

Lima, 24 de enero de 2020


SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 032-2019

# **Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |



**PERÚ**

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud




# **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA**

## **Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente**

Ciudad de Lima / Perú / enero 2020


*Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 32-2019*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

**Dr. Hans Vásquez Soplopucó**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004-aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

|  |  |                      |
|--|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|  | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### Autor

María Calderon<sup>1</sup>

### Revisores

Ericson Gutierrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>




<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú


**Cita recomendada:** Instituto Nacional de Salud (Perú). Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, enero 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 32-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


## **TABLA DE CONTENIDO**

|   |    |
|---|----|
| MENSAJES CLAVE .....                                  | 7  |
| RESUMEN EJECUTIVO .....                               | 8  |
| I. INTRODUCCIÓN.....                                  | 11 |
| II. OBJETIVO.....                                     | 14 |
| III. MÉTODO.....                                      | 14 |
| IV. RESULTADOS.....                                   | 17 |
| V. CONCLUSIONES.....                                  | 23 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES ..... | 23 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....                      | 23 |
| VIII. FINANCIAMIENTO .....                            | 24 |
| IX. REFERENCIAS .....                                 | 24 |
| X. ANEXOS.....  | 26 |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### **MENSAJES CLAVE**

- La incidencia de TB multi droga resistente es de 10 por 100,000 habitantes (comparado a 6.4 por 100 000 global y 1 por 100,000 habitantes regional). La relativa alta prevalencia de TB MDR en Perú (6% entre los nuevos casos y 21% en los casos que regresan a tratamiento) aumenta la carga en el sistema de salud
- El manejo y tratamiento de TB MDR es complejo, incluye un elevado costo, el uso de drogas anti-tuberculosas altamente toxicas con potenciales efectos adversos, mayor tiempo de tratamiento, con una carga incrementada de fallo al tratamiento y de mortalidad.
- La bedaquilina es un potente agente, de la familia de las diariquinolinas, con actividad bactericida y esterilizante, debido a su mecanismo como inhibidor de la bomba de protones ATP sintetasa y su efecto en el metabolismo de remodelación bacteriana de la mycobacteria.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del bedaquilina para tuberculosis resistente
- Se identificaron 1 RS, un estudio observacional, dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia comparativa con respecto a la eficacia y seguridad de la bedaquilina se basa en una revisión sistemática de dos ensayos clínicos que comparan esquemas con bedaquilina versus placebo evidenciando una diferencia significativa, demostrando que bedaquilina se asocia a una mayor frecuencia de conversión del cultivo (desenlace principal de eficacia en estudios de tuberculosis) en pacientes con TB resistente a medicamentos. Sin embargo, se asocia a mayor mortalidad por lo que su uso debe ser evaluado tomando en cuenta este hallazgo. Otro estudio más reciente, incluido en el presente documento, no encuentra asociación en el uso de bedaquilina en la mortalidad de los pacientes incluidos.
- Las GPC y ETS seleccionadas recomiendan el uso de bedaquilina como una alternativa para el tratamiento de pacientes TB-MDR y de TB con resistencias a otros fármacos.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de TB en Perú se estima en 123 por 100,000 habitantes para la TB farmacosensible (comparado a 132 por 100,000 habitantes global y 29 por 100,000 habitantes regional), y de 10 por 100,000 habitantes para la TB multi drogo resistente (TB-MDR) (comparado a 6.4 por 100 000 global y 1 por 100,000 habitantes regional). La relativa alta prevalencia de TB MDR en Perú (6% entre los nuevos casos y 21% en los casos que regresan a tratamiento) aumenta la carga en el sistema de salud.

#### a. Cuadro clínico

El manejo y tratamiento de TB MDR es complejo, incluye un elevado costo, el uso de drogas anti-tuberculosas altamente tóxicas con potenciales efectos adversos, mayor tiempo de tratamiento, con una carga incrementada de fallo al tratamiento y de mortalidad. El tratamiento requiere de un curso de fármacos de segunda línea por al menos 9 a 20 meses, con continuo acompañamiento y monitoreo de efectos adversos.

#### b. Tecnología sanitaria

La bedaquilina es un potente agente, de la familia de las diarylquinolinas, con actividad bactericida y esterilizante, debido a su mecanismo como inhibidor de la bomba de protones ATP sintetasa y su efecto en el metabolismo de remodelación bacteriana de la mycobacteria. En combinación con otras drogas bactericidas como las de tercera generación fluoroquinolonas, pretomanida, o pirazinamida, incrementan significativamente la actividad bactericida comparada al uso de la bedaquilina sola.


### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del bedaquilina para tuberculosis resistente.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neumología e infectología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).



|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


## RESULTADOS

Se identificaron 1 RS, un ECA, dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

Una RS (2016) compara un esquema de tratamiento con bedaquilina versus placebo para el manejo de pacientes con TB-MDR. Los estudios fueron seleccionados hasta el año 2014. Se seleccionaron dos ECAs (Diacon 2012 (N=47, edad media=33) y Diacon 2014 (N=160, edad media=32)) y ambos incluyeron pacientes recientemente diagnosticados con TB MDR. Los datos acumulados de los pacientes de ambos ECAs (N=176) demostraron que el grupo que recibió bedaquilina tuvo una disminución significativa en tiempo de conversión de cultivo de positivo a negativo (HR = 0.42 [95% CI 0.29 a 0.61; P < 0.00001]), I2 = 0%. Además, el número de pacientes con conversión de cultivo a negativo a las 24 semanas fue significativamente mayor para el grupo de bedaquilina comparado a placebo (RR = 1.33 [95% CI 1.09–1.62; P = 0.006]), I2 = 0%. Bedaquilina fue asociada con una tasa significativamente mayor de mortalidad comparada con placebo (N=176) (RR = 4.72 [95% CI 1.23–18.11; P = 0.02]), I2 = 0%. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron náusea, vómito, artralgias, dolor en extremidades y cefalea. No se demostró diferencia significativa entre ambos grupos, ya que no hubo suficientes datos para obtener resultados. No hubo diferencia significativa en tasa de finalización de tratamiento entre ambos grupos (RR = 4.72 [95% CI 1.23–18.11; P = 0.02]), I2 = 0%.

Un ensayo clínico aleatorizado, abierto, fase 2, multicéntrico (2016) evaluó la seguridad (N=233, edad media=32) y eficacia (N=205, edad media=32) de Bedaquilina en pacientes con TB MDR. El principal resultado para evaluar la eficacia fue el tiempo de conversión del cultivo de esputo durante las 24 semanas de tratamiento con bedaquilina. La media de tiempo de conversión fue de 57 días y el porcentaje de conversión fue de 79.5% a las 24 semanas y 72.2% a las 120 semanas. La conversión total fue de 73.1% (95% CI exacto 62.9–81.8%) en pacientes con TB MDR. Los eventos adversos más comunes fueron hiperuricemia (9.4%) y elevación de aspartato aminotransferasa AST (3.4%), entre otros. La mortalidad general fue de 6.9% (16 personas, 4 de las cuales ocurrieron después del retiro del estudio, no se identificó un patrón para ellas) no se consideraron relacionadas a bedaquilina sola; 8 pacientes (8.6%) descontinuaron el tratamiento antes de la semana 24, más comúnmente por efectos adversos o eventos relacionados a TB MDR.

Tres GPC (WHO 2019, Paraguay 2018, Francia 2018) consideran bedaquilina dentro del listado de drogas a utilizar para el manejo de TB-MDR.


|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

Dos ETS (Peru 2018, UK 2014) evalúan a bedaquilina para el manejo de TB-MDR considerándola como una opción favorable dentro de sus políticas de cobertura siempre y cuando se cumplan con consideraciones específicas.

## CONCLUSIONES

La evidencia comparativa con respecto a la eficacia y seguridad de la bedaquilina se basa en una revisión sistemática de dos ensayos clínicos que comparan esquemas con bedaquilina versus placebo evidenciando una diferencia significativa demostrando que bedaquilina se asocia a una mayor frecuencia de conversión del cultivo (desenlace principal de eficacia en estudios de tuberculosis) en pacientes con TB resistente a medicamentos. Sin embargo, se asocia a mayor mortalidad por lo que su uso debe ser evaluado tomando en cuenta este hallazgo. Otro estudio, no encuentra asociación en el uso de bedaquilina en la mortalidad de los pacientes incluidos. Las GPC y ETS seleccionadas recomiendan el uso de bedaquilina como una alternativa para el tratamiento de pacientes TB-MDR y de TB con resistencias a otros fármacos.

**PALABRAS CLAVES:** bedaquiline, MDR-TB

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


## I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa, prevenible, curable y con un importante componente social, es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia anual de la TB a nivel mundial está disminuyendo lentamente, alrededor de 1,5% desde el año 2000; sin embargo, el número absoluto de casos de TB viene incrementándose (1). Perú compone un 3.1% de la población de las Américas, y reporta 13.6% de casos de TB de la región con 41% de casos confirmados de TB-MDR en Latinoamérica (2). La incidencia de TB en Perú se estima en 123 por 100,000 habitantes para la TB farmacosenible (comparado a 132 por 100,000 habitantes global y 29 por 100,000 habitantes regional), y de 10 por 100,000 habitantes para la TB multi drogo resistente (TB-MDR) (comparado a 6.4 por 100 000 global y 1 por 100,000 habitantes regional) (2, 3). La relativa alta prevalencia de TB MDR en Perú (6% entre los nuevos casos y 21% en los casos que regresan a tratamiento) aumenta la carga en el sistema de salud (4).

La transmisión de la enfermedad se da por la inhalación de pequeñas gotas infecciosas conteniendo bacilos viables (transmisión aerosol) reduciéndose rápida y marcadamente con un tratamiento efectivo. Después de la inhalación de la bacteria pueden desarrollarse diferentes resultados: (a) no se desarrolla infección, (b) hay infección y recuperación, (c) se contiene la infección exitosamente pero el bacilo se continúa hospedando sin dar resultado a enfermedad sintomática (TB latente), o (d) se desarrolla la TB progresiva (5).

La detección temprana y la terapia profiláctica son las herramientas más importantes para disminuir el riesgo de progresión de TB entre los individuos con alto riesgo (contactos cercanos, VIH, trabajadores de la salud); y son considerados en países endémicos para reducir la progresión de la infección a la enfermedad (6). Dentro de los factores relacionados al desarrollo de TB resistente a medicamentos se encuentran: fracaso a esquema con medicamentos de primera línea, contacto con caso confirmado de TB resistente a medicamentos, recaída dentro de los 6 meses de alta después de un esquema de primera línea, recaída después del alta con medicamentos de segunda línea, personas privadas de su libertad y residentes de albergues, comunidades terapéuticas, antecedente de tratamientos múltiples, antecedente de irregularidad al tratamiento, abandono o terapia no supervisada, contacto con personas que falleció por TB, comorbilidades o condición previa, trabajadores y estudiantes de la salud. (7)

El tratamiento estándar está basado en 4 medicamentos (isoniazida rifampicina, etambutol, pirazinamida). De acuerdo a la Norma Técnica de Tuberculosis del Perú, la TB resistente a

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


medicamentos se clasifica de la siguiente manera: a) TB resistente a isoniacida (H), si la resistencia es a isoniacida, pero no a rifampicina; b) TB resistente a rifampicina (R), si la resistencia es a rifampicina, pero no isoniacida c) TB MDR, si la resistencia es a H y R, y d) TB extensamente resistente (TB XDR), si además de H y R, es resistente a una fluoroquinolona y a un inyectable de segunda línea (1).

### **I.1 Cuadro clínico**

El manejo y tratamiento de TB MDR es complejo, incluye un elevado costo, el uso de drogas anti-tuberculosas altamente tóxicas con potenciales efectos adversos, mayor tiempo de tratamiento, con una carga incrementada de fallo al tratamiento y de mortalidad (8). Perú se mantiene como el único país de Sudamérica con una alta tasa de TB MDR, con 40% de estos pacientes recibiendo terapias inapropiadas. En algunos distritos del país, la mortalidad alcanza 20-55%, comparado al 4.5-17% de casos drogo-sensibles (9). El tratamiento requiere de un curso de fármacos de segunda línea por al menos 9 a 20 meses, con continuo acompañamiento y monitorio de efectos adversos (4, 10).

De acuerdo con la guía de práctica clínica de la WHO se recomienda el uso del esquema corto de entre 9 a 12 meses en pacientes seleccionados que se implementa con un régimen de 9 meses: siete medicamentos en una primera fase intensiva de 4 meses-6 meses y luego cuatro medicamentos en la fase de continuación de 5 meses (fase fija). El uso de los medicamentos se hace a través de grupos de medicamentos: Grupo A (Levofloxacino, Moxifloxacino o Gatifloxacino), grupo B (Amikacina, Kanamicina, Capreomicina) y grupo C (Etionamida, cicloserina, clofazimina, linezolid) según se detalla en el Anexo 1. (11)

En pacientes MDR con tratamientos prolongados (más de 9-12 meses) se recomiendan tratamientos de 18 a 20 meses que pueden ser adaptados según la respuesta al tratamiento, se deben incluir tres medicamentos del grupo A (que incluyen levofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina y linezolid) y al menos uno del grupo B (que incluyen clofazimida, cicloserina o terizidona), empezando así con cuatro medicamentos efectivos, además, es necesario que al menos tres medicamentos sean incluidos para el resto del tratamiento después de que termine el régimen de bedaquilina. Si sólo se usan dos medicamentos del grupo A, entonces dos medicamentos del grupo B deben ser usados. Si el régimen no puede ser conformado con agentes del grupo A y B solos, se deben añadir medicamentos del grupo C (Resumen en anexo 2). Otros medicamentos que podrían ser incluidos en regímenes largos son Clofazimina, Cicloserina,

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


Terizidona, Etambutol, Pirazinamida, Imipenem-cilastatina, Delamanida en pacientes de 3 a más años, y Amikacina mayores de 18 años, entre otros medicamentos. (11, 12)

## **I.2 Descripción de la tecnología**

La bedaquilina es un potente agente, de la familia de las diariquinolinas, con actividad bactericida y esterilizante, debido a su mecanismo como inhibidor de la bomba de protones ATP sintetasa y su efecto en el metabolismo de remodelación bacteriana de la mycobacteria. En combinación con otras drogas bactericidas como las de tercera generación fluoroquinolonas, pretomanida, o pirazinamida, incrementan significativamente la actividad bactericida comparada al uso de la bedaquilina sola. Los estudios publicados para el tratamiento en TB MDR demuestran la conversión de cultivos en la semana 24 (13).

El fármaco se usa en terapia combinada para adultos y pacientes pediátricos de 12 a 18 años con peso de más de 30kg, cuando otro régimen farmacéutico no pueda ser administrado (14). El fármaco puede ser considerado en niños, coinfección con VIH, embarazadas, personas con TB extrapulmonar, y con otras comorbilidades o medicamentos concomitantes cuando un régimen efectivo no pueda ser administrado, mayores estudios son requeridos antes que su uso sea recomendado en estas poblaciones. La dosis recomendada es durante la semana 1 a 2: 400mg (4 tabletas de 100mg) vía oral una vez al día; en las semanas 3 a 24: 200mg (2 tabletas de 100mg) tres veces a la semana por una dosis total de 600mg por semana. Las tabletas deben ser ingeridas con agua y con comida. Esta droga tiene una vida media de 4 a 5 meses. Todas las dosis den ser acompañadas por al menos otras 3 drogas a la que el paciente haya demostrado sensibilidad. No se recomienda su uso en: infección latente con M. tuberculosis, TB sensible, tuberculosis extrapulmonar, infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas (14).

Dentro de los efectos adversos comunes se han encontrado: náuseas, artralgias, cefalea, hemoptisis, dolor de pecho, anorexia, incremento de transaminasas y amilasa sanguínea. En las advertencias para su uso se notifica la presencia de un riesgo incrementado de mortalidad encontrado en un ensayo en comparación con placebo para el grupo de tratamiento (9/79, 11.4%) comparado al grupo placebo (2/81, 2.5%). También se notifica que puede ocurrir una prolongación del intervalo QT, su uso con otras drogas que causen prolongación QT puede tener un efecto aditivo. Se recomienda la monitorización con electrocardiogramas y discontinuar si existe la presencia de arritmia ventricular o si la prolongación QT es mayor a 500 ms (14).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

La Bedaquilina con el nombre comercial de Sirturo es comercializada por la farmacéutica Janssen en tabletas de 100mg. Fue aprobada para el tratamiento de TB MDR por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos desde el 2012 (15) y por la European Medicines Agency (EMA) desde el 2014 (16)]. En Perú, cuenta con un registro sanitario comercializado por Johnson & Johnson por la misma farmacéutica Janssen en la presentación de tabletas de 100mg (17).

## II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del bedaquilina para TB MDR


## III. MÉTODO

### III.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

**Tabla 1: Pregunta PICO**

|                   |  |
|-------------------|--|
| P                 | Pacientes con TB-MDR   |
| I                 | Bedaquilina adicionada a esquemas de tratamiento anti TB-MDR   |
| C                 | Esquemas de tratamiento anti TB-MDR sin bedaquilina  |
| O                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Conversión de esputo</li> <li>❖ Mortalidad</li> <li>❖ Calidad de vida</li> <li>❖ Eventos adversos asociados al medicamento</li> </ul>   |
| Diseño de estudio | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)</li> <li>❖ Estudios observacionales comparativos y no comparativos</li> <li>❖ Revisiones Sistemáticas (RS)</li> <li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)</li> <li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li> <li>❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región</li> </ul> |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### **III.2 Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neumología e infectología que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta diciembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS


### **III.3 Selección de estudios**

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (18). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante.

El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés,

***Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 32-2019***

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (19, 20)

#### **III.4 Extracción de datos**

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

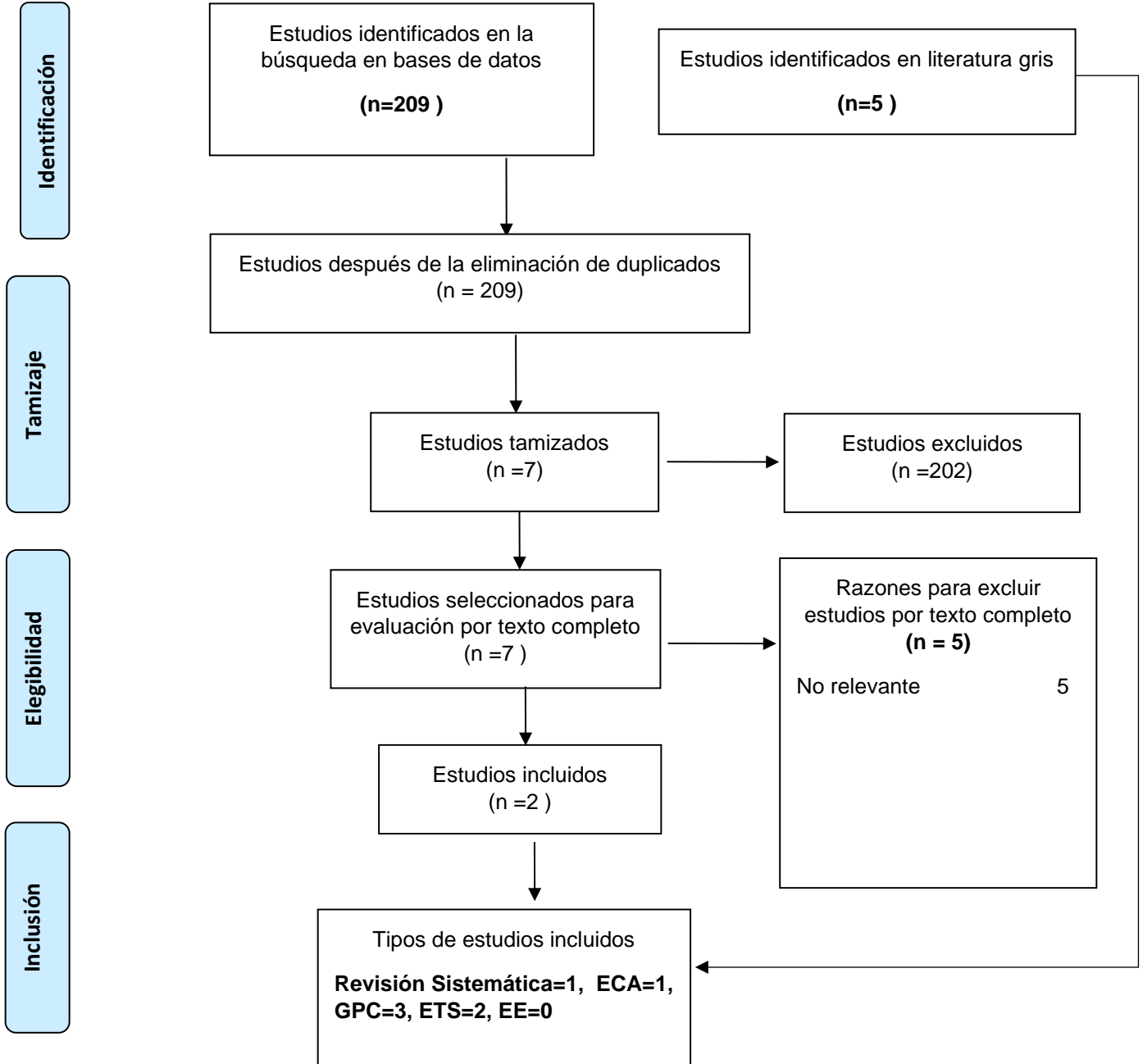
#### **III.5 Evaluación de calidad metodológica**

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.




#### IV. RESULTADOS

**Gráfico 1:** Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


#### **IV.1 Selección de resultados**

Se identificaron 1 RS, un ECA, dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

#### **IV.2 Principales resultados**


##### **IV.2.1 Estudios comparativos de eficacia**

En el 2016 se publica una RS por Charan J. et al que compara un esquema MDR con bedaquilina versus placebo para el manejo de pacientes con TB-MDR (21). Los estudios fueron seleccionados hasta el año 2014. Se seleccionaron dos ECAs (Diacon 2012 (N=47, edad media=33) y Diacon 2014 (N=160, edad media=32)) y ambos incluyeron pacientes recientemente diagnosticados con TB MDR. El tratamiento con bedaquilina se inició con 400mg diarios por 2 semanas, seguidos por 200mg diarios por el resto del tiempo del estudio; además, ambos grupos recibieron el tratamiento estándar para TB MDR (5 drogas de la segunda línea: fluoroquinolonas, aminoglicósidos, pirazinamida, etionamida y etambutol). El objetivo principal fue el tiempo de conversión de un cultivo positivo a negativo en pacientes diagnosticados con TB MDR que fueron tratados con bedaquilina versus tratamiento con placebo. Los objetivos secundarios fueron: ratio de conversión del cultivo, mortalidad, tiempo de término de tratamiento y eventos adversos. En el análisis estadístico, el tiempo a evento fue sumariado con hazard ratio (HR) con intervalos de confianza de 95% (95% CI) y datos dicotómicos fueron sumariados con el riesgo relativo (RR) con 95% CI. La heterogeneidad fue evaluada usando los valores  $I^2$ . Se estableció que el criterio predictivo para heterogeneidad como  $I^2 > 50\%$ . Los datos acumulados de los pacientes de ambos ECAs (N=176) demostraron que el grupo que recibió bedaquilina tuvo una disminución significativa en tiempo de conversión de cultivo de positivo a negativo (HR = 0.42 [95% CI 0.29 a 0.61;  $P < 0.00001$ ]),  $I^2 = 0\%$ . Además, el número de pacientes con conversión de cultivo a negativo a las 24 semanas fue significativamente mayor para el grupo de bedaquilina comparado a placebo (RR = 1.33 [95% CI 1.09–1.62;  $P = 0.006$ ]),  $I^2 = 0\%$ . Mayor número de pacientes tuvo conversión del cultivo en el grupo de bedaquilina comparado con placebo, pero no fue estadísticamente significativo, el RR acumulado fue 1.33 (95% CI 1.00–1.78;  $P = 0.05$ ),  $I^2 = 0\%$ . Al evaluar la conversión de cultivo a las 8 semanas (N=44) los resultados demostraron que bedaquilina estuvo asociado con una disminución significativa en el tiempo de conversión comparada con placebo (HR = 0.09 [95% CI 0.02–0.43;  $P = 0.003$ ]); el ratio de pacientes con conversión de cultivo fue

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

significativamente mayor en el grupo de bedaquilina comparado con placebo (RR = 5.48 [95% CI 1.35–22.17;  $P = 0.01$ ]). Bedaquilina fue asociada con una tasa significativamente mayor de mortalidad comparada con placebo (N=176) (RR = 4.72 [95% CI 1.23–18.11;  $P = 0.02$ ]),  $I^2 = 0\%$ . Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron náusea, vómito, artralgias, dolor en extremidades y cefalea. No se demostró diferencia significativa entre ambos grupos, ya que no hubo suficientes datos para obtener resultados. No hubo diferencia significativa en tasa de finalización de tratamiento entre ambos grupos (RR = 4.72 [95% CI 1.23–18.11;  $P = 0.02$ ]),  $I^2 = 0\%$ .

En 2016 Pym AS et al. (22) publicó un ensayo clínico aleatorizado, abierto, fase 2, multicéntrico con pacientes de Asia, Europa este, Sudáfrica y Perú para evaluar la seguridad (N=233, edad media=32) y eficacia (N=205, edad media=32) de Bedaquilina en pacientes con TB MDR. Los participantes recibieron bedaquilina de 400 mg una vez al día por 2 semanas, luego 300mg tres veces por semana por las siguientes 22 semanas en combinación con un régimen estándar, el cual continuaron hasta por 96 semanas después de terminar el uso de Bedaquilina. Los análisis de seguridad fueron basados en la población con “intención para tratar” (ITT), que incluyó a todos los pacientes con al menos una ingesta de bedaquilina. Los análisis de eficacia se realizaron en la población con ITT modificada (mITT) donde se excluyó a los pacientes con TB susceptible o con cultivos negativos al momento del screening o de inicio. El principal resultado para evaluar la eficacia fue el tiempo de conversión del cultivo de esputo durante las 24 semanas de tratamiento con bedaquilina. La media de tiempo de conversión fue de 57 días y el porcentaje de conversión fue de 79.5% a las 24 semanas y 72.2% a las 120 semanas. La conversión total fue de 73.1% (95% CI exacto 62.9–81.8%) en pacientes con TB MDR, 70.5% (95% CI exacto 54.8–83.3%) en pacientes con pre-XDR-TB (que es definida como la cepa resistente a R e I, además de una fluoroquinolona o un agente inyectable de segunda línea pero no ambos) y 62.2% (95% CI exacto 44.8–77.6%) en pacientes con XDR-TB. Los efectos adversos más comunes fueron similares a aquellos descritos en tratamientos de cohortes de TB MDR. Los más comunes en grado 3 a más fueron hiperuricemia (9.4%) y elevación de aspartato aminotransferasa AST (3.4%), la incidencia fue mayor en las primeras 12 semanas. Los efectos adversos serios fueron reportados en 20.2% de pacientes donde los más comunes fueron infecciones respiratorias, sólo 2 pacientes desarrollaron prolongación del intervalo QT (>500ms), ambos estuvieron tomando clofazimina e incluso uno tuvo hipokalemia. La mortalidad general fue de 6.9% (16 personas, 4 de las cuales ocurrieron después del retiro del estudio, no se

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


identificó un patrón para ellas) no se consideraron relacionadas a bedaquilina sola; 8 pacientes (8.6%) descontinuaron el tratamiento antes de la semana 24, más comúnmente por efectos adversos o eventos relacionados a TB MDR.

#### **IV.2.2 Guías de práctica clínica**

La guía de la WHO para el tratamiento de la TB MDR publicada el 2019 (11) clasifica a la Bedaquilina en el grupo A de medicamentos antituberculosos junto con las Fluoroquinolonas (Levofloxacino y Moxifloxacino) y Linezolid, considerados altamente efectivos son fuertemente recomendados para su inclusión en todos los regímenes, a menos que estén contraindicados. Específicamente, la bedaquilina es de uso recomendado en los esquemas largos de tratamiento (mayor al régimen de 9-12 meses) en pacientes mayores de 18 años, y en algunos casos en pacientes pediátricos de 6 a 17 años. En el régimen largo se indican 4 medicamentos incluyendo 3 medicamentos del grupo A junto a 1 medicamento del grupo B, excepto se haya encontrado resistencia a alguno de los medicamentos previos se irán escogiendo medicamentos del grupo B y en caso resistencia a estos, se incluyen medicamentos del grupo C. Al término del régimen con Bedaquilina debe continuarse el tratamiento con al menos otros tres medicamentos.

La guía nacional para el manejo de la Tuberculosis de Paraguay en el 2018 (23), menciona a la Bedaquilina en el apartado de tratamiento para TB MDR como droga de segunda línea del grupo D (fármacos que se pueden añadir pero no deben ser contados como parte del núcleo del régimen TB MDR, son medicamentos antibacilares con limitados datos sobre la eficacia y/ o seguridad a largo plazo en el tratamiento de la TB MDR) con dosis de 400 mg/día x dos semanas; a partir de la tercera semana 200 mg/día, tres veces por semana, hasta un máximo de 6 meses de tratamiento. Recomiendan controlar los niveles sanguíneos de magnesio y calcio si presenta hipokalemia, al inicio del tratamiento y luego mensualmente, también se debe repetir si el electrocardiograma (ECG) presenta anomalía (Prolongación del intervalo QT).

La GPC para el manejo de la Tuberculosis Resistente publicada por la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias publicada en el 2018 (24), publicada en Francia, refiere que no existen evidencias sobre el efecto de reemplazar cualquiera de los agentes en el régimen corto con otros alternativos, sin embargo, cualquier cambio debe realizarse en condiciones de investigación operativa. Los posibles agentes de reemplazo

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


incluyen: bedaquilina en lugar de quinolona; delamanid, linezolid o bedaquilina (en este orden) en lugar del inyectable. En manejo de pacientes con TB pre-XDR y TB XDR con contraindicaciones al esquema corto de tratamiento, se recomienda a la bedaquilina como fármaco con gran actividad bactericida y esterilizante durante todo el curso del tratamiento. Como se dispone de un número limitado de medicamentos con alta actividad bactericida y esterilizadora, se debería conservar bedaquilina para el tratamiento de pacientes con contraindicaciones para el régimen corto, para mantener un enfoque en cascada. Debido al uso probable en este régimen con fármacos como la bedaquilina, clofazimina y el delamanid que pueden prolongar el intervalo QT corregido (QTc) es problemático administrar moxifloxacina y se puede considerar la posibilidad de utilizar la gatifloxacina. La administración prolongada de bedaquilina de manera concomitante con delamanid se considera un uso extraoficial, pues ambos medicamentos se han registrado para una utilización máxima de 24 semanas. Los datos disponibles sobre la administración simultánea de estos medicamentos son aún escasos, pero hasta la fecha, su uso ha demostrado ser eficaz y seguro. El riesgo de crear nuevas farmacorresistencias con un esquema débil es real, por lo cual el enfoque propuesto parece justificado. En caso de su uso en pacientes pediátricos tiene dosis recomendadas para niños con un peso superior a 33 kg: usar la dosis del adulto, es decir, 400 mg diarios durante 14 días, seguidos de 200 mg tres veces por semana.

#### **IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria**

En el 2018 la Dirección general de Medicamentos e Insumos (DIGEMID) publica en Perú una ETS para evaluar la Bedaquilina (25). En este documento se refieren que se justifica la utilización del medicamento bedaquilina 100 mg tableta en las siguientes condiciones:

- 1) Pacientes adultos con TB-PRE XDR Y TB-XDR pulmonar confirmada por laboratorio cuando no se puede proporcionar otro régimen de tratamiento, a una dosis de 400 mg/día por 14 días, luego 200 mg 3 veces/semana por 22 semanas.
- 2) Cumplir con las condiciones incluidas en la “Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente” recomendada por la WHO:

- La administración de bedaquilina debe realizarse en condiciones de monitoreo estricto.


|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

- Inclusión adecuada de pacientes: adultos ( $\geq 18$  años) con enfermedad pulmonar; especial cautela en personas mayores de 65 años de edad y en adultos con VIH que no responden a otros regímenes de tratamiento. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños
- Obtención del consentimiento informado del paciente o su apoderado antes del inicio de su tratamiento con bedaquilina.
- Seguimiento y evaluación de la adherencia por los pacientes al régimen establecido para el tratamiento de la TB PRE-XDR y TB-XDR, y su resultado terapéutico.
- Tratamiento Administrado bajo condiciones cuidadosamente monitoreadas para permitir la efectividad y seguridad óptima de los medicamentos (protocolos de tratamiento).
- Implementación de la Farmacovigilancia intensiva para bedaquilina y el reporte obligatorio de las reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (en nuestro caso, DIGEMID), así como el establecimiento de acciones orientadas al control y minimización de los riesgos que se presentan por el uso este medicamento, considerando los casos de sospecha de reacciones adversas a bedaquilina reportados hasta el momento.

En el 2014 se publica en Reino Unido (UK) un análisis sobre el uso de Bedaquilina en TB MDR (26) donde refiere que en UK no existe una guía oficial sobre el manejo de TB MDR, se basan en la guía de WHO que sugiere añadir Bedaquilina en el régimen bajo las condiciones i) cuando un régimen de tratamiento que contenga 4 drogas de segunda línea en adición de pirazinamida de acuerdo a las recomendaciones de la WHO no pueda ser designada y ii) cuando haya evidencia documentada de resistencia a cualquier fluoroquinolona además de resistencia a varios medicamentos. Los servicios de comisión de la National Health Services England (NHS England) para la TB MDR tiene una política de puesta en servicio para la bedaquilina como adyuvante terapéutico en caso de TB MDR y XDR confirmada.

#### **IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.**

No se encontraron evaluaciones económicas de la tecnología de la región.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

#### **IV.3 Control de calidad: valoración del riesgo de sesgo**

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Charan et al. 2018 y esta se presenta en el anexo 3. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

## **V. CONCLUSIONES**


- La evidencia comparativa con respecto a la eficacia y seguridad de la bedaquilina se basa en una revisión sistemática de dos ensayos clínicos que comparan esquemas con bedaquilina versus placebo evidenciando una diferencia significativa demostrando que bedaquilina se asocia a una mayor frecuencia de conversión del cultivo (desenlace principal de eficacia en estudios de tuberculosis) en pacientes con TB resistente a medicamentos. Sin embargo, se asocia a mayor mortalidad por lo que su uso debe ser evaluado tomando en cuenta este hallazgo. Otro estudio, incluido en el presente informe, no encuentra asociación en el uso de bedaquilina en la mortalidad de los pacientes incluidos. Las GPC y ETS seleccionadas recomiendan el uso de bedaquilina como una alternativa para el tratamiento de pacientes TB-MDR y de TB con resistencias a otros fármacos.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


## VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.


## IX. REFERENCIAS

1. Alarcon V, Alarcon E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. [Tuberculosis in Peru: epidemiological situation, progress and challenges for its control]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(2):299-310.
2. Gianella C, Ugarte-Gil C, Caro G, Aylas R, Castro C, Lema C. TB in Vulnerable Populations: The Case of an Indigenous Community in the Peruvian Amazon. Health Hum Rights. 2016;18(1):55-68.
3. Tuberculosis country profiles: World Health Organization; 2018 [12 de diciembre del 2019]. Available from: [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PE&LAN=ES&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PE&LAN=ES&outtype=html).
4. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. New England Journal of Medicine. 2003;348(2):119-28.
5. Heemskerk D., Caws M., Marais B., J. F. Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer; 2015.
6. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. Pulm Med. 2013;2013:828939-.
7. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis 2018 13 de diciembre del 2019. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>.
8. Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. PLoS One. 2015;10(3):e0119332-e.
9. McNally TW, de Wildt G, Meza G, Wiskin CMD. Improving outcomes for multi-drug-resistant tuberculosis in the Peruvian Amazon - a qualitative study exploring the experiences and perceptions of patients and healthcare professionals. BMC Health Serv Res. 2019;19(1):594-.
10. Global Tuberculosis Report: World Health Organization; 2019 [17 de diciembre del 2019]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
11. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>.
12. Sandoval R, Monteghirfo M, Salazar O, Galarza M. Resistencia cruzada entre isoniácida y etionamida y su alta correlación con la mutación C-15T en aislamientos de Mycobacterium tuberculosis de Perú. Revista Argentina de Microbiología. 2019.
13. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. Drug Dev Res. 2019;80(1):98-105.
14. SIRTURO product information for healthcare providers: Janssen Therapeutics; 2019 [Available from: <http://www.sirturo.com/sites/default/files/pdf/SIRTURO-product-guide.pdf>].
15. FDA Approved Drugs: Food and Drug Administration U.S.; [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>].



|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |


16. Sirturo European Union: European Medicines Agency; [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>.
17. Registro Sanitario de Productos Farmaceuticos: Direccion General de Medicamentos, Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
18. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). 2002. United Kingdom: The University of York.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
21. Charan J, Reljic T, Kumar A. Bedaquiline versus placebo for management of multiple drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(2):186-91.
22. Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2016;47(2):564-74.
23. Guía nacional para el manejo de la Tuberculosis. Paraguay: Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia.; 2018 19 de diciembre del 2019]. Available from: [https://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253](https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253).
24. Guía de práctica clínica para el manejo de la Tuberculosis Resistente Francia: La Union; 2018. Available from: [https://www.theunion.org/francais/nos-activites/publications/publications-techniques/spanish/TheUnion\\_DR-TB\\_ESP.pdf](https://www.theunion.org/francais/nos-activites/publications/publications-techniques/spanish/TheUnion_DR-TB_ESP.pdf).
25. Ministerio de salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2018 19 de diciembre del 2019]. Available from: [https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/DIGE\\_e746bcee1db7ce72df3c44daa4038d55/Description#tabnav](https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/DIGE_e746bcee1db7ce72df3c44daa4038d55/Description#tabnav).
26. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## X. ANEXOS


### ANEXO 1: MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO DE TB MDR, SEGÚN LA OMS.

| Grupo  | Droga  | Abreviatura    |
|--|--|----------------|
| <b>Grupo A :</b><br>Incluir los tres medicamentos (a menos que no se pueden utilizar)                                | Levofloxacino <u>ó</u>                               | Lfx            |
|  | Moxifloxacino  | Mfx            |
|  | Bedaquilina <sup>1,4</sup>                           | Bdq            |
|  | Linezolid <sup>2</sup>                               | Lzd            |
| <b>Grupo B :</b><br>Añadir los dos medicamentos (a menos que no se pueden utilizar)                                  | Clofazimina  | Cfz            |
|  | Cicloserina <u>ó</u>                                 | Cs             |
|  | Terizidona   | Trd            |
| <b>Grupo C :</b><br>Añadir a completar el régimen y cuando los medicamentos de los Grupos A y B no pueden utilizarse | Etambutol  | E              |
|  | Delamanid <sup>3,4</sup>                             | Dlm            |
|  | Pirazinamida <sup>5</sup>                            | Z              |
|  | Imipenem-Cilastatina <u>ó</u> Meropenem <sup>6</sup> | Ipm-Cln<br>Mpm |
|  | Amikacina ( <u>ó</u> Estreptomicina) <sup>7</sup>    | Am<br>(S)      |
|  | Etionamida <u>ó</u>                                  | Eto            |
|  | Protionamida   | Pto            |
| P- ácido minosalicílico  | PAS  |                |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

**ANEXO 2: MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO EXTENDIDO DE TB MDR, SEGÚN LA OMS.**

| Grupos  | Medicamentos de segunda línea |                           | Dosis kilo/peso/día | Dosis máxima   |              |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------------------|--|--------------|
| <b>A. Fluoroquinolonas</b><br>En general son los fármacos más eficaces en el tratamiento de la TB MDR, todos los pacientes deben recibir un fármaco del grupo A.  |                               | Levofloxacin              | Lfx                 | 10- 15 mg kp/peso/día  | 1.000 mg/día |
|   |                               | Moxifloxacin              | Mfx                 | 10 mg kp/peso/día  | 400 mg/día   |
|   |                               | Gatifloxacin              | Gfx                 | 10 mg kp/peso/día  | 400 mg/día   |
| <b>B. Fármacos inyectables de segunda línea</b><br>Todos los pacientes TB MDR deben recibir un agente inyectable del grupo B en la primera fase del tratamiento.  |                               | Amikacina                 | Am                  | 15 mg kp/peso/día  | 1.000 mg/día |
|   |                               | Capreomicina              | Cm                  | 15 mg kp/peso/día  | 1.000 mg/día |
|   |                               | Kanamicina                | Km                  | 15 mg kp/peso/día  | 1.000 mg/día |
|   |                               | (Estreptomicina)*         | (S)                 | 15 mg kp/peso/día  | 1.000 mg/día |
| <b>C. Otros fármacos de segunda línea</b><br>Utilizar 2 o más fármacos del grupo C, hasta contar con 4 fármacos que conformen el núcleo del esquema de tratamiento TBMDR.   |                               | Etionamida                | Eto                 | 15-20 mg kp/peso/día   | 1.000 mg/día |
|   |                               | Protionamida              | Pto                 | 15 mg kp/peso/día  | 1.000 mg/día |
|   |                               | Cicloserina               | Cs                  | 10- 15 mg kp/peso/día  | 750 mg/día   |
|   |                               | Terizidone                | Th                  | 15 mg kp/peso/día  | 600 mg/día   |
|   |                               | Linezolid                 | Lzd                 | 600 mg/día x 3 meses luego 300 mg/día; hasta finalizar el tratamiento.   | 600 mg/día   |
|   |                               | Clofazimina               | Cfz                 | 100-200 mg/día por 2 meses, luego 100 mg día; hasta finalizar el tratamiento   | 200 mg/día   |
| <b>D. Fármacos que se pueden añadir</b><br>(Se pueden agregar pero no deben ser contados como parte del núcleo del régimen TBMDR).<br><br>Medicamentos antibacilares con limitados datos sobre la eficacia y/ o seguridad a largo plazo en el tratamiento de la TB MDR (en este grupo se incluyen nuevos agentes antituberculosos). | D1                            | Pirazinamida              | Z                   | 25 mg kp/peso/día  | 2.000 mg/día |
|   |                               | Etambutol                 | E                   | 15- 25 mg kp/peso/día  | 1.200 mg/día |
|   |                               | Isoniacida a alta dosis   | H <sup>b</sup>      | 16-20 mg kp/día  | 1.500 mg/día |
|   | D2                            | Bedaquilina               | Bdq                 | 400 mg/día x dos semanas; a partir de la tercera semana 200 mg/día, tres veces por semana, hasta un máximo de 6 meses de tratamiento |              |
|   |                               | Delamanid                 | Dlm                 | 100 mg dos veces al día  | 200 mg/día   |
|   | D3                            | Ácido Paraaminosalicílico | PAS                 | 15 mg kp/peso/día  | 12 gr        |
|   |                               | Imipenen-Cilastatina      | Ipm                 | 1000 mg E.V.cada 12 hs   |              |
|   |                               | Meropenem                 | Mpm                 | 1000 mg E.V.cada 8 hs  |              |
|   |                               | Amoxicilina-Clavulanato   | Amx-Clv             | 80 mg/kp/día, dividido en dos tomas  | 3.000 mg/día |
|   |                               | (Thioacetazona)**         | (T)                 | 2,5 mg kp/día  | 150 mg/día   |


|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### ANEXO 3: BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

| Fuente   | Estrategia de búsqueda   | Resultado |
|----------|--|-----------|
| Pubmed   | ("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] OR "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh]) AND "bedaquiline"[Supplementary Concept] AND "humans"[MeSH Terms] | 205       |
| LILACS   | bedaquilina OR bedaquiline AND ( db:("LILACS"))  | 3         |
| Cochrane | bedaquiline in All Text - (Word variations have been searched)   | 1         |


### Estrategias de búsqueda en literatura gris

| Fuentes de búsqueda  | Términos de búsqueda  |
|--|---|
| <u>TRIPDATABASE</u> ,<br><u>GOOGLE SCHOLAR</u> ,<br><u>PROYECTO DIME</u> | " bedaquilina ", " bedaquiline", "tuberculosis resistant" ,<br>"tuberculosis resistente", "economic evaluation", "clinical<br>guidelines", " evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica<br>clínica" |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

#### ANEXO 4: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

|  | Charan J. et al |
|--|-----------------|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?  | 1               |
| 2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? | 2               |
| 3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?   | 1               |
| 4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?   | 2               |
| 5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?  | 1               |
| 6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?  | 2               |
| 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?  | 1               |
| 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?   | 1               |
| 9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?   | N/A             |
| 10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?   | 1               |
| 11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?   | N/A             |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

|  |     |
|--|-----|
| 12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?                       | N/A |
| 13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?  | 1   |
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?  | 1   |
| 15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? | N/A |
| 16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?   | 1   |
| Observaciones  |     |
| Puntaje global   | 15  |