	36 (11.2)	14 (8.8)	50 (10.4)
Patients with severe TEAEs	9 (5.6)	10 (6.3)	19 (5.9)	8 (5.0)	27 (5.6)
Patients discontinued due to TEAEs	4 (2.5)	6 (3.8)	10 (3.1)	4 (2.5)	14 (2.9)

AE = adverse event; BID = twice daily; IMP = investigational medicinal product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR = optimized background treatment regimen; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were counted once, per patient and term, for multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

^a Percentages were based on the number of treated patients.

Se reportó prolongación del intervalo QT en 7.2% (23 pacientes) en el grupo de delamanid y 1.3% (2 pacientes) en el grupo placebo.

Table S3 Adverse Events Occurring with a 3% or Greater Incidence in Any Treatment Group – Intent-to-treat Population Considered by the Investigator as Potentially Causally Related to the Investigational Medicinal Product					
System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Delamanid 100 mg BID + OBR (N = 161) n (%)^a	Delamanid 200 mg BID + OBR (N = 160) n (%)^a	Total Delamanid BID + OBR (N = 321) n (%)^a	Placebo + OBR (N = 160) n (%)^a	Total (N = 481) n (%)^a
Patients with any potentially IMP-related TEAE ^b	62 (38.5)	65 (40.6)	127 (39.6)	57 (35.6)	184 (38.3)
Cardiac Disorders					
Palpitations	2 (1.2)	8 (5.0)	10 (3.1)	4 (2.5)	14 (2.9)
Gastrointestinal Disorders					
Nausea	6 (3.7)	7 (4.4)	13 (4.0)	6 (3.8)	19 (4.0)
Vomiting	10 (6.2)	5 (3.1)	15 (4.7)	2 (1.3)	17 (3.5)
Investigations					
Electrocardiogram QT Prolonged	10 (6.2)	13 (8.1)	23 (7.2)	2 (1.3)	25 (5.2)
Metabolism and Nutrition Disorders					
Anorexia	1 (0.6)	3 (1.9)	4 (1.2)	5 (3.1)	9 (1.9)
Hypokalaemia	6 (3.7)	2 (1.3)	8 (2.5)	3 (1.9)	11 (2.3)
Nervous System Disorders					
Dizziness	4 (2.5)	7 (4.4)	11 (3.4)	6 (3.8)	17 (3.5)
Headache	3 (1.9)	5 (3.1)	8 (2.5)	5 (3.1)	13 (2.7)
Somnolence	7 (4.3)	4 (2.5)	11 (3.4)	6 (3.8)	17 (3.5)
Psychiatric Disorders					
Insomnia	13 (8.1)	19 (11.9)	32 (10.0)	9 (5.6)	41 (8.5)

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en su informe GENESIS sobre DELAMANID en tuberculosis pulmonar multirresistente, de los datos reportados en el estudio de Gler M señala que 1 de cada 13 pacientes que recibe tratamiento con delamanid, reportará como evento adverso la prolongación del intervalo QT.

b. SINOPSIS

PRESCRIRE²¹

La revista francesa Prescrire señala que el metabolismo de delamanid no se conoce completamente. Delamanid se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, lo que resulta en un alto potencial de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos. Los inductores del citocromo P450 muestran por tanto, una disminución en la actividad de delamanid. La rifampicina es un inductor enzimático que generalmente no se usa en la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Los inhibidores enzimáticos como lopinavir + ritonavir, aumentan la exposición a delamanid. El riesgo de la prolongación del intervalo QT en un electrocardiograma aumenta cuando concomitante delamanid se usa con un fármaco que se sabe prolonga este intervalo; este es particularmente el caso de las fluoroquinolonas, que se usan comúnmente en la tuberculosis multirresistente.

c. CENAFYT

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecno vigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigylize del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS, hasta marzo del 2018 no ha registrado para el medicamento delamanid ninguna notificación de reporte de sospecha de reacción adversa medicamentosa en el Perú y a nivel internacional se tiene 128 casos identificados (16 en África, 5 en América, 80 en Asia y 27 en Europa). Los reportes en América son EEUU 4 y Canadá 1.

²¹ Délamanid (deltyba^o) et tuberculose pulmonaire multirésistante Pour quelques patients, avec une surveillance cardiaque. Rev Prescrire 2017 ; 37 (399) : 10



	Termino	Total	%
1	Investigations	37	28.9
2	Gastrointestinal disorders	28	21.9
3	Nervous system disorders	26	20.3
4	Infections and infestations	25	19.5
5	Blood and lymphatic system disorders	24	18.8
6	General disorders and administration site conditions	19	14.8
7	Metabolism and nutrition disorders	17	13.3
8	Skin and subcutaneous tissue disorders	14	10.9
9	Psychiatric disorders	12	9.4
10	Hepatobiliary disorders	10	7.8
11	Renal and urinary disorders	9	7
12	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9	7
13	Cardiac disorders	7	5.5
14	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	3.9
15	Vascular disorders	5	3.9
16	Injury, poisoning and procedural complications	4	3.1
17	Eye disorders	3	2.3
18	Reproductive system and breast disorders	3	2.3
19	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2	1.6
20	Surgical and medical procedures	2	1.6
21	Ear and labyrinth disorders	1	0.8
22	Endocrine disorders	1	0.8
23	Immune system disorders	1	0.8
24	Social circumstances	1	0.8

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

DPCTB-MINSA²²

Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis-DPCTB, este medicamento sería utilizado en 150 pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) y según el informe presentado, correspondería a un gasto anual de S/ 796 500.

*Precio referencia a LP SIP N° 005-2015-DARES/MINSA

Medicamento	Dosis diaria	N° de tabletas por mes (25 dosis por mes)	N° de tab por tratamiento (06 meses)	Costo Unidad tab S/.	Costo tratamiento por pte. S/.	Costo por 150 pacientes por tratamiento (12 meses)	N° Total de tabletas para 150 pacientes (12 meses)
Delamanid 50 mg tab	200 mg	100	600	8.85*	5,310	796,500	90,000

OMS²³

En la publicación de la revisión por pares sobre delamanid, del 21° Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales de la OMS señala sobre cuestiones relacionadas con el costo y asequibilidad de este medicamento que, el Global Drug Facility (iniciativa de la Alianza Alto a la Tuberculosis situada en la OMS para adquirir medicamentos con el objeto de asegurar que los países que lo necesiten tengan acceso) tiene delamanid en su lista de

²² MINSA Memorandum N° 669-2018-DGIESP/MINSA

²³ WHO. 21st Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Peer Review Report [Delamanid]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/reviews/Delamanid_Review2.pdf



productos. Desde marzo del 2016, Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Fabricante de delamanid) anunció un precio especial de USD 1 700 para un tratamiento completo de 6 meses en pacientes adultos. Los precios en los países de altos ingresos son mucho más elevados, en el orden de 17 500 libras esterlinas por un curso de 24 semanas en el Reino Unido y alrededor de \$33 000 por un curso de seis meses de 100 mg dos veces al día en Alemania. Por lo tanto, es probable que el costo sea un problema para algunos países.

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

OMS (2017)²⁴

La OMS publicó su declaración sobre las mejores prácticas sobre el uso no autorizado de bedaquilina y delamanid para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. En esta publicación sobre el uso de delamanid la OMS señala:

- En el 2014, la EMA emitió la aprobación condicional para delamanid, un nuevo antibiótico, como parte de la terapia combinada para tratar a los pacientes adultos con TB-MDR cuando otras alternativas no estén disponibles.
- La OMS emitió recomendaciones de políticas provisionales sobre el uso de delamanid en el 2014. Estas se actualizaron en el 2016 sobre la base de nuevos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, para ampliar su uso en niños de 6 a 17 años.
- El uso "Off-label" se define como el uso de un agente farmacéutico para una indicación no aprobada o en un grupo de edad no aprobado, diferente dosificación, duración o vía de administración.
- El tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente particularmente las formas resistentes a la rifampicina, resistentes a múltiples fármacos o extensamente resistentes a los medicamentos, presenta una serie de desafíos para los médicos y para los programas nacionales de tuberculosis.
- La gama limitada de medicamentos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos y la naturaleza frecuente de la enfermedad que pone en peligro la vida, a menudo requieren el uso "off-label" de los medicamentos, principalmente en dos situaciones:
 - La reutilización de un medicamento registrado para una afección que no sea TB. Por lo tanto, las fluoroquinolonas, kanamicina, amikacina, clofazimina, linezolid, carbapenémicos y ácido clavulánico han sido reutilizados para su uso en el tratamiento de la tuberculosis resistente a medicamentos.
 - El uso de un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis registrado en un grupo de edad no aprobado, dosis, duración o vía de administración, que los indicados por su fabricante y autorizado por una autoridad estricta reguladora de medicamentos.
- La evidencia de la efectividad y seguridad de los medicamentos reutilizados ha crecido y mejorado en los últimos años, aunque sigue dependiendo en gran medida de los datos de observación. El conocimiento sobre la seguridad de bedaquilina y delamanid permanecen incompletos debido a la falta de datos adecuados.
- Dado el potencial de bedaquilina, delamanid y los medicamentos reutilizados que se pueden utilizar para salvar vidas en los regímenes de TB-MDR, se incluyen en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.
- Situaciones que pueden provocar el uso "off-label" de delamanid:
 - Niños y mujeres embarazadas: debido a la falta de evidencia sobre la seguridad y eficacia, delamanid no se recomienda durante el embarazo o en niños menores de 6 años. El uso de delamanid en niños mayores (6-17 años) ha sido recomendado por la OMS en base a datos disponibles de farmacocinética y farmacodinamia.

²⁴ World Health Organization-WHO. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. 2017.



- Tuberculosis extrapulmonar: delamanid se registró únicamente en tuberculosis pulmonar. Las guías de la OMS adaptan su uso en algunas formas de enfermedad extrapulmonar basadas en la extrapolación de los resultados de los estudios en enfermedad pulmonar; sin embargo la eficacia de delamanid sigue sin estar clara en la tuberculosis extrapulmonar, especialmente en formas graves como la meningitis.
- Opciones limitadas de régimen: los principios básicos del uso de cinco o más medicamentos efectivos en un régimen más largo de TB-MDR y la no adición de un solo agente nuevo a un régimen fallido permanecen. Sin embargo algunos pacientes pueden tener patrones extensos de resistencia o experimentar intolerancia a los medicamentos o efectos adversos graves. Los regímenes de último recurso en estos pacientes pueden tener medicamentos menos efectivos y debe usarse según las normas éticas vigentes.
- Necesidad de prolongar la duración del tratamiento: delamanid se ha registrado para ser usado durante 24 semanas. Los datos sobre la seguridad y el valor agregado de continuar con el uso de delamanid más allá de las 24 semanas iniciales sigue siendo muy limitado. Sin embargo los médicos y los programas nacionales de tuberculosis pueden verse obligados a usar delamanid más allá de las 24 semanas iniciales en pacientes seleccionados con TB-MDR (incluidos aquellos pacientes con resistencia adicional a los medicamentos) si es poco probable que logren curarse o si presentan un riesgo adicional de resistencia a los medicamentos.
- Necesidad de uso concomitante: los datos sobre el uso simultáneo de los dos medicamentos (bedaquilina y delamanid) en el mismo paciente se limitan a informes de casos individuales. Mientras que los resultados de los estudios en curso aún no se han publicado. Por lo tanto actualmente no es posible orientar las políticas de la OMS basadas en la evidencia. El uso concomitante no se considera uso "off-label" y debe reservarse para los regímenes de último recurso en pacientes con patrones extensos de resistencia a los medicamentos, intolerancia a los medicamentos o efectos adversos graves. Dichos regímenes deben usarse según las normas éticas vigentes.
- Propuesta de las mejores prácticas para el uso "off-label" de delamanid:
 - Antes de recurrir al uso "off-label" de delamanid, debe tomarse todas las medidas razonables para agotar otras opciones terapéuticas válidas. Si un régimen falla, es posible que se deba revisar por completo el régimen para garantizar que sus componentes estén optimizados y puedan superar la aparición de mayor resistencia a los medicamentos.
 - Por ejemplo, es importante que el paciente tome todos los medicamentos del régimen; que la calidad de los medicamentos acompañantes estén garantizadas (incluido las fechas de caducidad y las condiciones de almacenamiento); que las opciones estén optimizados para evitar niveles subterapéuticos, y evitar las interacciones que puedan reducir la efectividad de cualquiera de los medicamentos del régimen.
 - Las decisiones sobre el uso "off-label" de delamanid debe tomarse caso por caso. Se debe buscar la consulta con expertos en el manejo de TB-MDR (por ejemplo comités nacionales de TB-MDR).
 - Los pacientes deben estar completamente informados de las implicancias y proporcionar el consentimiento informado para el uso "off-label" de delamanid.
 - El seguimiento estricto de los pacientes para la respuesta del tratamiento, control y manejo activa de la seguridad de los medicamentos es obligatorio también para el uso "off-label" de delamanid. Deben recopilarse datos detallados sobre cada experiencia de tratamiento, ya que esto pueda ser útil para notificarse en las políticas locales y globales.



AGENCIAS REGULADORAS

En la revisión realizada en las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria²⁵, la mayoría de estas agencias autorizó el uso de delamanid 50 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR).

N°	Agencia Reguladora	Indicación
01	Alemania	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
02	Australia	No tiene registro
03	Bélgica	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
04	Canadá	No tiene registro
05	Corea	Indicado como parte de un régimen de combinación para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en adultos mayores de 18 años, cuando no se puede proporcionar otra terapia eficaz, se recomienda que la terapia debe ser por observación directa (DOT).
06	Dinamarca	No tiene registro
07	España	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
08	Estados Unidos	No tiene registro
09	Francia	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
10	Holanda	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
11	Irlanda	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
12	Italia	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
13	Japón	Indicado para la tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos.
14	Noruega	No tiene registro
15	Portugal	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
16	Reino Unido	No tiene registro
17	Suecia	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad
18	Suiza	No tiene registro
19	EMA	Indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad

²⁵ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID/MINSA. Agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2018]. URL disponible en: <https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces/agencias-reguladoras-de-paises-de-alta-vigilancia-sanitaria>



LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD^{26,27}

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2017) y la 6ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para Niños se encuentra considerada el principio activo delamanid 50 mg tab. Como medicamento de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR).

Según la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"²⁸ de la OMS, el medicamento Delamanid no está precalificado.

XII. CONCLUSIONES

- Delamanid es un fármaco nitro-dihidro-imidazooxazol oral que inhibe la síntesis de ácido micolítico de la pared celular microbacteriana, delamanid no tiene ninguna actividad in vitro contra especies bacterianas que no sean micobacterias.
- La dosificación recomendada de delamanid para el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR) en adultos es de 100 mg dos veces al día, independientemente del peso corporal, durante un periodo de seis meses.
- Los sumarios Uptodate y Dynamed Plus, no recomiendan el uso de delamanid para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).
- No se encontraron guías de práctica clínica con buena calidad metodológica, en el que se haga mención al medicamento delamanid para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).
- Se han encontrado documentos técnicos que establecen criterios para el uso de delamanid en la tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR).
- No se han encontrado metanálisis, revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos controlados aleatorizados en fase III o II en el que se evalúe el uso de delamanid en pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).
- El estudio de cohorte observacional multicéntrico retrospectivo realizado por Mok J tenía el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un régimen de 24 semanas que contiene delamanid para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR en siete hospitales de Corea del Sur, la proporción de conversión del cultivo a las 24 semanas fue de 94.4% (17/18) en medio sólido y 92.9% (13/14) en medio líquido. La mediana del tiempo hasta la conversión del cultivo fue de 33 días (rango 5-81) usando medio sólido y 57 días (rango 8-96) usando un medio líquido. No presenta resultados por sub grupos (TB PRE-XDR o TB XDR).

²⁶ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017

²⁷ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. 2017

²⁸ World Health Organization-WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2018]. Url disponible en: <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

- Delamanid presenta algunos efectos adversos graves aunque poco frecuentes como la prolongación del intervalo QT, la revisión realizada por el grupo español GENESIS-SEFH señala que 1 de cada 13 pacientes que recibe tratamiento con delamanid, reportará como evento adverso la prolongación del intervalo QT.
- Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis-DPCTB, este medicamento sería utilizado en 150 pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) y según el informe presentado, correspondería a un gasto de S/ 796 500.
- Delamanid 50 mg tableta se encuentra registrado en varias agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria para el tratamiento de pacientes adultos con tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR). En el Perú no se encuentra registrado.

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento delamanid 50mg tableta, se encontró evidencia científica muy limitada que muestre ventajas para su uso en el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR). Sin embargo, considerando que la TB PRE-XDR y TB XDR constituye uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro país y que las opciones de tratamiento para estos pacientes están severamente limitados, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas acogiendo a las recomendaciones de la OMS que señala que a pesar de la evidencia limitada los pacientes con TB PRE-XDR y TB-XDR podrían beneficiarse con el uso de este medicamento, justifica el uso de Delamanid 50mg tableta para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

En este contexto, la Dirección General de Intervenciones de Salud Pública a través de la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis – DPCTB, para la utilización de este medicamento deberá cumplir con las siguientes condiciones incluidas en la “Guía provisional de políticas sobre el uso de delamanid en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente”, recomendada por la Organización Mundial de la Salud:

- Selección cuidadosa de los pacientes que probablemente se beneficiaran.
- Consentimiento informado del paciente.
- Adherencia a las recomendaciones de la OMS para el diseño un régimen.
- Estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento clínico.
- Implementación de la Farmacovigilancia intensiva para delamanid 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.