



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N°10-2018

## Delamanid 50 mg tableta

TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON 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, diciembre de 2018

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

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

**Directorio:**

Enma Violeta Córdova Espinoza  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Yvonne Magali Llatas Gonzales  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Luis Rafaél Levano Lázaro  
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

**Equipo Técnico:**

Hilda Mantilla Ponte  
Iván Solís Ricra  
Juana Gomez Morales  
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° 10-2018. 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; Lima, noviembre 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](http://www.digemid.minsa.gob.pe)



## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>II. DATOS DE LA SOLICITUD</b>	<b>3</b>
<b>III. DATOS DEL MEDICAMENTO</b>	<b>3</b>
<b>IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>3</b>
<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
<i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
<b>V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA</b>	<b>5</b>
<b>VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR</b>	<b>5</b>
<b>VII. TRATAMIENTO</b>	<b>7</b>
<i>a. SUMARIOS</i>	7
<i>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA</i>	8
<b>VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>12</b>
<i>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</i>	12
<i>b. ENSAYOS CLÍNICOS</i>	12
<b>IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD</b>	<b>12</b>
<i>a. CENAFYT</i>	12
<i>b. VIGIACCES</i>	12
<b>X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	<b>13</b>
<b>XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO</b>	<b>13</b>
<b>XII. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS</b>	<b>13</b>
<b>XIII. CONCLUSIONES</b>	<b>14</b>



## 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. En abril del 2018 la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas emitió el informe Técnico N° 002-2018 DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA sobre Delamanid 50 mg tableta para dicha indicación.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

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

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Delamanid
<b>Formulación propuesta para revisión</b>	Delamanid 50 mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	No cuenta con registro sanitario
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	---

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con tuberculosis multidrogo resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), o tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) ¿Delamanid 50 mg tableta añadido al esquema de tratamiento antituberculosis es más efectivo y seguro?

<b>P</b>	Pacientes adultos con tuberculosis multidrogo resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), o tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)
<b>I</b>	Régimen con Delamanid 50 mg tab.
<b>C</b>	Régimen sin Delamanid
<b>O</b>	Reducción de la mortalidad Aumento de la probabilidad de curación Mejoramiento de la conversión bacteriológica Resistencia adquirida Eventos adversos graves

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2018.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015.



**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 Haynes<sup>3</sup> 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 SIMED, 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 de abril a noviembre 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
<b>PUBMED</b>	<p><b>Árbol de búsqueda</b>            (((("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR tb[All Fields] OR "Tuberculosis"[Mesh]) AND ((XDR[All Fields] OR "extensively drug resistant"[All Fields] OR "extremely drug resistant"[All Fields] OR ("Microb Drug Resist"[Journal] OR "mdr"[All Fields]) OR "Multidrug Resistant"[All Fields] OR "Drug-Resistant"[All Fields]) OR ("Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh] OR "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] OR "Drug Resistance"[Mesh])) AND ((("OPC-67683"[Supplementary Concept] OR "OPC-67683"[All Fields] OR "Delamanid"[All Fields]) OR "OPC 67683"[All Fields] OR OPC67683[All Fields] OR deltyba[All Fields]) OR "OPC-67683"[Supplementary Concept]) AND ("2018/04/01"[PDAT] : "2018/11/31"[PDAT]))</p> <p><b>Fecha de búsqueda</b>            La búsqueda se limitó a estudios publicados entre abril y noviembre de 2018</p>	<p><b>MET/RS: 0</b> <b>ECAS: 0</b></p>

<sup>3</sup> 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.



Resultado: 26	
Filtros: Meta-Analysis: 0 Systematic Reviews: 1 Randomized Controlled Trial: 0	

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

La Dirección de Prevención y control de la Tuberculosis (DPCTB)<sup>4</sup> señala:

- La tuberculosis constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país, durante el año 2016 se reportó una morbilidad e incidencia de tuberculosis de 98.3 y 86.0 por 100 000 habitantes respectivamente, en relación a una mayor oferta y descentralización de las pruebas de sensibilidad, el número de casos confirmados de TB XDR en los años 2016 y 2017 se visualiza una ligera disminución de 109 y 83 casos nuevo/año respectivamente, pero que continua diagnosticándose. Estas formas de tuberculosis resistente tienen un tratamiento complejo debido a que requieren medicamentos que se prescriben de acuerdo al resultado de la prueba de sensibilidad para medicamentos de primera y segunda línea o rápida molecular de segunda línea administrados por periodos prologados entre 18 a 24 meses; lo que hace más frecuente la pérdida de seguimiento de estos pacientes repercutiendo negativamente en las tasas de curación.
- Las tasas de curación de la TB XDR son menores en relación a los casos de TB MDR, a nivel mundial sobre todo en países de alta endemia de TB 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 2017 la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) ha notificado 944 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 ser una enfermedad transmisible y potencialmente incurable, sino se implementan esquemas de tratamiento que incluya medicamentos de los grupos C y D según la clasificación de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2016, los mismos que se encuentran incluidos en la Norma Técnica de Salud vigente y su modificatoria.

## 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.<sup>5</sup>

### a. FARMACODINAMIA<sup>6</sup>

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 antimicrobacteriana. Delamanid no tiene ninguna actividad in vitro contra especies bacteriana que no sean

<sup>4</sup> Memorando N°4197-2018-DPCTB-DGIESP/MINSA

<sup>5</sup> Drew R, Sterling T, UpToDate® Antituberculous drugs: An overview. [En línea]. Fecha de actualización: septiembre 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>6</sup> European Medicines Agency (EMA). Delyba® (Delamanid) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

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.

## b. FARMACOCINÉTICA<sup>7</sup>

### 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<sub>max</sub> 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 antimicobacteriana 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 (50ml/min  $<$ CrCLN  $<$  80ml/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 ( $\geq 65$  años). En los ensayos clínicos no se incluyó a ningún paciente  $\geq 65$  años de edad.

<sup>7</sup> European Medicines Agency (EMA). Delyba® (Delamanid) [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu> .



## VII. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### Dynamed<sup>8,9</sup>

##### TB MDR

- Delamanid es un antibiótico nitro-dihidro-imidazooxazol
- La adición de Delamanid a la terapia con medicamentos basada en la guía de la OMS, está asociado con el aumento de la conversión del cultivo de esputo a los 2 meses en pacientes con TB-MDR
- Delamanid durante  $\geq 6$  meses está asociado con mejores resultados de la tuberculosis y reducción de la mortalidad a los 2 años en comparación con Delamanid  $\leq 2$  meses.

##### TB XDR

La base de datos Dynamed, señala que otro medicamento emergente para el tratamiento de la TB MDR y TB XDR es Delamanid.

#### Uptodate<sup>10,11</sup>

La base de datos Uptodate en el capítulo "tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacorresistente en adultos", sobre el enfoque para seleccionar fármacos antituberculosis para el tratamiento de la TB-XDR señala:

- Una fase intensiva que consta de al menos cinco medicamentos: medicamentos susceptibles de primera línea si los hay (pirazinamida y/o etambutol), una fluoroquinolona (preferiblemente moxifloxacina en dosis altas), bedaquilina o un agente inyectable (preferiblemente capreomicina si se confirma la susceptibilidad), y uno o más agentes orales adicionales (preferiblemente linezolid, clofazimina y cicloserina); las opciones adicionales incluyen etionamida, ácido para-aminosalicílico, isoniazida en alta dosis, **Delamanid**, un carbapenem (meropenem o imipenem) más clavulanato, administrado durante al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo.
- Una fase de continuación que consiste en los medicamentos utilizados durante la fase intensiva (con la excepción de la bedaquilina o el agente inyectable), administrada durante 18 a 24 meses después de la conversión del cultivo. Los pacientes con enfermedad extensa o enfermedad cavitaria pueden justificar una mayor duración del medicamento inyectable y/o el uso adicional de un medicamento oral de segunda línea. Los pacientes que han recibido tratamiento previo con pirazinamida o etambutol también pueden justificar adicionalmente un medicamento oral de segunda línea.
- En el pasado, algunos preferían extender la duración del agente inyectable más allá de seis meses si se había confirmado la susceptibilidad, pero esto rara vez era tolerable y tenía un beneficio incierto en el contexto de una fase intensiva que incluía bedaquilina, se esperan las recomendaciones sobre la duración de las fases intensivas y de continuación de los

<sup>8</sup> DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 908130, Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR TB); [updated 2018 Nov 15, cited November 2018]; [about 12 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=908130>.

<sup>9</sup> DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 907301, Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB); [updated 2018 Nov 15, cited November 2018]; [about 23 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=907301>.

<sup>10</sup> Neil W Schluger, Scott K Heysell, Gerald Friedland, UpToDate® Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults. [En línea]. Fecha de actualización: octubre 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>11</sup> Drew R, Sterling T, UpToDate® Antituberculous drugs: An overview. [En línea]. Fecha de actualización: septiembre 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: November 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



medicamentos que se utilizarán para cada una de ellas, con la finalización de las nuevas guías de práctica clínica de la OMS (prevista para fines del 2018)

En el capítulo "medicamentos antituberculosis: una visión general" sobre Delamanid, indica:

- Delamanid es un fármaco oral nitro-dihidro-imidazooxazol que inhibe la síntesis de ácido micólico. Ha sido aprobado de forma condicional para su uso en el tratamiento de la 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.
- La OMS ha informado que se puede agregar Delamanid a un régimen de tratamiento de tuberculosis en adultos con TB-MDR pulmonar, en circunstancias en que un régimen eficaz y razonablemente bien tolerado de segunda línea no se puede formar con medicamentos convencionales.
- Los pacientes en quienes Delamanid puede ser particularmente útil incluyen los que tienen mayor riesgo de resultados pobres, tales como intolerancia al fármaco, contraindicación, enfermedad extensa o avanzada, resistencia a las fluoroquinolonas y/o aminoglucósidos/capreomicina y/o TB-XDR.

## **b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA**

### **OMS (2018)<sup>12</sup>**

En agosto del 2018 la Organización Mundial de la Salud realizó una comunicación rápida sobre cambios clave en el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente y rifampicina resistente (MDR/RR-TB), basados en nuevos datos. Estos cambios son:

#### **Regímenes más largos de TB-MDR**

Este régimen se divide en tres grupos, el grupo A incluye levofloxacino/moxifloxacino, bedaquilina y linezolid (estos se priorizarán); Los medicamentos del grupo B incluye clofazimina y cicloserina/terizidona; cuando no se puede usar los medicamentos del grupo A y grupo B, para completar el régimen se usará medicamentos del grupo C, que incluye etambutol, Delamanid, pirazinamida, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina (estreptomicina), etionamida/protonamida y ácido p-aminosalicílico.

Ya no recomienda kanamicina y capreomicina porque cuando se usan estos medicamentos en regímenes más prolongados de TB-MDR, existe más riesgo de fracaso terapéutico y recaída, la OMS está priorizando nuevas pautas con medicamentos administrados por vía oral como la bedaquilina y minimizando el uso de inyectables, dado que estos medicamentos pueden causar dolor, angustia y eventos adversos graves que pueda interrumpir el tratamiento.

<sup>12</sup> World Health Organization-WHO. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018

## Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
<b>Group A:</b> Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>QR</u>	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline <sup>1,4</sup>	Bdq
	Linezolid <sup>2</sup>	Lzd
<b>Group B:</b> Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>QR</u>	Cs
	Terizidone	Trd
<b>Group C:</b> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid <sup>3,4</sup>	Dlm
	Pyrazinamide <sup>5</sup>	Z
	Imipenem-cilastatin <u>QR</u>	Ipm-Cln
	Meropenem <sup>6</sup>	Mpm
	Amikacin ( <u>QR</u> Streptomycin) <sup>7</sup>	Am (S)
	Ethionamide <u>QR</u>	Eto
	Prothionamide	Pto
<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS	

### Regímenes cortos de TB-MDR

- El estudio STREAM etapa 1 mostro que, en los pacientes elegibles, el éxito del tratamiento fue similar entre los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento más corto y los regímenes de tratamiento más largo de TB-MDR que se ajustan a las recomendaciones anteriores de la OMS.
- En estudios observacionales, los regímenes más cortos de TB-MDR fueron similares a los encontrados en el estudio STREAM etapa 1, en el que mostraron una probabilidad comparable de éxito al tratamiento con regímenes más largos, con un menor riesgo de interrupción del tratamiento. Sin embargo, los regímenes más cortos se asociaron con un mayor fracaso del tratamiento y recaída en comparación con los regímenes más largos, especialmente cuando estaba presente la resistencia a medicamentos clave en el régimen más corto o cuando los regímenes más largos incluían uno o más de los medicamentos del Grupo A.
- Faltan pruebas en la formulación de regímenes más cortos de TB-MDR modificados de la forma estandarizada recomendada en el 2016 (por ejemplo, bedaquilina o linezolid que reemplaza al agente inyectable o levofloxacina que reemplaza a la moxifloxacina)

### Elección de un régimen de TB-MDR

- Las opciones de tratamiento para la TB-MDR se están volviendo cada vez más individualizados como resultado de las innovaciones en el diagnóstico y el creciente conocimiento científico de las bases moleculares para la resistencia a los medicamentos, la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos para tuberculosis. Tres señales son claras en la evaluación de la evidencia científica actual:
  - La viabilidad de regímenes de tratamientos eficaces y totalmente orales para la mayoría de los pacientes.
  - Necesidad de asegurar que se excluya la resistencia a medicamentos (al menos a las fluoroquinolonas e inyectables) antes de comenzar el tratamiento, especialmente para el régimen más corto de TB-MDR.
  - Necesidad de un monitoreo cercano de la seguridad y respuesta del tratamiento del paciente.
- Los programas y las partes interesadas deberían comenzar la transición hacia la implementación de las próximas nuevas guías clínicas de la OMS lo antes posible.
- Los programas y las partes interesadas que utilizan regímenes más largos de TB-MDR con buenos resultados y con una capacidad adecuada para monitorear la seguridad de los medicamentos deben:



- Evaluar y ajustar el tratamiento de pacientes individuales sin esperar que se agote la existencia de los medicamentos, especialmente los inyectables.
- Mientras tanto, informar a los pacientes sobre el tratamiento acerca de los beneficios relativos y los daños de continuar con su régimen actual, especialmente los inyectables y la etionamida-protionamida.
- Intensificar el monitoreo clínico, de seguridad y microbiológico para cambiar rápidamente a los pacientes a nuevos regímenes más largos de TB-MDR ante los primeros signos de falta de respuesta o intolerancia al fármaco.
- Los programas y las partes interesadas que utilizan el régimen de TB-MDR corto y estandarizado con buenos resultados y con una capacidad adecuada para monitorear la seguridad de los medicamentos (especialmente la ototoxicidad) deben:
  - Reemplazar la kanamicina con amikacina en el régimen más corto, sin esperar a que se agotes las existencias de kanamicina existentes.
  - Mientras tanto, informe a los pacientes sobre el tratamiento sobre beneficios relativos y los daños de continuar el régimen más corto con kanamicina.
  - Intensificar el monitoreo clínico de seguridad y microbiológico para cambiar rápidamente a los pacientes a nuevos regímenes más largos de TB-MDR ante los primeros signos de falta de respuesta, ototoxicidad o intolerancia al fármaco.
- La decisión para iniciar a pacientes recién diagnosticados con el régimen estándar más corto de TB-MDR deben tomarse de acuerdo con la preferencia y el criterio clínico del paciente, para los pacientes que no presentan ninguna de las siguientes afecciones:
  - Resistencia o sospecha de ineficacia de un medicamento en el régimen más corto de TB-MDR (excepto resistencia a la isoniacida)
  - Exposición a uno o más medicamentos de segunda línea en el régimen durante > 1 mes (a menos que se confirme la susceptibilidad de estos medicamentos de segunda línea)
  - Intolerancia a cualquier medicamento en el régimen más corto de TB-MDR o riesgo de toxicidad (por ejemplo interacciones medicamentosas)
  - Embarazo
  - Tuberculosis diseminada, tuberculosis meníngea o del sistema nervioso central, o cualquier enfermedad extrapulmonar en pacientes con VIH
- Los programas y las partes interesadas que consideren el uso de regímenes más cortos modificados, deben tener en cuenta que actualmente no existen pruebas sobre el efecto de reemplazar cualquiera de los agentes con alternativas en el régimen más corto (por ejemplo, reemplazar inyectables con bedaquilina u otros agentes orales, reemplazar la moxifloxacina con levofloxacina)
- Se recomienda a los programas y las partes interesadas que se considere cualquier variación del régimen estandarizado más corto de TB-MDR solo en las condiciones operativas de investigación, siguiendo estos pasos:
  - Preparación de un protocolo adecuado que identifique los criterios de elegibilidad, la composición del régimen, los cronogramas de monitoreo y otros elementos clave.
  - Aprobación de un comité nacional de revisión de ética, antes de la inscripción de cualquier paciente.
  - Entrega de tratamiento según los estándares recomendados por la OMS, incluido el consentimiento informado; principios de buena práctica clínica, control y gestión de la seguridad de los medicamentos contra la tuberculosis, monitoreo regular del paciente para evaluar la efectividad del régimen.
  - Los programas y las partes interesadas pueden solicitar asesoramiento de la OMS antes de organizar una investigación operativa para regímenes cortos modificados.



## **MINSA (2018)**<sup>13</sup>

En la modificatoria de la Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, para el tratamiento de los casos de TB XDR señala:

Los esquemas para TB XDR son elaborados por el Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos-CNER y se prescriben de acuerdo al resultados de la prueba de sensibilidad para medicamentos de primera y segunda línea o rápida molecular de segunda línea en los siguientes casos:

- En casos de XDR
- En casos MDR con resistencia a fluoroquinolonas
- En casos MDR con resistencia a inyectables de segunda línea

Otros casos no considerados, así como aquellos con alto riesgo de resultados desfavorables al recibir medicamentos de primera y segunda línea, son previamente evaluados por el CNER.

El médico tratante de la Unidad Especializada en Tuberculosis (UNET) inicia el tratamiento en casos con riesgo de muerte, debiendo completar el expediente para su presentación al CNER en un plazo no mayor de 30 días calendario bajo responsabilidad administrativa.

Antes de elaborar el esquema de tratamiento para TB XDR se debe tener en consideración:

- La historia de exposición a medicamentos antituberculosos por la persona afectada por tuberculosis.
- El perfil de resistencia de la prueba de sensibilidad de la persona afectada por tuberculosis
- El historial de contactos: perfil de sensibilidad a medicamentos, tratamientos recibidos y resultados de los mismos
- El estado metabólico-funcional del paciente y comorbilidades: función hepática, renal, cardíaca, gástrica, psiquiátrica.
- Los antecedentes de reacción adversa a medicamentos-RAM, abandono o tratamiento irregular.

El esquema de tratamiento de TB-XDR se debe diseñar considerando:

- Un núcleo básico que debe incluir 3 medicamentos a los que el paciente no se haya expuesto nunca, que incluya: linezolid, bedaquilina, Delamanid, tioridazina, clofazimina o carbapenem (meropenem e imipenem/cilastatina)
- Se debe utilizar uno de los siguientes núcleos básicos:
  - Núcleo básico vía oral: linezolid, bedaquilina o Delamanid, clofazimina.
  - Núcleo básico vía endovenoso: linezolid-carbapenem-tioridazina.
- La modificación del núcleo básico es previa evaluación del CNER, se debe preferir el uso del esquema con núcleo básico oral, cumpliendo las recomendaciones del OMS y DIGEMID para la inclusión adecuada de su uso, con:
  - Bedaquilina, en 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. Así mismo no se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños.
  - Delamanid, selección cuidadosa de los pacientes que probablemente deben ser beneficiados.

En esta modificatoria de la NTS, la dosificación de Delamanid es de 100 mg cada 12 horas o 3-5 mg/kg/día.

<sup>13</sup> MINSA. MODIFICATORIA DE LA NTS N° 104-MINSA/DGSPV.01 Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM N° 752-2018/MINSA.



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

**a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS**

En la fecha acotada, no se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

**b. ENSAYOS CLÍNICOS**

En la fecha acotada, no se encontraron Ensayos Clínicos publicados o en investigación que respondan a la pregunta clínica.

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

**a. CENAFYT<sup>14</sup>**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigylize del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS, hasta noviembre de 2018 no ha registrado reacciones adversas relacionadas al medicamento Delamanid

**b. VIGIACCES<sup>15</sup>**

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que hasta el 2018 se recuperaron 308 registros que reportaron 624 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento DELAMANID divididos de la siguiente forma:

	TERMINO	TOTAL
1	Investigations	105
2	Gastrointestinal disorders	77
3	Nervous system disorders	60
4	General disorders and administration site conditions	48
5	Infections and infestations	48
6	Blood and lymphatic system disorders	40
7	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	33
8	Injury, poisoning and procedural complications	30
9	Metabolism and nutrition disorders	30
10	Psychiatric disorders	25
11	Skin and subcutaneous tissue disorders	24
12	Cardiac disorders	15
13	Musculoskeletal and connective tissue disorders	15
14	Renal and urinary disorders	15
15	Hepatobiliary disorders	14
16	Vascular disorders	8
17	Ear and labyrinth disorders	7
18	Eye disorders	6
19	Surgical and medical procedures	6
20	Neoplasms benign, malignant and unspecified	5
21	Reproductive system and breast disorders	5
22	Endocrine disorders	4
23	Immune system disorders	2
24	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1
25	Social circumstances	1

<sup>14</sup> DIGEMID-Centro Nacional de Farmacovigilancia y tecnovigilancia CENAFYT. Base de Datos de Vigylize. Noviembre 2018.

<sup>15</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: NOVIEMBRE 2018]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>



Estos 308 registros fueron distribuidos de la siguiente manera:

Geographical distribution			ADR reports per year		
Continent	Count	Percentage	Year	Count	Percentage
Africa	68	22	2018	183	59
Americas	21	7	2017	99	32
Asia	158	51	2016	15	5
Europe	61	20	2015	10	3
			2014	1	0

## X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

### DPCTB-MINSA

Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis-DPCTB<sup>16</sup>, este medicamento sería utilizado en 50 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/ 297 350.00.

## XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### AEMPS (2018)<sup>17</sup>

La Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), realizó un informe de posicionamiento terapéutico de Delamanid en tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos, en este informe concluyeron que a pesar de las limitaciones de la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de Delamanid, si tenemos en cuenta las limitadas opciones de tratamiento de los pacientes con TB-MDR así como los resultados de eficacia de los regímenes de tratamiento disponibles en la actualidad, podemos considerar que la adición de Delamanid a un régimen de base optimizado representa una opción de tratamiento cuando de otra forma no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad.

## XII. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS<sup>18,19</sup>

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"<sup>20</sup> de la OMS, el medicamento Delamanid no está precalificado.

<sup>16</sup> Memorando N°5111-2018-DGIESP/MINSA

<sup>17</sup> Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Informe de Posicionamiento Terapéutico de Delamanid (Delyba®) en tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos. IPT, 13/2018. V1 abril 2018

<sup>18</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017

<sup>19</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. 2017

<sup>20</sup> World Health Organization-WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2018]. Url disponible en: <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>



### XIII. CONCLUSIONES

- En la revisión de nuevas actualizaciones publicadas en las bases de datos Dynamed y Uptodate hasta noviembre de 2018, se encontró que Delamanid puede ser una alternativa para la TB-XDR
- En agosto de 2018 la OMS publicó una comunicación rápida sobre cambios clave en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y rifampicina resistente, esta información señala que la OMS, ya no recomienda kanamicina y capreomicina porque cuando se usan estos medicamentos en regímenes más prolongados de TB-MDR, existe más riesgo de fracaso terapéutico y recaída, la OMS está priorizando nuevas pautas con medicamentos administrados por vía oral como la bedaquilina y minimizando el uso de inyectables, dado que estos medicamentos pueden causar dolor, angustia y eventos adversos graves que pueda interrumpir el tratamiento.
- La Modificatoria de la NTS N°104-MINSA/DGSP "Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis", aprobada por RM N°752-2018/MINSA, indica que la dosificación de Delamanid para el manejo de la tuberculosis resistente es de 100 mg cada 12 horas o 3-5 mg/kg/día.
- En la fecha acotada, 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).
- La base de datos VigiAccess del Centro e Monitorización de Uppsala de la OMS, para el medicamento Delamanid, indica que hasta noviembre del 2018, hubo 308 registros de reacciones adversas (624 tipos), EL Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID hasta la fecha no cuenta con registros de reacciones adversas relacionado al medicamento Delamanid.
- Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis-DPCTB, este medicamento sería utilizado en 50 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/ 297 350.00.

En base a la información revisada no se ha encontrado información disponible que implique modificación de la opinión emitida en el informe N° 02-2018 DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA, que justifica la utilización de Delamanid 50 mg tableta; la evidencia científica que muestra ventajas para su uso en pacientes adultos 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) continua siendo limitada, 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 adultos con TB PRE-XDR y TB-XDR podrían beneficiarse con el uso de este medicamentos, justifica el uso de Delamanid 50mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con 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.
- La DPCTB, debe garantizar la implementación de la farmacovigilancia intensiva y que el personal de salud identifique y notifique toda sospecha de reacción adversa que se pueda presentar con el uso de Delamanid de acuerdo al establecido en la normatividad vigente.