



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

VERSIÓN CORTA N° 05-2022

DELAMANID 50mg tabletas

PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A
RIFAMPICINA (RR) Y MULTIDROGORESISTENTE (MDR), EN
COMBINACIÓN CON POR LO MENOS 3 MEDICAMENTOS ANTI-
TUBERCULOSIS

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos
para el tratamiento de la Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR),
resistente a Rifampicina (RR) y manejo de la tuberculosis latente al
Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME

Lima, diciembre del 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***
*Uso Racional de Medicamentos - **URM***



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Ether Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

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

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DGIESP - DPCTB), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

© DIGEMID, diciembre 2022

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Digemid

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 - Urbanización Pando, San Miguel 32-Perú

Tel.: (51-1) 631-4300

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. 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 de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Delamanid 50 mg tabletas para el tratamiento de la tuberculosis resistente a rifampicina (RR) y multidrogaresistente (MDR), en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Versión Corta N° 05-2022. Lima –Perú





TABLA DE CONTENIDO

I.	ANTECEDENTES	4
II.	DATOS DEL MEDICAMENTO	4
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
	a. PREGUNTA CLÍNICA	4
	b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
IV.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	5
	a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	5
	b. CLASIFICACIÓN	7
	c. EPIDEMIOLOGÍA	8
	d. DIAGNOSTICO	10
	e. TRATAMIENTO HABITUAL	10
V.	TECNOLOGÍA A EVALUAR	19
	a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	19
	b. MECANISMO DE ACCIÓN	19
VI.	TRATAMIENTO CON REGIMENES CONTENIENDO DELAMANID	20
	a. SUMARIOS	20
	b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	21
VII.	EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	23
	a. REVISIONES SISTEMATICAS Y METAANALISIS	23
	b. ENSAYOS CLÍNICOS	25
VIII.	EVIDENCIA EN SEGURIDAD	35
IX.	ESTATUS REGULATORIO	36
	a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA	36
	b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	37
X.	COSTOS	38
XI.	RESUMEN	38
XII.	CONCLUSIÓN	42





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor del proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis Multidrogaresistente (MDR), resistente a Rifampicina (RR) y el manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



I. ANTECEDENTES

La Dirección de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública (DIGIESP) solicita la inclusión de Delamanid 50 mg tabletas a Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de tuberculosis (TB) al Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales (PNUME), para ser usado en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis en el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR). En la solicitud, la DIGIESP indica que se cuenta con 1256 casos de TB-MDR.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Delamanid
Formulación propuesta para revisión	Delamanid 50 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario (RS):	1 RS
Alternativas de PNUME	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR), el tratamiento con delamanid en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosos es más efectivo, seguro y de menor costo en comparación a los regímenes que no contienen delamanid?

P	Pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR)
I	Régimen con delamanid 50 mg
C	Regimen sin delamanid
O	Reducción de la mortalidad, incremento del éxito de tratamiento, mejoramiento de la conversión bacteriológica, reacciones adversas

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 Haynes¹ 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

¹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta enero 2022.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

TUBERCULOSIS RESISTENTE A RIFAMPICINA O MULTIRRESISTENTE (TBC RR/MDR)

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis). Se transmite de persona a persona a través de la inhalación de gotículas aerolizadas.² El M.tuberculosis se establece preferentemente en los pulmones en el espacio alveolar y si el sistema de defensa innato del huésped no logra eliminar la infección, la bacteria prolifera dentro de los macrófagos alveolares y puede migrar de los pulmones para ingresar a otros tejidos,³ afectando cualquier sistema de órganos, incluidos los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, el hígado, los huesos, el tracto genitourinario y el tracto gastrointestinal.⁴

La probabilidad de transmisión depende de la infectividad del caso fuente (estado del frotis y el alcance de la cavitación en la radiografía de tórax), el grado de exposición al caso (proximidad, ventilación y duración de la exposición) y la susceptibilidad de la persona que está en contacto con un caso infectado⁴.

En la historia natural de la enfermedad se puede distinguir los siguientes escenarios:(1) Aclaramiento inmediato del organismo, (2) Enfermedad primaria: aparición inmediata de enfermedad activa, (3) Infección latente, (4) Enfermedad de reactivación: inicio de la enfermedad activa muchos años después de un período de infección latente³.

La TB latente es la que se presenta en los pacientes infectados por M tuberculosis sin evidencia clínica, bacteriológica ni radiológica de TB activa. La TB activa puede aparecer por la reactivación de la infección latente previa o por el avance de la infección primaria.⁴

Entre las personas con infección latente y sin problemas médicos subyacentes, la reactivación de la enfermedad ocurre aproximadamente entre el 5 al 10 % de los casos. El riesgo de reactivación está claramente asociado con la inmunosupresión, aunque no se conoce claramente qué factores específicos del huésped mantienen la infección en un

² Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022

³ Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022

⁴ BMJ Best Practice. Tuberculosis Pulmonar. Junio 2021

estado latente y qué factores desencadenan que la infección latente rompa la contención y se vuelva activa. Las condiciones inmunosupresoras asociadas con la reactivación de la TB incluyen: infección por VIH y SIDA, enfermedad renal crónica y terminal, diabetes mellitus, linfoma maligno, uso de corticosteroides, inhibidores de TNF-alfa y su receptor, disminución de la inmunidad mediada por células asociada con la edad y tabaquismo.⁵

Los síntomas de la tuberculosis activa (tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc.) pueden ser leves durante muchos meses dando lugar a una atención tardía, con el consiguiente riesgo de que transmita a otras personas. A lo largo de un año una persona con tuberculosis activa puede infectar entre 5 y 15 personas por contacto cercano. Sin un tratamiento adecuado, las personas VIH-negativas con tuberculosis fallecerán en un promedio del 45% y prácticamente la totalidad de las personas VIH-positivas. Las personas con VIH tienen 18 (intervalo de incertidumbre:15-21) veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa que las VIH-negativas. La combinación de la infección por el VIH con la tuberculosis es letal, ya que una acelera la evolución de la otra⁶

Entre los factores que pueden prevenir la transmisión o la progresión TB se incluyen (1) El control de infecciones e intervenciones ambientales, (2) Buena inmunidad del huésped (3) Tratamiento de la TB latente 4) Diagnóstico de alta calidad, apoyo al paciente, tratamiento y manejo de la TB resistente a los medicamentos (farmcoresistencia)⁷.

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar. La tuberculosis activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y debe ir acompañada de información y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado a tal efecto. Sin ese apoyo, la adhesión al tratamiento es más difícil.⁶

Los medicamentos antituberculosos se utilizan desde hace decenios, sin embargo, el uso inadecuado, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, así como la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes dan lugar a la farmacoresistencia por la cual el M. tuberculosis se vuelve resistente a los medicamentos antituberculosos.⁶ La tuberculosis multidrogoresistente es una forma de tuberculosis en la cual el M.tuberculosis no responden al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosis de primeras líneas más eficaces. Se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento) con fármacos caros y tóxicos. En algunos casos se puede presentar una tuberculosis farmacoresistente severa que no responde a los medicamentos antituberculosis más eficaces de segunda línea, dando lugar a que los pacientes no tengan más opciones de tratamiento.⁶

Tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) y multidrogoresistente (TB-MDR)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a TB-RR, a la infección causada por cepas de M. tuberculosis que han desarrollado resistencia a la rifampicina y que pueden ser susceptibles o resistentes a la isoniazida; así mismo define a la TB-MDR como la TB

⁵ Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022

⁶ Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022

⁷ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020

resistente a la rifampicina, isoniazida u otros medicamentos antituberculosis de primera línea o de segunda línea.⁸

En las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la OMS y en algunas de otras instituciones, la TB-RR y TB-MDR a menudo se agrupan bajo la denominación TB-RR/MDR y son elegibles para el tratamiento con regímenes de TB-MDR.⁸

La tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR), sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo una de cada tres personas con tuberculosis farmacorresistente tuvo acceso al tratamiento en 2020. En todo el mundo, en 2018, la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes con tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina fue del 59%.

La preocupación por el logro de mejores resultados en el tratamiento se viene realizando investigaciones en búsquedas de opciones e intervenciones efectivas. En este contexto en el 2020, la OMS estableció una recomendación a favor de un nuevo régimen terapéutico más corto (9-11 meses) y administrado exclusivamente por vía oral para los pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, sobre los regímenes más largos que duran hasta 20 meses. La resistencia a las fluoroquinolonas debe excluirse antes del inicio de este tratamiento.⁹

b. CLASIFICACIÓN¹⁰

De acuerdo al desarrollo de resistencia de un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos antituberculosos, la tuberculosis (TB) se clasifica en:

TB farmacorresistente	Un aislado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con resistencia a uno o más fármacos antituberculosos.
TB monorresistente	Un aislado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con resistencia a un solo agente antituberculoso.
TB polirresistente	Un aislado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con resistencia a más de un agente antituberculoso; El aislado puede ser resistente a la isoniazida o a la rifampicina, pero no a ambos.
TB multidrogoresistente (MDR-TB)	Un aislado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina y posiblemente agentes antituberculosos adicionales.
TB pre-extensivamente resistente a los medicamentos (pre-XDR-TB)	Un aislado de <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> con resistencia a isoniazida y rifampicina, así como una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) o resistencia a isoniazida, rifampicina y al menos un agente inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina).
TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB)	Un aislado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) y al menos un agente inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina) o resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y bedaquilina o linezolid.
Farmacorresistencia primaria	Farmacorresistencia en un paciente que nunca ha recibido terapia antituberculosa.
Farmacorresistencia secundaria	Desarrollo de resistencia durante o después de la terapia antituberculosa en pacientes que previamente habían tenido TB susceptible a los medicamentos.

⁸ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020

⁹ Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022

¹⁰ Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia. UpToDate. Octubre 2022

Esta clasificación incluye la actualización realizada por el Programa Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 sobre la definición de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB)), así mismo la definición de la pre-XDR-TB realizada por primera vez. Las nuevas definiciones para pre-XDR y XDR-TB ayudarán a definir con mayor precisión los grupos de pacientes con TB que requieren regímenes de tratamiento complejos¹¹.

La definición actualizada de XDR-TB establecida por la OMS es: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen con la definición de MDR/RR-TB y que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos a un medicamento adicional del Grupo A (los medicamentos del grupo A son el grupo más potente de medicamentos en la clasificación de medicamentos de segunda línea para el tratamiento de formas de TB resistentes a los medicamentos que utilizan regímenes de tratamiento más largos y comprenden levofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina y linezolid).

En la actualización del 2020 la definición de MDR-TB* permanece sin cambios.¹²

Clasificación según la American Thoracic Society y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Este sistema de clasificación tiene principalmente un uso epidemiológico y se utiliza para comunicados de salud pública, informes e investigaciones de contacto¹³:

- Clase 0: sin exposición a tuberculosis (TB)
- Clase 1: exposición a TB; sin evidencia de infección
- Clase 2: infección por TB latente; sin enfermedad
- Clase 3: TB activa clínicamente
- Clase 4: TB no activa clínicamente
- Clase 5: sospecha de TB; diagnóstico pendiente.

c. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial

Se estima que en 2020 se afectaron de tuberculosis 9,9 millones de personas en todo el mundo: 5,5 millones en hombres, 3,3 millones en mujeres y 1,1 millones en niños.¹⁴

Los casos nuevos representan una carga elevada de tuberculosis del 86% que incluyó a 30 países de los cuales ocho representaron los dos tercios del total; encabezando esta lista se encuentra India, seguida de China, Indonesia, Filipinas, el Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica.¹⁴

La tuberculosis afecta principalmente a los adultos en sus años más productivos. Sin embargo, todos los grupos de edad están en riesgo. Más del 95% de los casos y las muertes se concentran en los países en desarrollo.¹⁴

Las personas infectadas por el VIH tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa. Ese riesgo de desarrollar tuberculosis activa también es más elevado en las personas que padecen otros trastornos que dañan el sistema inmunitario. Las

¹¹ Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.

¹² Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.

¹³ BMJ Best Practice. Tuberculosis Pulmonar. Última actualización: Jun 29, 2021

¹⁴ Organización Mundial de la Salud. OMS. Tuberculosis. WHO 2022

personas con desnutrición presentan un riesgo tres veces mayor. A nivel mundial, en 2020 se reportó 1,9 millones de nuevos casos de tuberculosis atribuibles a la desnutrición. El consumo de alcohol y el tabaquismo aumentan el riesgo de contraer tuberculosis en un factor de 3,3 y 1,6, respectivamente. En 2020, 0.74 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo fueron atribuibles al trastorno por consumo de alcohol y 0,73 millones al tabaquismo.

En 2020 fallecieron unas 214 000 personas por tuberculosis asociada al VIH. El porcentaje de casos notificados de tuberculosis para los que se disponía de un resultado documentado de una prueba de VIH en 2020 fue del 73%, en comparación con el 70% en 2019. En la Región de África de la OMS, donde la carga de tuberculosis asociada al VIH es la más elevada, el 85% de los pacientes con tuberculosis tenían un resultado documentado de una prueba del VIH. A nivel mundial en el 2020, el 88% de los pacientes de tuberculosis con infección conocida por el VIH estaban en tratamiento antirretrovírico.

La OMS en su informe mundial sobre tuberculosis de 2021 señaló que, en todo el mundo, en el 2020, más de 157 000 personas fueron diagnosticadas con tuberculosis resistente a la rifampicina, multidrogoresistente (MDR) o extremadamente resistente, representando una caída en los datos en relación al 2019 en el que se reportó más de 201,000 personas diagnosticadas. El motivo de esta caída representa las dificultades para mantener las actividades de vigilancia durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) más que cualquier éxito en el control de la propagación de la TB resistente a los medicamentos y ocasión una disminución general del 17% en los casos de TB en general a nivel mundial en 2020.

Así mismo en el informe de la OMS se reportó que en el 2020 se había estimado que, en todo el mundo, aproximadamente el 3,3 % de todos los casos nuevos de TB y el 18 % de los casos tratados previamente son causados por cepas MDR o resistentes a la rifampicina. Las encuestas en todo el mundo indican que la TB resistente a los medicamentos es un gran problema, aunque la carga global de TB-MDR en relación con el número de casos nuevos y tratados es relativamente estable.

A nivel de las Américas

En la región de las Américas, la variación porcentual de casos de tuberculosis notificado entre el 2020 y el 2019 fue de menos 16%.

En el 2019, el 56% de casos de tuberculosis se concentró en 3 países de la región de las Américas, Brasil (33,1%), Perú (13,4%) y México (10,3%). Perú fue el segundo país con mayor tasa (120 por 100000 habitantes), por debajo de Haití.

A nivel nacional

En el Perú anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo. Es uno de los países con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas. La emergencia de cepas resistentes ha complicado las actividades de prevención y control, en los últimos 2 años, se han reportado más de 1500 pacientes con tuberculosis multidrogoresistente (MDR) por año y alrededor de 100 casos de tuberculosis extensamente resistente (XDR) por año.¹⁵

La pandemia de COVID-19 ha revertido años de progreso en la prestación de servicios esenciales de TB y la reducción de la carga de la enfermedad de TB. El Perú no fue ajeno

¹⁵ CDC-MINSA. Vigilancia epidemiológica de tuberculosis. 2022

a la situación de COVID-19, el descenso de la notificación de casos de tuberculosis guarda relación con la disminución de la prestación de servicios de salud en general, incluyendo los servicios de tuberculosis, debido a las medidas de confinamiento, al temor de la población a contagiarse en los servicios de salud y al redireccionamiento del personal hacia la atención de la pandemia, lo cual puede haber originado retraso en la identificación de casos de TB y/o en el reporte en los sistemas de información en el MINSa (SIEpi-TB y SIG-TB).

En las recomendaciones del CDC-Perú se establece que el MINSa para el periodo post pandemia de la COVID-19, debe retomar y fortalecer la organización de la estrategia de tuberculosis y los equipos de vigilancia epidemiológica en los diferentes niveles de atención; muchos de los actores directos en el control de la TB se han integrado recientemente a los equipos de trabajo, lo cual requiere capacitación y acompañamiento en el desarrollo de análisis, programación e implementación de estrategias de prevención y control. Asimismo, se requiere del acondicionamiento de los servicios de salud que permita garantizar la captación y diagnóstico oportuno de casos sospechosos, y la identificación, evaluación y seguimiento de toda persona que sea parte del grupo familiar y social del afectado con tuberculosis¹⁶

d. DIAGNOSTICO¹⁷

El diagnóstico de TB MDR se confirma tradicionalmente con cultivos y pruebas de susceptibilidad a los medicamentos (DST). La adición de pruebas moleculares puede identificar rápidamente la resistencia a la rifampicina y la isoniazida y se prefiere a las pruebas convencionales para el manejo inicial.¹⁸

Cuando no se realizan pruebas moleculares, se puede sospechar TB MDR antes de recibir los resultados de susceptibilidad a los medicamentos si se cumple uno o más de los siguientes:

- Los factores de riesgo para la TB MDR están presentes
- Hay frotis de esputo persistentemente positivos y/o cultivos seriados a pesar de la adherencia al tratamiento antituberculoso estándar
- Hay poca mejoría en los signos y síntomas de la TB a pesar de la adherencia al tratamiento estándar contra la TB

El diagnóstico definitivo de TB resistente a los medicamentos requiere que se detecte la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* y se determine la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Esto se puede realizar aislando la bacteria por cultivo, identificándola como perteneciente al complejo *M. tuberculosis* (MTBc), realizando una prueba de susceptibilidad a los medicamentos (DST) con medios sólidos o líquidos o realizando una prueba molecular respaldada por la OMS para detectar el ADN de la TB y mutaciones asociadas a la resistencia.

Pruebas de susceptibilidad a fármacos (DST)

La DST juega un papel importante en la mayoría de las estrategias para identificar y tratar a los pacientes con TB resistente a los medicamentos o con alto riesgo de TB. Se distinguen dos tipos:

¹⁶ CDC-Perú Boletín Epidemiológico del Perú SE 11-2022 (del 13 al 19 de marzo del 2022)

¹⁷ World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014

¹⁸ Dynamed. Tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB MDR). Servicios de información de EBSCO. Consultado el 6 de noviembre de 2022. <https://www.dynamed.com/condition/multidrug-resistant-tuberculosis-mdr-tb>

- DST fenotípica (DST convencional), son métodos que permiten la detección de farmacorresistencia independientemente del mecanismo o base molecular y pueden realizarse como pruebas directas o indirectas en medios sólidos o en medios líquidos.
- DST genotípica, se realiza mediante pruebas moleculares que detectan los determinantes genéticos de la resistencia en lugar del fenotipo resistente. Las tecnologías disponibles pueden amplificar tanto el ADN como el ARN, siendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el método de amplificación más común.

Resistencia¹⁹

Existen dos vías principales que conducen al desarrollo de TB farmacorresistente: (1) farmacorresistencia adquirida (secundaria) y (2) farmacorresistencia primaria. Estos caminos son interconectados y tienen muchos factores contribuyentes (entre ellos debilidades del sistema de salud, factores de riesgo subyacentes y determinantes sociales).

Farmacorresistencia adquirida

Durante el curso del tratamiento, la mutación cromosómica de los genes diana del fármaco induce resistencia adquirida en *Mycobacterium*. Las cepas con resistencia adquirida son transmisibles. El desarrollo de mutantes resistentes evoluciona debido a múltiples razones, como: tratamiento prolongado, consumo irregular de medicamentos recetados, escasez de medicamentos o pobreza en comunidades de bajos. Se puede presentar resistencia a ciertos medicamentos de uso común y resistencia secuencial a todos los medicamentos. Los medicamentos ineficaces o las dosis bajas de medicamentos antituberculosos utilizados durante el tratamiento pueden conferir a las bacterias una ventaja adicional para sobrevivir y seleccionar las cepas resistentes para una mayor multiplicación. Eventualmente, esto puede resultar en una mutagénesis que puede conducir a la promoción de una mayor resistencia y finalmente, a la resistencia a múltiples medicamentos.²⁰

El *Mycobacterium* por presentar una baja permeabilidad para la absorción de cualquier agente terapéutico o fármaco debido a su característica pared celular que contiene la estructura compleja del ácido micólico, permite que la exposición prolongada de las drogas a dosis bajas pueda activar la proteína transportadora que luego se sobre expresa y conduce al desarrollo de resistencia fenotípica de manera irreversible. En última instancia, puede dar lugar a una resistencia genética más grave. Las enzimas β -lactamasa codificadas por la bacteria pueden inhibir el antibiótico β -lactámico, lo que genera resistencia a los fármacos. El análisis bioinformático también indica que la membrana de la micobacteria contiene Rv1698 y Rv1973 que juegan un papel importante en el mecanismo de resistencia intrínseca en *Mycobacterium*.

La resistencia adquirida es el resultado de un tratamiento inadecuado, incompleto o de mala calidad que permite la selección de cepas mutantes resistentes.²¹

¹⁹ World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014

²⁰ Lallungawi J, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant Tuberculosis: A review. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 74 (2021) 101574

²¹ World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014

Farmacorresistencia primaria.

Se presenta cuando una persona se infecta con una cepa de TB resistente a los medicamentos. La transmisión de la TB resistente a los medicamentos ocurre exactamente de la misma manera que la transmisión de la TB sensible.

La TB farmacorresistente no diagnosticada, no tratada o mal tratada contribuye a una alta prevalencia sostenida de la TB farmacorresistente, así como a una alta proporción de casos de TB infecciosa farmacorresistente en la comunidad.

Los entornos propicios para la transmisión de la TB (como el hacinamiento, la mala ventilación y las malas prácticas de control de infecciones en los establecimientos de salud y otros entornos de congregación) también contribuyen a la transmisión de la TB resistente a los medicamentos.

Al igual que la TB sensible a los medicamentos, la TB resistente solo progresa a una enfermedad activa en una minoría de las personas infectadas, y la infección por TB resistente puede permanecer latente durante largos períodos de tiempo. Un sistema inmunológico que funciona mal aumenta el riesgo de progresión y, por lo tanto, los factores que pueden afectar el sistema inmunológico (desnutrición, diabetes, silicosis, tabaquismo, abuso de alcohol, una amplia gama de enfermedades sistémicas y tratamientos con inmunosupresores) también están en riesgo para el desarrollo de la enfermedad de tuberculosis resistente.

e. TRATAMIENTO HABITUAL²²

Tuberculosis resistente a los medicamentos

El tratamiento de la TB resistente a los medicamentos puede ser difícil y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y/o resección quirúrgica. El manejo de tales pacientes debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en estrecha consulta con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo que incluya el manejo de casos centrado en el paciente. Los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente. Es un campo de investigación en rápida evolución. Los regímenes de tratamiento precisos deben estar informados por recomendaciones regionales, así como por la disponibilidad de medicamentos, la carga de enfermedad local y los recursos del programa local de TB.

El tratamiento actual para la tuberculosis RR/MDR recomendados para los programas nacionales se guía por las recomendaciones establecidas en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de igual forma las recomendaciones sobre el tratamiento que se establecen en las GPC de las instituciones referentes.

Guías de la OMS

En la aplicación de las recomendaciones de las guías de la OMS, se debe considerar que se presentan en diferentes versiones y están en proceso constante de actualización en función de la evidencia científica que surge de las investigaciones que se vienen realizando.

Los diferentes tipos de guías en función a la revisión por pares incluyen las siguientes.

²² BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

- Guías de asesoramiento rápido: la revisión por pares puede limitarse a la revisión del borrador completo solamente, inmediatamente antes de la aprobación final, tal vez por 3 a 6 expertos.
- Guías estándar: se espera un proceso de revisión por pares más completo, que incluya: revisión de preguntas; revisión de tablas de evidencia y borradores de recomendaciones completos (después de la reunión de la guía); un registro de la respuesta a los comentarios y cualquier cambio que se realice.
- Guías completas: se espera que la revisión por pares sea como la anterior, con una revisión adicional opcional después de un segundo borrador.

Las actualizaciones pueden ser:

- Por fecha de revisión: indican cuánto tiempo se espera que las recomendaciones sigan siendo válidas. No existe una regla absoluta sobre la duración de la validez. Para las pautas estándar y completas, se sugiere un mínimo de dos años y un máximo de cinco años.
- Actualización de recomendaciones: Para todas las recomendaciones de la OMS que no se basen en una revisión rigurosa de la evidencia.
- Actualizaciones provisionales: Ocasionalmente, las guías pueden actualizarse antes de la fecha de "revisión". Por ejemplo, si se publica nueva evidencia que respalde o contradiga las recomendaciones actuales. Esta nueva evidencia siempre debe verse en el contexto del cuerpo total de evidencia que respalda las recomendaciones. Por lo tanto, debe ser parte de una revisión sistemática nueva o actualizada. Cualquier actualización provisional que implique cambios en las recomendaciones debe ser revisada por el comité de revisión de las guías (GRC). Las actualizaciones que agregan nueva evidencia sin cambiar las recomendaciones no requieren revisión, aunque bajo ciertas circunstancias, si el tema o la nueva evidencia es muy controvertida, puede ser recomendable la revisión de GRC.

Además, la OMS cuenta con un Handbook de acompañamiento de las guías, en la versión del 2014 se establecen conceptos y principios a tener en cuenta en el manejo de la TB resistente a los medicamentos, entre ellos los siguientes

Tratamiento estandarizado: Todos los pacientes de un grupo o categoría definidos reciben el mismo régimen de TB-MDR). La sospecha de TB-MDR debe confirmarse mediante DST siempre que sea posible. Los datos de la vigilancia de la resistencia a los medicamentos (DRS) de poblaciones de pacientes representativas se utilizan como base para el diseño del régimen en ausencia de las pruebas de sensibilidad (DST) individual.

Tratamiento individualizado: cada régimen está diseñado en función de los antecedentes de tratamiento de la TB del paciente y los resultados individuales de la DST.

Recomendaciones fuertes: la guía comunica el mensaje de que los efectos deseables del cumplimiento de la recomendación superan los efectos indeseables. Esto significa que, en la mayoría de las situaciones, la recomendación puede adoptarse como política.

Recomendaciones condicionales: Se realizan cuando hay mayor incertidumbre o si la adaptación local tiene que dar cuenta de una mayor variedad de valores y preferencias, o cuando el uso de los recursos hace que la intervención sea adecuada para algunos lugares, pero no para otros. Esto significa que existe la necesidad de un debate y una participación sustanciales de las partes interesadas antes de que esta recomendación pueda adoptarse como política.

Además, la OMS recomienda que un programa de tuberculosis con buen desempeño debe lograr al menos una tasa de éxito del tratamiento del 90% y una tasa de curación del 85%. Estos objetivos contribuyen a la reducción efectiva de la transmisión de la tuberculosis a nivel institucional y comunitario, y a la reducción de las complicaciones y la mortalidad relacionada con la tuberculosis.

Los programas de control de la tuberculosis en todo el mundo enfrentan desafíos para cumplir con la tasa de éxito del tratamiento recomendado, particularmente para personas con diagnóstico nuevo de tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (BC-PTB). De acuerdo con los datos actuales, la tasa global de éxito del tratamiento para personas con un nuevo diagnóstico de BC-PTB mejoró del 82 % en 2016 al 85 % en 2017, que sigue siendo inferior al objetivo deseado de al menos el 90 %.²³

En la estrategia fin de la tuberculosis la OMS considera a la tasa de éxito de tratamiento de TB entre los diez principales indicadores prioritarios para el seguimiento de la implementación de esta estrategia a nivel mundial y nacional. Este indicador juntamente con el indicador cobertura del tratamiento Anti TB se constituyen en indicadores del seguimiento de los progresos hacia la cobertura sanitaria universal en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) propuesto por las Naciones Unidas. Así mismo define como tasa de éxito de tratamiento al porcentaje de pacientes notificados con TB que fueron tratados con éxito. Para el cálculo del indicador se incluyen los pacientes con TB sensible y TB DR combinadas, aunque también pueden informarse los resultados por separado.²⁴

Recomendaciones de la OMS

A partir del 2011 la OMS para resumir la evidencia y formular recomendaciones de políticas y comentarios adjuntos ha incorporado en sus guías el enfoque de la evaluación de la calidad de la evidencia científica, que avala sus recomendaciones basadas en la metodología de evaluación y desarrollo de la valoración y graduación de las recomendaciones (metodología GRADE). La OMS utiliza esta metodología porque representan estándares acordados internacionalmente para hacer recomendaciones transparentes.

En la Guía de la OMS actualizada el 2011, para el tratamiento de TB MDR, se recomendó un régimen estándar para la fase intensiva (fase inicial del curso del tratamiento durante el cual un agente parenteral (inyectable), que debería estar compuesto por 4 medicamentos de segunda línea incluyendo un agente inyectable. En esta guía se indicaba los siguientes grupos con agentes antituberculosis de segunda línea:

Agentes parenterales de segunda línea:	kanamicina (Km), amikacina (Amk), capreomicina (Cm)
Fluoroquinolonas:	levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), gatifloxacin (Gfx), ofloxacin (Ofx)
Otros agentes de segunda línea:	etionamida (Eto), prothionamide (Pto), cycloserine (Cs), terizidone (Trd), p-aminosalicylic acid (PAS)

²³ Izudi J, Imelda K. Tamwesigire and Francis Bajunirwe. Treatment success and mortality among adults with tuberculosis in rural eastern Uganda: a retrospective cohort study. BMC Public Health (2020) 20:501

²⁴ Organización Mundial de la Salud OMS. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: Aspectos Esenciales.2016

Agentes del grupo 5:	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv), tioacetazona (Thz), claritromicina (Clr), imipenem (Ipm)
----------------------	---

En relación al Grupo 5 en la guía (2011) se sostiene que, de acuerdo la evidencia se observó que los pacientes que tomaban los medicamentos de este grupo tenían peores resultados, un efecto que se atribuye en gran parte a la confusión. Cuando se analizó el efecto individual en algunos de los medicamentos incluidos, no se pudo discernir una asociación significativa con la curación y en otros no fue posible realizar un análisis por separado dado el pequeño número de casos tratados con estos agentes. Por tal motivo la guía (2011) recomendaba que solo se debía recurrir a los antibióticos de este grupo si se necesitaban fármacos adicionales para llevar el total a cuatro. Así mismo solo se recomendaba más de cuatro fármacos en el caso de enfermedad extensa o eficacia incierta. El régimen recomendado incluía en la guía (2011) los siguientes fármacos: Pirazinamida (Z)+ Fluoroquinolona + 1Agente inyectable + etionamide (o prothionamide) y ciclocerina o PAS, si cicloserina no puede ser usado. (Recomendación condicional / muy baja calidad de evidencia).

En la recomendación para el régimen de tratamiento no se incluyó a linezolid, debido a que la evidencia disponible no permitió realizar un análisis separado para linezolid dado el pequeño número de casos tratados con este agente. El régimen recomendado fue el siguiente²⁵

Hasta 2016, el tratamiento de la TB MDR se basaba en un fármaco inyectable más una fluoroquinolona (moxifloxacina, levofloxacina o gatifloxacina) con una duración de 18 a 20 meses o más. En 2016, las guías de la OMS recomendaron por primera vez el uso de un régimen de tratamiento corto en pacientes seleccionados, en base a los resultados de varios estudios publicados que incluyeron cohortes de pacientes con TB MDR tratados con regímenes con una duración entre 9 y 12 meses. A pesar de la incorporación de estos esquemas abreviados, el éxito general del tratamiento de la TB MDR se mantuvo lejos de los hitos de 2035. Los objetivos para 2035 son reducir la tasa de incidencia de TB en un 90 % a ≤ 10 casos por 100 000 habitantes por año y reducir el número absoluto de muertes por TB en un 95 % en comparación con la línea de base de 2015, que corresponden al objetivo general de poner fin a la epidemia mundial de TB para 2035. Los objetivos para 2030 (reducciones del 80% y 90% respectivamente en comparación con 2015)

El régimen de tratamiento recomendado en el 2016 por la OMS incluyó la suplementación con un fármaco inyectable y altas dosis de INH, responsable de una alta proporción de efectos secundarios, entre ellos, insuficiencia auditiva y renal. Las recomendaciones establecidas en la Guía de la OMS en el 2016 fueron las siguientes:

- Régimen corto de 9-12 meses en lugar de un régimen prolongado
Para pacientes con TB-RR o TB-MDR que no fueron tratados previamente con medicamentos de segunda línea y en quienes se excluyó o se consideró muy improbable la resistencia a las fluoroquinolonas y a los agentes inyectables de segunda línea (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- Medicamentos recomendados para TB-RR y TB- MDR
Sobre el diseño de regímenes de TB-MDR para adultos y niños, se propone reagrupar los medicamentos para la TB de los que se usaban anteriormente. Estos

²⁵ WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011

incluyen medicamentos utilizados en el tratamiento de TB de primera línea que también pueden tener un papel en el fortalecimiento de la TB-MDR

Group A. Fluoroquinolones ^b	Levofloxacin (Lfx), Moxifloxacin (Mfx), Gatifloxacin (Gfx)
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin(Am) Capreomycin (Cm) Kanamycin (Km) Streptomycin (S) ^c
Group C. Other core second-line agents ^b	Ethionamide (Eto) / prothionamide (Pto) Cycloserine (Cs) / terizidone (Trd), Linezolid (Lzd), Clofazimine (Cfz)
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid (H ^h) D2 Bedaquiline(Bdq) Delamanid (Dlm) D3 p-aminosalicylic acid (PAS) Imipenem–cilastatin ^d (Ipm) Meropenem ^d (Mpm) Amoxicillin-clavulanate ^d (Amx-Clv) (Thioacetazone) ^e (T)
a This regrouping is intended to guide the design of longer regimens; the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is standardized (see Section A). b Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations; see text). c Refer to the text for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents. Resistance to streptomycin alone does not qualify for the definition of XDR-TB (26). d Carbapenems and clavulanate are meant to be used together; clavulanate is only available in formulations combined with amoxicillin. e HIV-status must be confirmed to be negative before thioacetazone is started.	

Clofazimina y linezolid se recomiendan como medicamentos básicos de segunda línea en el régimen de TB-MDR, mientras que el ácido p-aminosalicílico es un agente complementario.

En los últimos años han surgido tres nuevos fármacos para el tratamiento de la TB: bedaquilina (BDQ), delamanid (DLM) y pretomanida (PTM), que han demostrado mejorar el porcentaje de éxito terapéutico en pacientes con TB MDR. Además, los medicamentos reutilizados, como linezolid (LZD) y clofazimina (CFZ), han fortalecido la evidencia de medicamentos alternativos para el tratamiento de la TB MDR. Varios estudios han evaluado un nuevo régimen más corto totalmente oral (sin usar un aminoglucósido inyectable) con resultados prometedores.

Las recomendaciones de regímenes más cortos totalmente orales aún abogan por una duración del tratamiento de 9 a 12 meses con una combinación de siete medicamentos que incluyen, entre otros, BDQ, levofloxacina/moxifloxacina y dosis altas de INH, DLM y LZD, a pesar de los buenos resultados en los datos del mundo real, aún no se incluyen en las recomendaciones para un tratamiento más corto debido a la calidad insuficiente de los datos. Estos cambios en la recomendación del tratamiento de la TB MDR han llevado a actualizaciones en la clasificación de medicamentos para la TB MDR y en la definición de TB extremadamente resistente (TB XDR) y TB pre-XDR.

En agosto del 2018 la OMS emitió una comunicación rápida en la que informó los cambios clave en medicamentos de la guía anterior (2016)

Tratamiento prolongado

Se revisó la agrupación de medicamentos para la TB recomendados para su uso en regímenes más prolongados para la TB-MDR. Los medicamentos se han reagrupado en tres categorías y clasificados según la evidencia más reciente sobre el equilibrio entre la eficacia y la seguridad. La nueva agrupación se muestra en la siguiente tabla

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

1. La evidencia sobre la seguridad y eficacia de Bdq más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión; El uso prolongado de Bdq en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".
2. No se establece la duración óptima del uso de Lzd. El uso durante al menos 6 meses demostró ser altamente efectivo, aunque la toxicidad puede limitar su uso.
3. La posición de Dlm se volverá a evaluar una vez que se hayan revisado los datos de pacientes individuales del ensayo 213; estos datos no estaban disponibles para la evaluación de evidencia en julio descrita anteriormente. La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de Dlm más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión; el uso prolongado de Dlm en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".
4. La evidencia sobre el uso simultáneo de Bdq y Dlm fue insuficiente para la revisión.
5. Z solo se cuenta como un agente efectivo cuando los resultados de DST confirman la susceptibilidad.
6. La amoxicilina-ácido clavulánico se administra con cada dosis de Imp-Cln o Mpm, pero no se cuenta como agente separado y no debe usarse como agente separado.
7. Am y S solo se deben considerar si los resultados del DST confirman la susceptibilidad y se puede garantizar una monitorización audiológica de alta calidad para la pérdida auditiva. S debe considerarse solo si no se puede usar Am y si los resultados de la DST confirman la susceptibilidad (la resistencia a S no es detectable con los ensayos de sonda de línea molecular de segunda línea y se requiere la DST fenotípica).

Los regímenes prolongados para la TB-MDR suelen durar de 18 a 20 meses y pueden ser estandarizados o individualizados. Estos regímenes suelen estar diseñados para incluir al menos cinco medicamentos que se consideran efectivos.

En relación a la priorización de los agentes de los diferentes grupos se establece lo siguiente

- Grupo A. Medicamentos a priorizar: levofloxacino/moxifloxacino, bedaquilina y linezolid
- Grupo B. Los medicamentos que se añadirán en la fase de continuación: clofazimina, cicloserina/terizidona
- Grupo C. Medicamentos a incluir para completar los esquemas y cuando no se puedan utilizar agentes de los Grupos A y B: etambutol, delamanid, pirazinamida, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina (estreptomycina), etionamida/protionamida, ácido *p*-aminosalicílico;

Los medicamentos que ya no se recomiendan son kanamicina y capreomicina, dado el mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída asociado con su uso en regímenes más prolongados para la TB-MDR. El uso de amikacina no mostró un

Régimen más corto de TB-MDR Medicamentos del grupo A.

- Falta evidencia sobre el desempeño de regímenes más cortos para la TB-MDR modificados a partir de la forma estandarizada recomendada en 2016 (p. ej., bedaquilina o linezolid reemplazando al agente inyectable o levofloxacino reemplazando moxifloxacino).

Elección de un régimen de TB-MDR

- Las opciones de tratamiento para la TB-MDR son cada vez más individualizadas como resultado de las innovaciones en el diagnóstico y la creciente comprensión científica de la base molecular de la resistencia a los medicamentos y la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos para la TB. Tres señales son claras a partir de la evaluación de la evidencia científica actual:
 - La viabilidad de regímenes de tratamiento totalmente orales y efectivos para la mayoría de los pacientes;
 - La necesidad de garantizar que se excluya la resistencia a los medicamentos (al menos a las fluoroquinolonas y los inyectables) antes de iniciar el tratamiento de los pacientes, especialmente para el régimen más corto de TB-MDR;
 - La necesidad de una estrecha vigilancia de la seguridad del paciente y la respuesta al tratamiento y un umbral bajo para cambiar a los pacientes que no responden o que experimentan intolerancia a medicamentos a medicamentos alternativos y/o nuevos regímenes basados en la reagrupación de agentes.

La recomendación establecida posteriormente en la guía de tratamiento de OMS de 2018 para tuberculosis resistente a múltiples fármacos/rifampicina (MDR/RR-TB) dan preferencia a los regímenes prolongados totalmente orales durante 18-20 meses y recomienda la combinación: **bedaquilina, levofloxacina (o moxifloxacina) y linezolid, complementada con cicloserina y/o clofazimina.**

Al respecto de esta recomendación, Van Deun and et al, (2018) sostienen: La eficacia de esta combinación en un régimen prolongado no se ha probado en ningún estudio. Las recomendaciones indican que, idealmente, todos los pacientes con TB-MDR deben tener, como mínimo, el aislamiento analizado para la susceptibilidad a fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid antes de comenzar el tratamiento. La capacidad de realizar pruebas de susceptibilidad a los medicamentos en entornos de recursos limitados es insuficiente. Se debe tener en cuenta el riesgo de resistencia adquirida a la bedaquilina, especialmente en pacientes con resistencia no detectada a la fluoroquinolona. Tanto el linezolid como la cicloserina son conocidos por su alta frecuencia de eventos adversos graves. La combinación de bedaquilina, moxifloxacino y clofazimina en el mismo régimen puede aumentar excesivamente el intervalo QT. Estos efectos adversos esperados son difíciles de monitorear y manejar en entornos con recursos limitados y pueden resultar en modificaciones frecuentes y un régimen menos efectivo. Los resultados finales del estudio STREAM han confirmado la no inferioridad del régimen corto en comparación con el régimen prolongado.

En la Guía de la OMS del 2019 en relación a las recomendaciones sobre la composición de regímenes prolongados para pacientes con TB-RR/MDR se establece lo siguiente: Se deben incluir los tres agentes del Grupo A y al menos un agente del Grupo B para garantizar que el tratamiento comience con al menos cuatro agentes para la TB que probablemente sean efectivos y que se incluyan al menos tres agentes para el resto del tratamiento después de suspender la bedaquilina. Si solo se usan uno o dos agentes del Grupo A, se deben incluir ambos agentes del Grupo B. Si el régimen no puede componerse únicamente con agentes de los Grupos A y B, se añaden agentes del Grupo C para completarlo (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones

del efecto). Las recomendaciones sobre las opciones en relación a linezolid establecen su inclusión en regímenes prolongados

La última actualización de la guía para el tratamiento de TB resistente a medicamentos corresponde al 2020, es un consolidado las recomendaciones emitidas en las guías a partir del 2011. Se actualizó una recomendación sobre regímenes cortos para tratar la TB-RR/MDR, entre ellas tenemos: El régimen corto recomendado condicionalmente en esta actualización comprende:

6 Bdq con 4–6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

El nuevo régimen corto se recomienda como un paquete estandarizado. No se recomienda la inclusión de linezolid en el régimen corto.

V. TECNOLOGÍA A EVALUAR

DELAMANID EN UN REGIMEN PARA PARA PACIENTES TB-RR/TB-MDR

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Delamanid (OPC-67683), es un agente nuevo, derivado de la clase de compuestos nitro-dihidro-imidazooxazol pertenece al Grupo farmacoterapéutico: Antimicobacterianos, antibióticos, código ATC: J04AK06.

Fue aprobado condicionalmente en el 2014 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en un régimen de combinación apropiado para la tuberculosis pulmonar multirresistente en adultos cuando no se puede crear un régimen de tratamiento eficaz debido a la resistencia o la tolerabilidad.

La autorización de comercialización condicional se emitió en base al interés de salud pública porque delaminid responde a una necesidad médica no satisfecha y el beneficio de la disponibilidad inmediata supera el riesgo de datos menos completos de lo que normalmente se requiere. Además, este medicamento fue designado medicamento huérfano, es decir para una condición rara, potencialmente mortal o crónicamente debilitante.

Aunque el estudio pivotal fue de corta duración y los estudios de seguimiento presentaron deficiencias, la EMA consideró que es probable que los efectos mostrados después de los 2 meses iniciales de tratamiento se mantengan durante todo el tratamiento. Así mismo señaló que un estudio clínico en curso proporcionará confirmación sobre la eficacia a largo plazo. Además, el perfil de seguridad se consideró manejable y se introdujeron varias medidas para minimizar los riesgos, incluido un estudio para confirmar la seguridad a largo plazo. También se destacó la necesidad médica de nuevos agentes para tratar la tuberculosis multirresistente.

La «autorización condicional», significa que, la compañía debe proporcionar cada año mayor evidencia y la EMA revisará cualquier información nueva que esté disponible para una actualización según sea necesario.

Delamanid aún no cuenta con la autorización de comercialización de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con TB-MDR.

b. MECANISMO DE ACCIÓN²⁶

Delamanid interviene la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular micobacteriana, el ácido metoximicólico y cetomicólico. Los metabolitos identificados de delamanid no muestran ninguna actividad antimicobacteriana.

²⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Delamanid 50 mg tabletas.

RESISTENCIA

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 ninguno de los medicamentos antituberculosos que se utilizan en la actualidad.

Puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad

En los ensayos clínicos, la resistencia a delamanid se ha definido como cualquier multiplicación en presencia de una concentración de delamanid de 0,2 µg/ml, que sea mayor de 1 % que en cultivos de control sin medicamentos en un medio Middlebrook 7H11.

DOSIS

Adultos

La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día durante 24 semanas.

Adolescentes y niños

≥ 10 a < 20 kg: la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día durante 24 semanas

20 a < 30 kg: la dosis recomendada es de 50 mg por la mañana y 25 mg por la noche durante 24 semanas

≥ 30 a < 50 kg: la dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día durante 24 semanas

≥ 50 kg: la dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día durante 24 semanas

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

No hay datos disponibles en ancianos.

VI. TRATAMIENTO CON REGIMENES CONTENIENDO DELAMANID

RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC

Las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice²⁷

Recomienda a delamanid como una alternativa si el régimen no se puede armar con cinco medicamentos orales efectivos, en lugar de los agentes inyectables amikacina Estreptomicina.

Los otros agentes además de delamanid que se pueden usar en lugar de los inyectables incluyen:

Pirazinamida

Etambutol

Uptodate²⁸

Delamanid se puede utilizar en regímenes de tratamiento de la TB en adultos con MDR-TB pulmonar cuando un régimen eficaz y bien tolerado no se puede componer con

²⁷ BMJ Best Practice. Pulmonary tuberculosis. Last updated: Nov, 2022

²⁸ Drew R, T Sterling T. Medicamentos antituberculosos: una visión general. UptoDate. Noviembre de 2022.

fármacos convencionales de segunda línea. Los pacientes para quienes delamanid puede ser particularmente útil incluyen aquellos con mayor riesgo de resultados deficientes (como intolerancia o contraindicación a medicamentos, enfermedad extensa o avanzada, resistencia a fluoroquinolonas y / o aminoglucósidos / capreomicina).

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Sociedad Americana Torácica (ATS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA)

En relación a la inclusión de delamanid en el régimen de tratamiento de pacientes TB-MDR, el panel de la guía no pudo hacer una recomendación clínica a favor o en contra debido a la ausencia de datos en el metaanálisis de datos individualizados (IPDMA) emparejado con PS (2018), un estudio liderado por la OMS que sirvió de base para recomendar sobre las mejores alternativas para tratar la TB MDR.

El panel de la guía recomienda la realización de investigación en ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes que evalúen la eficacia, seguridad y tolerabilidad de delamanid en combinación con otros agentes orales.

Hasta que haya datos adicionales disponibles, el panel de la guía está de acuerdo con la recomendación condicional de las recomendaciones consolidadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos de 2019 que establece que delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR mayores de 3 años en regímenes prolongados.

La recomendación de la OMS sobre el uso de delamanid en tratamiento de la TB-MDR se mantiene desde el 2014 emitida en una guía de política provisional en base a los datos de ensayos clínicos de fase 2b. La guía estableció que "delamanid puede agregarse a un régimen de TB-MDR en pacientes adultos con TB pulmonar bajo las siguientes condiciones: a) selección cuidadosa de los pacientes que probablemente se beneficiarán; b) consentimiento informado del paciente; c) cumplimiento de las recomendaciones de la OMS en el diseño de un régimen más prolongado para la TB-MDR; c) estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento clínico; d) vigilancia y gestión activas de la seguridad de los medicamentos contra la TB (aDSM)".

Posteriormente la OMS emitió una declaración de posición actualizada sobre el uso de delamanid para la TB-MDR en 2018 sobre la base de los resultados finales del ensayo controlado aleatorio de fase 3 (ensayo clínico 213).

En el siguiente cuadro se resumen las recomendaciones sobre medicamentos para usar en un régimen de tratamiento para pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, incluida la fuerza de la recomendación, la certeza en la evidencia y los efectos relativos sobre la muerte y el éxito del tratamiento. El éxito se define como la curación al final del tratamiento o la finalización del tratamiento.

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Bedaquiline	Strong		Very Low	aOR 0.4 (0.3 to 0.5)	aOR 2.0 (1.4 to 2.9)
Fluoroquinolones: Moxifloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)	aOR 3.8 (2.8 to 5.2)
Fluoroquinolones: Levofloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.7)	aOR 4.2 (3.3 to 5.4)
Linezolid	Conditional		Very Low	aOR 0.3 (0.2 to 0.3)	aOR 3.4 (2.6 to 4.5)
Clofazimine	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.0)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Cycloserine	Conditional		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.6)	aOR 1.5 (1.4 to 1.7)
Injectables: Amikacin	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.8 to 1.2)	aOR 2.0 (1.5 to 2.6)
Injectables: Streptomycin	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Ethambutol	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.9 to 1.2)	aOR 0.9 (0.7 to 1.1)
Pyrazinamide	Conditional		Very Low	aOR 0.7 (0.6 to 0.8)	aOR 0.7 (0.5 to 0.9)
Injectables: Carbapenems w/ clavulanic acid	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.5 to 1.7)	aOR 4.0 (1.7 to 9.1)
Delamanid	Concur with WHO conditional recommendation				
Ethionamide Prothionamide		Conditional	Very Low	aOR 0.9 (0.8 to 1.0)	aOR 0.8 (0.7 to 0.9)
Injectables: Kanamycin		Conditional	Very Low	aOR 1.1 (0.9 to 1.2)	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)
p-Aminosalicylic Acid		Conditional	Very Low	aOR 1.2 (1.1 to 1.4)	aOR 0.8 (0.7 to 1.0)
Injectables: Capreomycin		Conditional	Very Low	aOR 1.4 (1.1 to 1.7)	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)
Macrólidos: Azithromycin Clarithromycin		Strong	Very Low	aOR 1.6 (1.2 to 2.0)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)
Amoxicillin-clavulanate		Strong	Very Low	aOR 1.7 (1.3 to 2.1)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)

aOR = ajustada razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza; OMS = Organización Mundial de la Salud

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

En esta guía se establece que el tratamiento de la tuberculosis con resistencia a rifampicina (mono- o polirresistencia), con sensibilidad a isoniacida (H) actualmente se mantiene que los casos de resistencia aislada a Rifampicina (R) son poco frecuentes en la práctica clínica, por tal motivo este tipo de pacientes deben ser tratados como pacientes con TB-MDR por ser la rifampicina la que condiciona el pronóstico de los pacientes con TB-MDR, añadiendo al esquema isoniacida (H), si se confirma su sensibilidad (recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja calidad de evidencia).

Actualmente la evidencia acumulada está ocasionando, cambios casi continuos en el tratamiento de la TB-RR/TB- MDR, un metaanálisis que realizó la OMS para obtener el valor de cada uno de los fármacos en los diferentes esquemas de TB-RR/MDR concluyó que Lzd, carbapenémicos, Lfx/Mfx, Bdq y Cfz eran los fármacos más eficaces, y que el resto de medicamentos apenas aportaban nada al posible éxito del tratamiento de TB-RR/MDR.

En relación a delamanid esta guía lo considera en el grupo 4 que correspondería al grupo C de la OMS con la siguiente secuencia en la introducción de los medicamentos en los esquemas:

- Meropenem, o imipenem/cilastatina.
- Delamanid. En ocasiones se puede preferir utilizar este fármaco antes que los carbapenémicos por la posibilidad de utilizarlo por vía oral.

Organización Mundial de la salud OMS (2020)

En la guía actualizada al 2020 establece que delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años o más en regímenes más prolongados. (Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones de efecto).

Esta recomendación es en base a los resultados del estudio IPDM (2018) en el que se evaluó la eficacia de los diferentes fármacos para en el tratamiento de pacientes con TB-MDR. Además de estos datos, el GDG también evaluó los resultados no publicados del ensayo de fase III (ensayo clínico 213) y los datos de seguridad y exposición farmacológica de los estudios pediátricos no publicados: Fase I 242-12-245, Fase I 242-12-232, Fase II 242-07-204 y Fase II 242-12-233.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS Y METAANALISIS

Ahmad N and et al, (2017) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales de pacientes tratados por tuberculosis multirresistente (IPDMA) para estimar la asociación de los resultados del tratamiento con el uso de medicamentos antituberculosos específicos, así como el número óptimo y la duración del tratamiento con esos medicamentos.

Entre los medicamentos que se evaluaron se incluyó a Delamanid, sin embargo, debido al pequeño número de pacientes que recibieron este medicamento no fue considerado en el metaanálisis.

En la siguiente tabla se muestra los medicamentos antituberculosos incluidos en la revisión sistemática con el número de pacientes que los utilizaron, dentro de los cuales se encuentra delamanid (n= 29 pacientes).

Drugs used in treatment (% of all patients)	N	%
Rifabutin (Rfb)	261	2.2 %
Pyrazinamide (PZA)	9669	80.4 %
Ethambutol (EMB)	6072	50.5 %
Fluoroquinolone Used		
Ciprofloxacin (Cfx)	571	4.8 %
Ofloxacin (Ofx)	4413	36.7 %
Levofloxacin (Lfx)	4400	36.6 %
Moxifloxacin (Mfx)	2756	22.9 %
Gatifloxacin (Gfx)	20	0.2 %
Any Later Gen FQN	6779	56.4 %
Any Fluoroquinolone (FQN)	11,296	93.9 %
Injectables used		
Streptomycin (Sm)	2081	17.3 %
Amikacin (Am)	2619	21.8 %
Kanamycin (Km)	4990	41.5 %
Capreomycin (Cm)	2926	24.3 %
Any Second Line Injectable	9863	82.0 %
Group 4 drugs used	N	%
Ethionamide (Eto)	4386	36.5 %
Prothionamide (Pto)	4711	39.2 %
Para-Amino-Salicylic Acid (PAS)	5239	43.6 %
Cycloserine (Cs)	7131	59.3 %
Terizidone (Trd)	2567	21.3 %
Group 5 and new drugs used:		
Linezolid (Lzd)	1011	8.4 %
Clofazimine (Cfz)	824	6.9 %
Amoxicillin-Clavulanate (AMX – CLV)	1574	13.1 %
Macrolides	1075	8.9 %
Thioacetazone (Thz)	96	0.8 %
Bedaquiline (BDQ)	641	5.3 %
Carbapenem (& clavulanate)	192	1.6 %
Delamanid	29	0.2 %

Por tal motivo delamanid fue ubicado en el grupo C de la Guía OMS del 2018 con las siguientes consideraciones

- La posición de delmanid se volverá a evaluar una vez que se hayan revisado los datos de pacientes individuales del ensayo clínico 213, estos datos no estaban

disponibles para la evaluación de evidencia. La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de delamanid más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión, el uso prolongado en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".

- La evidencia sobre el uso simultáneo de bedaquelina y delamanid fue insuficiente para la revisión

Nasiri M and et al, (2022), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo evaluar la efectividad (conversión bacteriológica y resultados del tratamiento) y la seguridad de los regímenes que contienen delamanid para el manejo de pacientes con TB-RR/MDR. Los resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

Como resultado de la búsqueda de información científica se obtuvieron 25 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 22 fueron observacionales y 3 experimentales (Estudios Aleatorizados Controlados [RCT]). En la siguiente tabla se muestran los estudios incluidos.

Observational and experimental studies included in the meta-analysis (DLM-containing regimens group)													
Author	Year	Country	Type of study	Meanage	HIVN (%)	Pre-treated for TB	TB disease	No. of patients receiving DLM	Other drugs included in regimen	Length of treatment (months)	Outcomes		
											Treatment successN (%)	FailureN (%)	DeathN (%)
Auchynka et al., 2021	2021	Belarus	RC	NR	NR	NR	MDR/Pre-XDR/XDR	105	FLQs;LZD; CFZ;CYC; IMP;PZA; AMGs	6	94(89.5%)	NR	NR
Chang et al., 2018	2018	Hong Kong	PC	48	0	6	Pre-XDR/XDR	11	FLQ;LZD	11.5	9(81.8%)	1(9%)	0
Dooley et al., 2021	2021	South Africa & Peru	RCT	32	11(39)	6	RR	24	CFZ;FLQs	6	22(91.6%)	2(8.3%)	0
Gler et al., 2012	2012	9 countries	RCT	36	NR	141	MDR	141	FLQs;AMGs;PZA; CYC;ETM;ETH	2	64(45.3%)	NR	NR
Häcker et al., 2020	2020	Germany	RC	30	1	NR	MDR/Pre-XDR/XDR	25	LZD;FLQs;TRD;CFZ	18.3	18(72%)	1(4%)	1(4%)
Hafkin et al., 2017	2017	USA	PC	32	12(15)	64	MDR Pre-XDR XDR	8 26 44	LZD;FLQs;CFZ;AMGs	6	53(67.9%)	11(14.1%)	8(10.2%)
Hewison et al., 2017	2017	7 countries ¹	RC	29.5	8(15)	49	MDR Pre-XDR XDR	10 14 27	FLQs;CFZ;LZD	6	39(76.4%)	4(7.8%)	7(13.7%)
Kuksa et al., 2017	2017	Latvia	RC	41.5	1(5.3)	13	MDR Pre-XDR XDR	2 8 9	TRD;LZD;PZA;FLQs	7.8	16(84.2%)	0	0
Madzgharashvili et al., 2021	2021	USA	RC	15.1	0	0	MDR/Pre-XDR/XDR	8	PZA;ETM;FLQs;CYC	19.6	7(87.5%)	0	0
Mohr-Holland et al., 2020	2020	South Africa	RC	NR	78(78.8)	58	RR Pre-XDR	64 35	PZA;FLQs;TRD; ETM;hINH;LZD	6.3	57(57.5%)	6(6%)	14(14.1%)
Mok et al., 2019	2019	South Korea	RC	47	0	27	MDR Pre-XDR XDR	14 27 8	FLQs;AMGs;LZD;CFZ	24	40(81.6%)	3(6.1%)	3(6.1%)
von Groote-Bidingmaier et al., 2019	2019	7 countries ²	RCT	32	12(5.3)	NR	MDR Pre-XDR XDR	177 39 10	Optimized background regimen (NR)	6	173(76.5%)	NR	18(7.9%)
Solodovnikova et al., 2021	2021	Belarus	RC	NR	NR	NR	RR/MDR/XDR	19	LZD;CFZ;CYC;FLQs	6	19(100%)	0	0
Kim et al., 2018	2018	South Korea	RC	48	NR	10	MDR/Pre-XDR/XDR	8	WHO-recommended regimen	5.6	8(100%)	NR	0
Kang et al., 2020	2020	South Korea	RC	47.8	1(0.9)	55	MDR Pre-XDR XDR	50 49 9	AMG;FLQs;LZD;CYC	6	95(87.9%)	1(0.9%)	8(7.4%)
Das et al., 2020	2020	India	RC	15.5	0	NR	Pre-XDR /XDR	11	LZD;CFZ	22	10(90.9%)	NR	NR

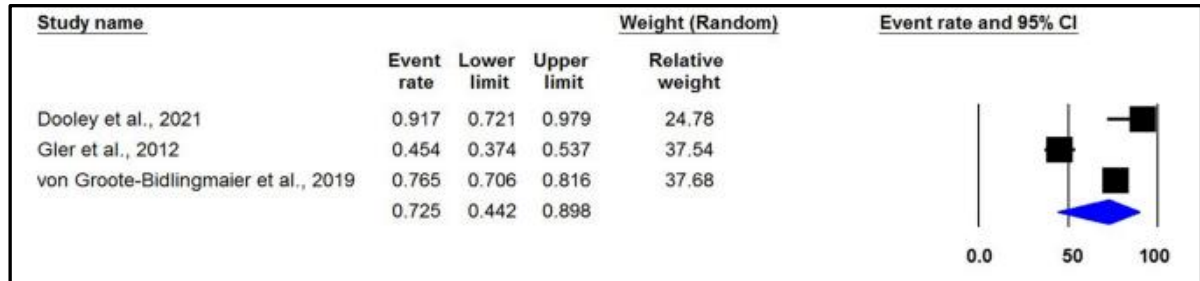
PC: prospective cohort; RC: retrospective cohort; RCT: randomized clinical trial; BDQ: bedaquiline; DLM: delamanid; FLQs: fluoroquinolones; LZD: linezolid; CFZ: clofazimine; CYC: cycloserine; AMGs: aminoglycosides; MEM/CLV: meropenem-clavulanate; TRD: terizidone; IMP: imipenem; ETH: ethionamide; hINH: high-dose isoniazid; ETM: ethambutol; PZA: pyrazinamide; PMD: pretomanid; MDR: multidrug-resistant; XDR: extensively drug-resistant; RR: rifampin-resistant; and NR: not reported. ¹: the Philippines, Peru, Latvia, Estonia, China, Japan, Korea, Egypt, the United States; ²: Armenia, Belarus, Georgia, India, Russia, South Africa, Swaziland; ³: Estonia, Latvia, Lithuania, Moldova, Peru, the Philippines, and South Africa

De los tres estudios RTC, dos de ellos incluyeron pacientes con TB-MDR de los cuales uno fue realizado por Gler and et al (2012) con 141 pacientes y el segundo realizado por von Groote Bidingmaier and et al (2019) con 177 pacientes. El tercer estudio fue realizado por Dooley and et al (2021) que incluye 24 pacientes con TB-RR.

Los estudios observacionales incluían pacientes con TB-MDR, TB-XDR, Pre-XDR, TB-RR, con poblaciones pequeñas de TB-MDR, por tal motivo no se han considerado los resultados en base a estos estudios en la presente ETS - revisión rápida.

Tratamiento exitoso

La tasa de éxito del tratamiento de TB-RR/MDR con los regímenes que contienen delamanid en base a los datos combinados de los tres RCT mediante metaanálisis fue del 72,5% (IC del 95%: 44,2-89,8, I²: 95%). Este resultado se muestra en la siguiente tabla



Tasa de éxito del tratamiento en estudios experimentales. (Grupo de regímenes que contienen delamanid).

Si bien el resultado de la prueba de Begg no mostró evidencia de sesgo de publicación ($P > 0.05$), el metaanálisis muestra elevada inconsistencia entre los estudios ya que los tres estudios incluidos muestran variabilidad en los resultados que se puede observar en gráficamente en el forest plot, del metaanálisis así como en el valor obtenido para I² (95%) que superar el valor del 60% que corresponde a alta inconsistencia.

Además, se han combinado los resultados de estudios que incluían pacientes con diferente estado de resistencia TB-MDR y pacientes con TB-RR.

Estos riesgos de sesgos que se observan, afectan la confianza en los resultados sobre el éxito del tratamiento con delamanid de este metaanálisis.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en la revisión de la evidencia para la autorización condicional de uso de delamanid en pacientes con TB-MDR (2014) realizó el siguiente reporte sobre los principales estudios

- El estudio pivotal de Fase 2 denominado 242-07-204, que comparó delamanid 100 mg o 200 mg dos veces al día (BID) con solo placebo durante 8 semanas.
- El mismo estudio presentó una fase abierta de seguimiento designada como estudio 242-07-208 a partir del cual se proporcionaron datos más completos. La participación fue voluntaria.
- Otro estudio de seguimiento es el 242-10-116 que se realizó para capturar el resultado a largo plazo a los 24 meses. La participación fue voluntaria e independiente en la participación en el estudio 242-07-208 o de haber documentado TB-MDR al inicio del estudio.
- El estudio 242-08-210 se realizó en 30 sujetos con TB-MDR refractaria al régimen base optimizado (OBR) después de 9 meses.
- Hasta esa fecha de la revisión había un estudio de fase 3 en curso el 242-09-213, que se esperaba informara inicialmente la conversión del cultivo de esputo (SCC) a los 6 meses en 2014.

Las conclusiones de la EMA sobre la eficacia clínica de esta revisión fueron las siguientes Existen varias preocupaciones relacionadas con el diseño y la realización del estudio 204 que plantean serias dudas con respecto a la solidez de los datos para demostrar el beneficio del tratamiento con delamanid en cualquiera de las dosis frente al placebo y para respaldar el régimen de dosis de delamanid propuesto por el solicitante, en particular:

- La duración de la comparación entre delamanid y placebo es demasiado corta para poder discernir el beneficio de agregar delamanid a 100 mg o 200 mg dos veces al

día a un régimen de base optimizado durante 6 meses. El estudio 242-07-208 no puede reparar esta deficiencia importante ya que no permite una evaluación de las tasas de SCC frente a placebo durante la duración de uso de delamanid propuesta por el solicitante (6 meses). Además, los datos obtenidos tanto en el estudio 208 como en el estudio 116 no permiten una evaluación sólida de SCC sostenido y deben verse con mucha cautela, ya que los pacientes se autoseleccionaron para ingresar al estudio 208 y seguir en el ensayo 116.

- Hay datos inadecuados para identificar la dosis de delamanid que se debe usar. Los datos obtenidos en los ensayos clínicos 208 y 116 no pueden proporcionar una conclusión fiable con respecto al régimen de dosis más adecuado como las dosis utilizadas en el estudio 208 que fueron seleccionadas y no aleatorias. También es motivo de preocupación que la magnitud del beneficio de delamanid 100 mg dos veces al día frente a placebo en función de las tasas SCC determinadas por MGIT en la semana 8 se vio impulsada sustancialmente por el resultado de esta dosis en un único sitio de estudio que inscribió a 150/481 pacientes donde ningún paciente tenía TB-XDR.

Existe una necesidad crítica de corroborar la eficacia de delamanid en un régimen de dosis final propuesto con una comparación adecuada frente a placebo durante 6 meses.

La EMA otorgó la autorización de comercialización condicional, en base a las alegaciones que el fabricante presentó que incluyen las siguientes:

Delamanid califica dentro de la categoría de "medicamentos designados como medicamentos huérfanos de conformidad con el artículo 3 del Reglamento (CE) nº 141/2000

Delamanid también se incluye en el artículo 2(1) de EC No 507/2006 "medicamentos destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico médico de enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales"

El CHMP consideró que se cumplían los criterios de elegibilidad para una comercialización condicional establecidos en el artículo 2 del Reglamento (CE) nº 507/2006.

Actualmente en la ficha técnica de aprobación del producto, describen como evidencia para la autorización de comercialización provisional para Delamanid para el uso en el tratamiento de pacientes con TB-MDR, dos ensayos que corresponden al estudio 204 y 213. No se ha incluido nueva evidencia.

Ensayo Clínico 204

Es un estudio de fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de dosis múltiples de delamanid (OPC-67683) en pacientes con tuberculosis multidrogaresistente con cultivo de esputo pulmonar positivo. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes tratamientos en una proporción de 1:1:1: Delamanid 100 mg 2v/d + Régimen de Base Optimizado (OBR) o Delamanid 200 mg 2v/d + OBR o Placebo + OBR. La asignación del tratamiento se estratificó según la extensión de la TB pulmonar (es decir, cavitaciones visibles en la radiografía de tórax). El investigador principal del centro de estudio seleccionó el OBR para cada sujeto, quien podía cambiar según fuera necesario en función de la tolerabilidad o los resultados de las pruebas de sensibilidad (DST) en cualquier momento durante el estudio. El OBR se seleccionaría de acuerdo con las guías de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente a los medicamentos. Si el organismo de un sujeto era resistente a una mayor cantidad de medicamentos antituberculosos de segunda línea o si el sujeto tenía problemas para tolerar algunos de los medicamentos de segunda línea, el OBR podría consistir en < 4 medicamentos. No se permitió el uso de moxifloxacino en ningún OBR en este estudio debido a los efectos

del QTc. Después de completar los 56 días de delamanid + OBR, todos los sujetos debían continuar el tratamiento con OBR solo. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción del subconjunto de sujetos por Intención a Tratar Modificado (cultivo de esputo positivo para MDR-TB al inicio) que lograron SCC utilizando el sistema MGIT en el día 57. El tiempo hasta SCC se basó en la recolección de la primera muestra de esputo con cultivo MGIT negativo para crecimiento de micobacterium tuberculosis (MTB) que fue seguida por al menos una muestra de esputo adicional sin crecimiento de MTB en MGIT al menos 27 días después de la primera muestra negativa y no seguida de ninguna muestra de esputo con crecimiento MGIT de MTB en cualquier punto durante el resto del período de estudio de 84 días. Los criterios de valoración de eficacia secundarios incluyeron análisis de SCC basados en medios de cultivo sólidos y otras medidas de efecto antimicobacteriano. El análisis de los resultados se realizó por Intención a tratar Modificado (ITTM). Los Resultados fueron los siguientes

Población de estudio

El 83.6% (402/481) de los participantes calificaron como población para el análisis de los resultados por ITTM, definida como pacientes que tenían un cultivo de esputo positivo para TB-MDR al inicio utilizando el sistema MGIT. El conjunto de datos basado en el sistema MGIT incluyó solo el 69,9% (336/481) de los participantes, siendo excluidos 145. Entre los 145 pacientes que se excluyeron, 79 fue debido a su estado de cultivo inicial, mientras que el resto (66) se excluyó debido a desviaciones importantes del protocolo. Se analizó la eficacia en el 72.1% (347/481) de los pacientes de la población ITTM utilizando medios de cultivo sólidos. En el conjunto de datos basado en medios de cultivo sólidos incluyó el 60,7% (292/481) de los participantes.

Estimación de la eficacia

Las tasas de SCC por MGIT hasta el día 57 fueron estadísticamente significativas más altas en los dos grupos tratados con delamanid en comparación a los tratados con placebo (100 mg dos veces al día 45,4% [64/141]; 200 mg dos veces al día 41,9 % [57/136] frente a placebo 29.6% [37/125] con un p= 0,0083 y 0,0393, respectivamente)). Para los sujetos con cavitación, las proporciones que lograron SCC también fueron significativamente mayores desde el punto de vista estadístico para delamanid frente a placebo.

Para los sujetos sin cavitación, las diferencias no fueron significativas para el grupo de delamanid versus placebo o en general para delamanid versus placebo.

Cavitation at Baseline	Delamanid		Placebo + OBR (N = 125) n (%)	Treatment Comparison ^a	Risk Ratio Mean (95% CI)	P-value ^b	Dose Response ^c P-value
	100 mg BID + OBR (N = 141) n (%)	200 mg BID + OBR (N = 136) n (%)					
Absent	n = 41 18 (43.9)	n = 41 15 (36.6)	n = 38 12 (31.6)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1.390 (0.777, 2.488)	0.2625	0.6629
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1.159 (0.625, 2.148)	0.6414	
Present	n = 100 46 (46.0)	n = 95 42 (44.2)	n = 87 25 (28.7)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1.601 (1.080, 2.372)	0.0155	0.0368
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1.539 (1.031, 2.297)	0.0311	
Total	N = 141 64 (45.4)	N = 136 57 (41.9)	N = 125 37 (29.6)	Delamanid 100 mg BID vs PLC	1.534 (1.107, 2.124)	0.0083	0.0468
				Delamanid 200 mg BID vs PLC	1.416 (1.012, 1.980)	0.0393	

BID = twice daily; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MGIT = Mycobacterial Growth Indicator Tube system; OBR = optimized background treatment regimen; PLC = placebo.

^aCMH test stratified by randomization strata (cavitation). Treatment comparison groups include OBR for all groups.

^bP-values based on the comparison of proportions between groups.

^cCochran-Armitage test performed for dose response with the treatment group ordered as placebo + OBR, delamanid 100 mg BID + OBR, and delamanid 200 mg BID + OBR.

En la ficha técnica del producto también se reporta que se ha observado resistencia a delamanid (definida como CIM \geq 0,2 μ g/ml) al inicio del estudio en 2 de los 316 pacientes en el Ensayo 204 y en 2 de los 511 pacientes en el Ensayo 213 (4 de 827 pacientes [0,48 %]). La resistencia a delamanid surgió en 4 de los 341 pacientes (1,2 %) aleatorizados para recibir delamanid durante 6 meses en el Ensayo 213. Esos cuatro pacientes solo recibieron otros dos medicamentos además de delamanid.

Evidencia en la población pediátrica.

Los ensayos 242-12-232 (farmacocinética de 10 días) seguido del ensayo 233 (farmacocinética, eficacia y seguridad), evaluaron la farmacocinética, seguridad y eficacia de delamanid en combinación con un tratamiento de base, siendo ambos ensayos de un solo grupo, abiertos, en los que se incluyó a 37 pacientes que tenían una mediana de edad de 4,55 años (intervalo de 0,78 a 17,60 años), asiáticos el 67.6% (25) y el 51.4% (19) eran mujeres. Los pacientes presentaban una infección confirmada o probable de TB-MDR y debían completar 26 semanas de tratamiento con delamanid más OBR seguido por OBR en monoterapia de acuerdo con la recomendación de la OMS. Los pacientes pediátricos fueron inscritos en cuatro grupos:

GRUPO	EDAD (años)	PESO (Kg) media	DOSIS	Nº Pacientes
1	12-17	38.4	100 mg 2v/d (T. recubiertas)	7
2	6-11	25.1	50 mg 2v/d (T. recubiertas)	6
3	3-5	14.8	25 mg 2v/d (T. dispersables)	12
4	0-2	10.3	10 mg 2v/d + 5mg (según peso) (T. dispersables)	12

Los pacientes de los grupos 1 y 2 recibieron comprimidos recubiertos con película. La dosis de delamanid en el grupo 1 fue de 100 mg dos veces al día y de 50 mg dos veces al día en el grupo 2. Las dosis administradas fueron superiores a la dosis recomendada actualmente en función del peso en la población pediátrica.

Los pacientes de los grupos 3 y 4 recibieron comprimidos dispersables. Esta formulación pediátrica no es bioequivalente a los comprimidos recubiertos con película. A los pacientes del grupo 3 se les administraron 25 mg dos veces al día y a los del grupo 4 se les administraron dosis de entre 10 mg dos veces al día y 5 mg una vez al día en función del peso. Las dosis administradas en el grupo 4 eran inferiores a la dosis recomendada actualmente en función del peso en la población pediátrica.

Se realizó un análisis farmacocinético (FC) poblacional sobre los datos de los 2 ensayos pediátricos para determinar las dosis en sujetos pediátricos que proporcionarían exposiciones a delamanid similares a las observadas en sujetos adultos con TB-MR. Los datos en niños con un peso corporal inferior a 10 kg fueron demasiado limitados para determinar las dosis para esa población de pacientes.

La EMA indica que este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La EMA revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Groote-Bidlingmaier and et al (2019)²⁹ realizaron el reporte de los resultados del ensayo clínico 213 en el que se evaluó a pacientes con tuberculosis pulmonar

²⁹ Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019



multidrogoresistente que fueron tratados durante 6 meses con delamanid o placebo, ambos en combinación con un régimen de base optimizado individualizado. El objetivo de este reporte fue determinar si delamanid mejora el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo (SCC) sobre los 6 meses y caracterizar aún más el perfil de seguridad de delamanid. Este ensayo clínico 213 fue un estudio de fase 3, de superioridad, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, doble ciego, multicéntrico (17 centros en siete países: Estonia, Letonia, Lituania, Moldavia, Perú, Filipinas, Sudáfrica, y se incluyó un sub estudio de pacientes con VIH y TB-MDR en los centros de Sudáfrica). La asignación de los pacientes a un régimen de base optimizado más delamanid (grupo delamanid) o placebo más régimen de base optimizado (grupo placebo) se realizó aleatoriamente y de forma centralizada (2:1). Los pacientes recibieron 100 mg de delamanid o placebo dos veces al día durante 2 meses seguidos de 200 mg de delamanid o placebo al día durante 4 meses. Los regímenes de base optimizados e individualizados fueron elegidos por investigadores de los centros de acuerdo con las guías de la OMS, guías nacionales, historial de tratamiento del paciente y los resultados de las pruebas basales de susceptibilidad a los medicamentos, sin restricciones en la selección de la terapia o cambios en el régimen durante el curso del tratamiento. Para potenciar el estudio hacia la detección de eventos adversos los pacientes fueron estratificados por categoría de riesgo para SCC tardío, donde el alto riesgo se definió como coinfección con VIH o cavitación bilateral en la radiografía de tórax. Dentro de cada estrato, las asignaciones de tratamiento se rigieron por un programa de asignación al azar fijo para asignar a los pacientes a los dos grupos de tratamiento y la asignación al azar se centralizó en los sitios del estudio. La proporción de asignación al azar se mantuvo para el ensayo como un todo, pero no necesariamente dentro de cada lugar del ensayo. Para determinar el tamaño de la muestra, se realizaron una serie de simulaciones para detectar una diferencia entre las curvas de distribución de las tasas de SCC. Se asumió para placebo más régimen de base optimizado una tasa del 26 % en el mes 2 y 60 % en el mes 6 y para delamanid más régimen de base optimizado una tasa de 52 % en el mes 2 y 80% al mes 6 dentro de un estrato de no riesgo. Dentro de un estrato de alto riesgo, estos valores fueron 23% (mes 2) y 55% (mes 6) para placebo más régimen de base optimizado y 46% (mes 2) y 65% (mes 6) para delamanid más régimen de base optimizado. Estos cálculos mostraron que un tamaño de muestra de 200 pacientes que reciben delamanid más un régimen de base optimizado y 100 pacientes que reciben placebo más un régimen de base optimizado proporcionarían al menos un 95 % de potencia al estudio. La medida principal de resultados fue el tiempo para SCC durante 6 meses y la diferencia en las distribuciones del tiempo hasta la SCC en los dos grupos de tratamiento. Estos resultados se analizaron por Intención de Tratar Modificado (ITTM). Los resultados de eficacia secundarios fueron: a) Pacientes con SCC a los 2 y 6 meses, determinados por el sistema MGIT y cultivo sólido, b) Tiempo hasta SCC durante 6 meses, determinado por cultivo sólido, c) SCC sostenido entre los meses 18 y 30, determinado por el sistema MGIT y cultivo sólido, d) Los resultados del tratamiento evaluados por el investigador principal al final del tratamiento con un régimen de base optimizado utilizando las definiciones publicadas por la OMS en 2008, e) Éxito o fracaso del tratamiento en el mes 30 (éxito definido como alcanzar el SCC al final de los 6 meses y mantener el SCC hasta el fin del estudio de 30 meses); d) el cambio desde el inicio en el tiempo hasta la detección de M tuberculosis utilizando el sistema MGIT; e) Pacientes que desarrollaron resistencia a delamanid. Se requería una prueba de susceptibilidad al fármaco para delamanid a los 6 meses si los cultivos de esputo seguían siendo positivos. Si los cultivos fueron negativos a los 6 meses, pero luego se volvieron positivos, se evaluó la resistencia a la delamanid en ese cultivo. Se consideró que había surgido resistencia a delamanid si el aislado inicial era susceptible y el aislado positivo a los 6 meses o en el futuro era resistente. Los resultados exploratorios de eficacia fueron

Mortalidad por todas las causas y la asociada a la TB en cada grupo y los cambios en los signos y síntomas clínicos. Los resultados post-hoc incluyeron pacientes que



desarrollaron resistencia a los fármacos antituberculosos y análisis de subgrupos seleccionados como resultado de los desequilibrios de aleatorización observados. Todos los resultados se evaluaron de forma centralizada, excepto los resultados a los 24 meses, que fueron evaluados individualmente por los investigadores del centro. La empresa fabricante de delamanid patrocinó el estudio y fue responsable del diseño, de la recopilación, análisis e interpretación de datos, así como de la redacción del informe y la decisión de enviarlo para su publicación. Al autor de estudio se le permitió el pleno acceso a todos los datos y asumió la responsabilidad final de la decisión de enviar para la publicación. Los resultados fueron los siguientes:

Población de estudio

Entre el 2 de septiembre de 2011 y el 27 de noviembre de 2013, 511 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignados al azar para recibir delamanid (n=341) o placebo (n=170), sin embargo, en el análisis por intención de tratar modificado, se incluyeron 327 pacientes.

Los pacientes excluidos para el análisis por ITTM del grupo de delamanid, representó el 33.7% (115/341) de los pacientes, al igual que el 40.6% (69 /170) de los pacientes asignados a placebo. Por tal motivo, la población por ITTM incluyó a 226 pacientes que recibieron delamanid (dos de los cuales tenían resultados desconocidos a los 30 meses) y 101 que recibieron placebo.

Las razones más comunes para la exclusión fue la no elegibilidad para la detección y los resultados finales del cultivo, lo que significó que los pacientes ya no cumplían con los criterios de inclusión.

En el subgrupo de pacientes con VIH, se incluyeron 48 pacientes, 32 de los cuales fueron asignados al azar para recibir delamanid y 16 para recibir placebo.

Tiempo hasta la conversión del cultivo (SCC)

La mediana de tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 51 días (IQR 29–98) en el grupo de delamanid versus 57 días (IQR 43–85) en el grupo placebo, alcanzando un HR = 1.17, IC 95% 0.91–1.51, p=0.2157 sin significancia estadística.

De igual manera no se observaron diferencias en la distribución del tiempo hasta el SCC en 6 meses (p=0.0562).

En el grupo de delamanid 28 pacientes y 14 en el grupo de placebo fueron censurados del análisis de eficacia principal debido a la finalización anticipada del estudio (antes del día 176 desde la dosis inicial del fármaco del estudio) o la ausencia de SCC a los 6 meses, por lo tanto 198 pacientes en el grupo de delamanid y 87 en el grupo de placebo lograron SCC a los 6 meses.

En el análisis de sensibilidad utilizando el método preespecificado de la última observación realizada (es decir, el análisis de sensibilidad preespecificado en el ensayo aleatorizado, controlado con placebo de fase 2 de delamanid), la mediana del tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 44 días (IQR 29–78) en el grupo delamanid y 57 días (37-85) en el grupo placebo (p=0.0281); el HR fue 1.24 (IC 95% 0.96–1.60, p=0.0930, sin significancia estadística)

Se censuraron 27 y 15 pacientes de este análisis, lo que dio como resultado que 199 pacientes en el grupo de delamanid y 86 en el grupo de placebo lograran SCC a los 6 meses.

Éxito o fracaso del tratamiento en el mes 30

El 99.4 % (339/341) de los participantes en el grupo de delamanid y los 170 participantes en el grupo de placebo tenían datos disponibles para el análisis del resultado final del tratamiento en el mes 30 en la población por intención de tratar.

El 99.1% (224/226) de los participantes en el grupo de delamanid y los 101 participantes en el grupo de placebo se analizaron para el resultado final del tratamiento en el mes 30 en la población por intención de tratar modificada.

Desarrollo resistencia a delamanid

En un análisis post-hoc, el desarrollo de resistencia a los medicamentos del régimen de base optimizado fue menos frecuente en el grupo de delamanid que en el grupo de placebo.

El 0.8% (4/511) pacientes desarrollaron resistencia a delamanid, los cuales fueron admitidos en el mismo centro por períodos superpuestos y, según los resultados de las pruebas de susceptibilidad al fármaco (datos no mostrados), se determinó que eran en regímenes de fondo optimizados de eficacia limitada.

Debido a la demora en la disponibilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos, no se excluyó del ensayo a 12 pacientes con tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos, de los cuales el 83% (10/12) se asignaron al azar al grupo de delamanida.

Análisis Subgrupos

El 71% (46/65) de pacientes con cavitación bilateral y el 80% (16/20) de pacientes con tuberculosis pre resistente a los medicamentos (resistencia a las quinolonas), fueron asignado al grupo delamanid

De los 20 pacientes con TB pre-resistente 12 presentaron cavitación bilateral y resistencia a las quinolonas que experimentaron una mediana de tiempo hasta el SCC considerablemente más lenta (113 días, IQR 82, no estimable) que otros pacientes.

Debido a este desequilibrio en la aleatorización, se realizaron análisis post-hoc según el estado de cavitación y resistencia a las quinolonas.

Cuando se excluyeron los pacientes con cavitación bilateral, la mediana de tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 45 días (IQR 29-78) en el grupo de delamanid y 57 días (37-84) en el grupo placebo; HR = 1.26 IC 95% 0.94–1.67, p=0.12 sin significancia estadística.

Cuando se excluyeron los pacientes con resistencia a las quinolonas, la mediana de tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 49 días. (RIC 29-78) en el grupo delamanid y 57 días (42-84) en el grupo placebo el HR = 1.26, IC 0.97–1.64, p=0.089, sin significancia estadística.

Cuando se excluyeron los pacientes con cavitación bilateral y resistencia a las quinolonas, la mediana de tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 50 días (29–85) en el grupo de delamanid y de 57 días (43–85) en el grupo de placebo; el HR fue 1.23 IC 0.95–1.59, p=0.11 sin significancia estadística.

En el análisis de sensibilidad de este subgrupo utilizando el método de la última observación realizada, la mediana de tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 43 días (29–77) en el grupo de delamanid versus 57 días (37–85) en el grupo de placebo, el HR = 1.30 IC 95% 1.01–1.68, p=0.045, con una significancia estadística muy marginal a favor de delamanid.

En el sub estudio de pacientes con VIH, la mediana de tiempo hasta el SCC durante 6 meses fue de 52 días (IQR 31–92) en el grupo de delamanid y 60 días (34–99) en el grupo de placebo, no se probó la significación debido al pequeño tamaño de la muestra.

Los dos grupos no difirieron en términos de resultados secundarios o exploratorios.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variables de resultados primarios y secundarios del estudio.

	Delamanid plus OBR	Placebo plus OBR	Risk ratio (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Days to MGIT sputum culture conversion by 6 months (MITT-MGIT)	51 (29-98)	57 (43-85)	1.17 (0.91-1.51)	0.22
Secondary and exploratory endpoints				
2-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	132/226 (58.4%)	54/101 (53.5%)	1.096 (0.889-1.352)	0.38
6-month sputum culture conversion (MITT-MGIT)	198/226 (87.6%)	87/101 (86.1%)	1.017 (0.927-1.115)	0.71
Sustained sputum culture conversion at month 18 (MITT-MGIT)	180/226 (79.6%)	83/101 (82.2%)	0.969 (0.866-1.084)	0.59
Sustained sputum culture conversion at month 30 (MITT-MGIT)	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.172)	0.90
Treatment success at month 30 (MITT-MGIT)*	173/226 (76.5%)	78/101 (77.2%)	0.991 (0.872-1.127)	0.90
30-month all-cause mortality (ITT)	18/341 (5.3%)	8/170 (4.7%)	1.122 (0.498-2.527)	0.78
30-month tuberculosis-related mortality (ITT)	9/341 (2.6%)	3/170 (1.8%)	1.496 (0.410-5.453)	0.54
Investigator-assessed favourable end-of-treatment (OBR) outcome (MITT-MGIT)	182/224 (81.3%)	85/101 (84.2%)	0.965 (0.869-1.073)	0.53
Development of resistance to delamanid (ITT)	3/341 (0.9%)	0/170

Data are median number of days (IQR) or n/N (%), unless otherwise indicated. OBR=optimised background regimen. MITT=modified intention-to-treat population. MGIT=BACTEC MGIT 960 system. ITT=intention-to-treat population. *A full list of treatment outcomes is given in the appendix.

Table 2: Primary, secondary, and exploratory endpoints

Limitaciones del estudio

El análisis crítico del estudio nos permite observar los siguientes riesgos de sesgo que afectan la validez interna y por ende la confianza en los resultados.

Sesgo de selección

No se menciona sobre el ocultamiento de la secuencia de la asignación que busca evitar el sesgo en la asignación de la intervención, evitando que el personal del ensayo y los participantes conozcan la secuencia de asignación.

Sesgo de desempeño o realización.

El régimen optimizado seleccionados no fue preestablecido fue a decisión de los investigadores de los centros donde se realizaba el estudio, sin restricciones en la selección de la terapia o cambios en el régimen durante el curso del tratamiento por lo que puede existir variabilidad en los tratamientos.

Sesgo de desgaste

Las pérdidas o exclusiones superar el 20% de lo convencionalmente establecido. Los pacientes excluidos para el análisis por ITTM del grupo de delamanid, representó el 33.7% (115/341) de los pacientes, al igual que el 40.6% (69 /170) de los pacientes asignados a placebo

Sesgo de detección

Demora en la disponibilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos.

Sesgo de reporte selectivo de resultados

En el estudio no se menciona si se demostró la superioridad de delamanid sobre placebo. El análisis de los resultados por ITTM empleado en el estudio se asemeja a un análisis por protocolo empleado en los estudios de no inferioridad. En los estudios de superioridad como es el caso de este estudio, se recomienda emplear los análisis por ITT porque se asemeja más a la práctica clínica ordinaria en la que los pacientes no se adhieren estrictamente a las intervenciones. El análisis por protocolo rompe el balance aleatorio de los grupos. Cuando se realizan ambos análisis se espera que los resultados deben ser similares. En las siguientes tablas se puede observar el análisis de los resultados por intención a tratar modificado (ITTM) e intención a tratar (ITT) ambos para los datos base, así como para el análisis de sensibilidad. En los dos casos (caso base y análisis de sensibilidad) no se demostró la superioridad de delamanid sobre placebo en SCC de acuerdo a los valores predefinidos para los 6 meses 20% superior a placebo en el estrato sin riesgo y 10 % superior en estrato de alto riesgo. En el análisis de ITTM se observa

que placebo es superior en un 9% a delamanid y en el ITT delamanid y placebo son iguales. En el análisis de sensibilidad delamanid es superior a placebo en un 3%, sin embargo, está muy por debajo del límite preestablecido de superioridad.

ITT M A LOS 6 MESES					
	población	SCC	% de conversión	Limite Superioridad	
				Estrato No riesgo	Estrato alto riesgo
Delamanid	226	198	88	80	65
Placebo	101	98	97	60	55
Total	327		Pbo. 9% superior		

ITT A LOS 6 MESES					
	población	SCC	% de conversión	Limite Superioridad	
				Estrato No riesgo	Estrato alto riesgo
Delamanid	341	198	58	80	65
Placebo	170	98	58	60	55
Total	511		DLm= Pbo		

ANALISIS DE SENSIBILIDAD

ITT M A LOS 6 MESES					
	Población	Población SSC	% de SSC	Limite Superioridad	
				Estrato No riesgo % SSC	Estrato alto riesgo % SSC
Delamanid	226	199	88	80	65
Placebo	101	86	85	60	55
Total	327		DIm 3%		

ITT A LOS 6 MESES					
	Población	Población SSC	% de SSC	Limite Superioridad	
				Estrato No riesgo % SSC	Estrato alto riesgo % SSC
Delamanid	341	199	58	80	65
Placebo	170	86	51	60	55
Total	511		DIm 3%		

Los investigadores del estudio establecieron las siguientes limitaciones:

- La alta respuesta al placebo podría haber debilitado el poder estadístico del estudio en términos de resultados intermedios y a largo plazo.
- Las definiciones de la OMS de 2008 para los resultados al final del tratamiento utilizadas en el ensayo se cambiaron en 2013 y dieron lugar a cambios considerables. El más notable es el cambio en la definición de fracaso de 2013 que incluyó "la terminación del tratamiento o la necesidad de un cambio de régimen permanente de al menos dos medicamentos antituberculosos debido a: falta de conversión al final de la fase intensiva, o reversión bacteriológica en la fase de continuación después de la conversión a negativo o evidencia de resistencia adquirida adicional a las fluoroquinolonas o a los medicamentos inyectables de segunda línea, o reacciones adversas a los medicamentos".

- En el estudio, se permitió a los investigadores construir su propio régimen de fondo optimizado sin restricción de modificaciones. Un régimen de base optimizado fijo diseñado de acuerdo con el estándar de atención en el ensayo y el uso constante durante todo el ensayo podrían haber evaluado con mayor precisión los efectos de delamanid más un régimen de fondo optimizado en comparación con los regímenes de fondo optimizado individual personalizado y sin restricciones utilizados en nuestro ensayo.
- El diseño del ensayo podría estar desactualizado ya que los reguladores han notado que es poco probable que un solo agente nuevo administrado en combinación con un régimen de base optimizado efectivo muestre superioridad dada la cantidad de agentes utilizados y la variación en los regímenes de base optimizados individuales.
- Para evaluar con precisión los resultados del tratamiento a largo plazo, podría ser necesario el uso prolongado de delamanid administrado hasta la duración total del tratamiento potenciado para un criterio de valoración de curación libre de recaídas.

Centis R and et al (2019)³⁰, de la universidad de Sesari (Italia) en un comentario publicado sobre este estudio (estudio 213) sostiene que, es notable por el tamaño de la muestra, la heterogeneidad geográfica y el diseño integral, que incluyó resultados clínicos importantes. La eficacia fue similar entre los regímenes de delamanid y placebo. Los problemas relacionados con el método (p. ej., poder estadístico subóptimo) podrían explicar los hallazgos no significativos. Los análisis de sensibilidad arrojaron un mejor perfil de eficacia de delamanid en términos de conversión del cultivo de esputo, pero se requieren más ensayos para comprender mejor su función en el tratamiento de pacientes con tuberculosis multidrogaresistente. Delamanid parece ser seguro y bien tolerado, pero los resultados de este ensayo bien realizado no respaldan su inclusión como un fármaco prioritario para su uso en los regímenes actuales. Se necesita más evidencia para comprender completamente la capacidad de delamanid (así como de otros nuevos medicamentos) para tratar la tuberculosis y potencialmente, la infección tuberculosa latente.

Revista Prescrire (2021)³¹, en relación a los resultados de este estudio, publicó lo siguiente:

Treinta meses después del inicio del tratamiento, no se observaron diferencias entre los grupos, ya sea en términos de mortalidad global (alrededor del 5%) o mortalidad relacionada con la tuberculosis (alrededor del 2 %).

Los cultivos bacterianos de esputo se volvieron negativos en una proporción similar de pacientes en los dos grupos: aproximadamente el 57% dos meses después de comenzar el tratamiento y el 87 % seis meses después de comenzar el tratamiento. El 77 % de los pacientes presentaron un cultivo de esputo negativo tanto a los 6 meses como a los 30 meses después de iniciar el tratamiento.

Según los investigadores del ensayo, la falta de diferencias entre los grupos podría explicarse en parte por la mayor eficacia del régimen de base optimizado que la prevista inicialmente. Esto puede deberse a un cambio en las recomendaciones internacionales durante el transcurso del ensayo, lo que resultó en el uso de antibióticos considerados más efectivos como parte del régimen de base optimizado.

En la práctica, es útil tener disponible un antibiótico que sea activo contra las micobacterias multirresistentes. Sin embargo, a principios de 2021, no hay un beneficio clínico demostrado por la adición de delamanid a un régimen de tratamiento optimizado con múltiples medicamentos.

³⁰ Rosella Centis R, Sotgiu G, GBattista G. Istituti Clinic Scientifici Maugeri IRCCS, Tradate 21049, Italy (RC, GBM) and Clinical Epidemiology and Medical Statistics Unit, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy (GS)

³¹ Rev Prescrire June 2021 Volume 41 N° 452 • Page 453

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la ficha técnica de aprobación de producto han incluido una advertencia con triángulo negro que indica que delamanid está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

En relación al perfil de seguridad la ficha técnica de la AEMP reporta lo siguiente:

Reacciones adversas con mayor frecuencia (incidencia > 10 %)

En pacientes tratados con delamanid además de un tratamiento de base optimizado (TBO) fueron náuseas (32,9 %), vómitos (29,9 %), cefalea (27,6 %), insomnio (27,3 %), mareo (22,4 %), acúfenos (16,5 %), hipocalcemia (16,2 %), gastritis (15,0 %), disminución del apetito (13,1 %), y astenia (11,3 %).

Prolongación del intervalo QT en el ECG

En pacientes que recibieron una dosis diaria total de 200 mg de delamanid en los ensayos de fase II y III, el aumento medio corregido por placebo en QTcF desde el inicio osciló entre 4,7 y 7,6 meses en el mes 1 y entre 5,3 y 12,1 meses a los 2 meses, respectivamente. La incidencia de un intervalo QTcF > 500 ms osciló entre un 0,6 % (1/161) y un 2,1 % (7/341) en los pacientes que recibieron una dosis diaria total de 200 mg de delamanid comparado con un intervalo de 0 % (0/160) a 1,2 % (2/170) en los pacientes que recibieron placebo además de TBO, mientras que la incidencia del cambio en QTcF desde el inicio > 60 ms osciló entre un 3,1 % (5/161) y un 10,3 % (35/341) en los pacientes que recibieron una dosis diaria total de 200 mg de delamanid comparado con 0 % (0/160) a 7,1 % (12/170) en los pacientes que recibieron placebo.

Palpitaciones

Para los pacientes que recibieron 100 mg de delamanid + TBO dos veces al día, la frecuencia fue del 8,1 % (categoría de frecuencia: frecuente) en comparación con una frecuencia del 6,3 % en los pacientes que recibieron un placebo + TBO, dos veces al día.

Groote-Bidlingmaier and et al (2019)³² en el estudio de fase 3 sobre delamanid en comparación a placebo ambos más un régimen de base optimizado, usados en el tratamiento de pacientes con TB-MDR, realizaron el siguiente reporte sobre el perfil de seguridad de delaminid.

El 98% (501/511) de los pacientes presentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento.

El 26.6% (136/511) pacientes presentaron al menos un evento adverso grave emergente del tratamiento, y la incidencia fue similar entre los grupos de tratamiento (26,1% [89/341] en el grupo de delamanid y 27.6% [47/170] en el grupo placebo).

Se informaron 7374 eventos adversos acumulados durante el ensayo (población de seguridad, n = 511), de los cuales 4841 fueron observados en el grupo de delamanid y 2533 en el grupo de placebo.

De 7374 eventos adversos, 5458 fueron eventos adversos emergentes del tratamiento (3562 en el grupo de delamanid, 1896 en el grupo de placebo).

Se informaron 3268 eventos adversos emergentes del tratamiento durante el tratamiento (es decir, que ocurrieron antes del final del tratamiento con el fármaco del estudio), de los cuales 2128 fueron observados en el grupo de delamanid y 1140 en el grupo de placebo.

³² Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019

El 2.2% (11/511) de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos, el 2.3% (8/ 341) en el grupo de delamanid y 1.8% (3/170) en el grupo de placebo.

Se consideró que el 26.2% (134/511) de los eventos adversos se debieron potencialmente al fármaco del estudio (28.2 % [96/341] en el grupo de delamanid y 22.4% [38/170] en el grupo de placebo).

Los eventos adversos graves que fueron más comunes en los pacientes tratados con delamanid que en los tratados con placebo fueron empeoramiento de la tuberculosis (3.2% [11/341] frente al 1.8% [3/170]), hipopotasemia (2.6% [9/341] frente a 1.8% [3/170]) y prolongación del intervalo QT en el ECG (1,8% [6/341] frente al 0.6% [1/170]).

Las muertes relacionadas con eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares entre los grupos (4,4% [15/341] para delamanid y 3,5% [6/170] para placebo). Las muertes notificadas con mayor frecuencia se relacionaron con la progresión de la enfermedad y se informaron como tuberculosis, insuficiencia respiratoria aguda, neumonía y hemoptisis. Ninguno de los eventos fatales se consideró relacionado con delamanid.

Intervalo QTcF

La mayor diferencia del cambio medio del intervalo QTcF desde el valor inicial entre delamanid más régimen de base optimizado frente a placebo más régimen de base optimizado fue de 5,9 ms en la semana 5. El 1.8% (9/511) de los pacientes tenían un intervalo QTcF de al menos 500 ms (2,1% [7/341] de los pacientes en el grupo de delamanid, y el 1,2% [2/170] en el grupo de placebo), y el 9.2% (47/ 511) pacientes presentaron un cambio de QTcF desde el inicio de al menos 60 ms (10,3% [35/341] de pacientes en el grupo de delamanid y 7.1% [12/170] en el grupo de placebo).

No se observaron arritmias clínicamente significativas.

No se observó potenciación clínicamente significativa en la prolongación del intervalo QTcF en el grupo de delamanid en relación con el placebo con la coadministración de moxifloxacino o en presencia de albúmina baja.

En el subanálisis de pacientes con VIH, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento fue similar entre los dos grupos (el 87,5% [28/32] de los pacientes en el grupo de delamanid y el 93,8 % [15/16] en el grupo de placebo).

Revista Prescrire (2021)³³, reporta los eventos adversos observados en el ensayo clínico 213.

En relación a la prolongación del intervalo QT, trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos se informa lo siguiente:

El ensayo 213 confirmó el perfil de efectos adversos conocidos de delamanid, incluido el dolor de cabeza (informado en el 31 % de los pacientes del grupo de delamanid frente al 23 % de los del grupo placebo), vómitos (27 % frente al 23 %), gastritis (23 % frente al 16 %), temblor (6,5 % frente al 3 %) y prolongación del intervalo QT electrocardiográfico (5,3 % frente al 2,9 %).

Los otros efectos adversos conocidos de delamanid son principalmente hipopotasemia y trastornos psiquiátricos (insomnio, ansiedad, depresión, trastornos psicóticos).

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

La Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), no ha otorgado la autorización de marketing a delamanid para su uso en pacientes con TB MDR

³³ Rev Prescrire June 2021 Volume 41 N° 452 • Page 453

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado dos presentaciones de delamanid tabletas de 50 mg y tabletas dispersables de 25 mg. Por tal motivo la aprobación de la indicación de uso como parte de un régimen de combinación adecuado para el tratamiento de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente a medicamentos (TB-MDR) incluye población adulta, adolescente, niños y bebés de al menos 10 kg de peso. En pacientes pediátricos con un peso corporal de entre ≥ 10 y < 20 kg: la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día durante 24 semanas.

El comité de expertos de OMS para LME (2019) establece que las formulaciones para adultos y pediátricas de delamanid no son bioequivalentes ni intercambiables. Dosis iguales de cada formulación logran diferentes concentraciones en el cuerpo. La sustitución de la formulación para adultos por la formulación pediátrica dará como resultado exposiciones a la delamanid más altas de lo que se esperaría de la formulación pediátrica. Además, partir o triturar la tableta para adultos para administrarla a niños afectará la estabilidad del medicamento y dará como resultado fragmentos de píldora que son extremadamente amargos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha aprobado delamanid en la presentación de 50 MG tabletas para su uso como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multidrogoresistente a medicamentos (MDR-TB) en pacientes adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de al menos 30 kg cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Delaminid en la presentación de 50 mg tableta y tabletas dispersable de 25 mg se encuentra se encuentran incluidos en la lista complementaria de la 22va Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS vigente (2021) con las siguientes restricciones de edad en el uso del medicamento:

Tablet (dispersible): 25 mg: ≥ 3 años

Tablet: 50 mg ≥ 6 años

La justificación del Comité de Expertos LME de la OMS, al respecto de la inclusión de estas presentaciones de delaminid fue la siguiente:

El comité reconoce la importancia de la disponibilidad de formulaciones de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis multidrogoresistente, apropiadas para la edad y adecuadas para los niños, a fin de satisfacer las necesidades de dosificación y administración de los niños. Además, señaló que la delamanid, en forma de tableta oral de 50 mg, se ha incluido en la lista complementaria de la LME desde 2015 y la LMEc desde 2017 para niños de 6 años o más. El Comité consideró los datos farmacocinéticos aceptables que indican la exposición terapéutica a delamanid a la dosis recomendada en niños que usan la formulación propuesta de comprimidos dispersables de 25 mg, y que no se observaron señales de seguridad adicionales más allá de las ya conocidas en adultos. Por lo tanto, el Comité de Expertos recomendó agregar la nueva formulación de delamanid (delamanid 25 mg comprimidos dispersables) a la lista complementaria de la LMEc para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente en niños a partir de los 3 años, en línea con el tratamiento actualizado de las Guías de la OMS. El Comité señaló que la disponibilidad de la formulación propuesta era actualmente limitada, pero acogió con beneplácito la intención del fabricante de hacer que esta formulación esté disponible a través del Servicio Mundial de Medicamentos.

X. COSTOS

DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

Delamanid 50 mg tabletas no se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional. Según el expediente de la DIGIEP el precio unitario de delamanid 50 mg es de S/. 37.00 soles y el costo del tratamiento empleando 200 mg, cada 24 horas, por 06 meses asciende a S/. 24,864.00 soles por paciente.

Considerando el número de casos reportados TB-MDR por DIGIEP de 1256, el impacto presupuestario sería de S/. 31 229,184.00 millones de soles.

XI. RESUMEN

- La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) que se puede tratar y curar, la TB activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y debe ir acompañada de información y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado a tal efecto. Sin ese apoyo, la adhesión al tratamiento es más difícil. Los medicamentos antituberculosis se utilizan desde hace decenios, sin embargo, el uso inadecuado, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, así como la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes dan lugar a la farmacoresistencia.
- La tuberculosis multidrogoresistente es una forma de tuberculosis en la cual el MT no responden al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosis de primera línea más eficaces. Se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento) con fármacos caros y tóxicos. En algunos casos se puede presentar una tuberculosis farmacoresistente severa que no responde a los medicamentos antituberculosis más eficaces de segunda línea, dando lugar a que los pacientes no tengan más opciones de tratamiento.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR), a la infección causada por cepas de MT que han desarrollado resistencia a la rifampicina y que pueden ser susceptibles o resistentes a la isoniazida; así mismo define a la Tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) como la tuberculosis resistente a rifampicina, isoniazida u otros medicamentos antituberculosis de primera línea o de segunda línea. En las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la OMS y en algunas de otras instituciones, la TB-RR y TB-MDR a menudo se agrupan bajo la denominación TB-RR/MDR y son elegibles para el tratamiento con regímenes de TB-MDR.
- El tratamiento de la TB-MDR es complejo y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y/o resección quirúrgica. Su manejo debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en estrecha consulta con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo que incluya el manejo de casos centrado en el paciente. Los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente. Es un campo de

investigación en rápida evolución. Los regímenes de tratamiento óptimo deben estar informados por recomendaciones regionales, así como por la disponibilidad de medicamentos, la carga de enfermedad local y los recursos del programa local de TB.

- La TB-MDR, sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. A pesar del descubrimiento de nuevos fármacos antituberculosis y los diseños de nuevos regímenes de tratamiento, en el 2018 en todo el mundo la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes TB-RR/TB-MDR fue del 59%, la cual está muy lejos del objetivo establecido por la OMS del 90% y que debe ser alcanzado con los regímenes de tratamiento de un programa de tuberculosis de buen desempeño con el que se contribuye a la reducción efectiva de la transmisión de la tuberculosis a nivel institucional y comunitario, así como a la reducción de las complicaciones y la mortalidad relacionadas con la tuberculosis.
- Delamanid es un agente nuevo, derivado de la clase de compuestos nitro-dihidroimidazooxazol, fue aprobado condicionalmente en el 2014 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en un régimen de combinación apropiado para la tuberculosis pulmonar multirresistente en adultos cuando no se puede crear un régimen de tratamiento eficaz debido a la resistencia o la tolerabilidad. Esta autorización se emitió en base al interés de salud pública porque delamanid responde a una necesidad médica no satisfecha y el beneficio de la disponibilidad inmediata supera el riesgo de datos menos completos de lo que normalmente se requiere. Además, este medicamento fue designado medicamento huérfano por la EMA, es decir para una condición rara, potencialmente mortal o crónicamente debilitante. Aunque el estudio pivotal fue de corta duración y los estudios de seguimiento presentaron deficiencias, la EMA consideró que es probable que los efectos mostrados después de los 2 meses iniciales de tratamiento se mantengan durante todo el tratamiento. Así mismo señaló que un estudio clínico en curso proporcionará confirmación sobre la eficacia a largo plazo. Además, el perfil de seguridad se consideró manejable y se introdujeron varias medidas para minimizar los riesgos, incluido un estudio para confirmar la seguridad a largo plazo. También se destacó la necesidad médica de nuevos agentes para tratar la tuberculosis multidrogoresistente. Delamanid aún no cuenta con la autorización de comercialización de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con TB-MD. La OMS en la última reagrupación de fármacos según efectividad en el tratamiento de TB-MDR ha incluido a delamanid en el grupo C debido que, en el metaanálisis realizado para evaluar los tratamientos para TB-MDR y que sirvió de base para la reagrupación de los fármacos antituberculosis, la población en los estudios de delamanid fue muy pequeña para evidenciar su beneficio en el tratamiento de los pacientes con esta condición clínica.
- La Dirección de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública (DIGIESP) solicita la inclusión de Delamanid 50 mg tabletas a Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de tuberculosis (TB) al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). La DIGIESP lo solicita para ser usado en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis en el tratamiento de pacientes con TB-RR/TB-MDR (MDR). En la solicitud, la DIGIESP indica que se cuenta con 1256 casos de TB-MDR.
- La presente ETS - Revisión rápida fue elaborada por el área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de

medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis MDR, RR y manejo de la tuberculosis latente al PNUME.

- A fin de realizar la presente ETS - Revisión Rápida, se ha realizado una búsqueda sistemática de evidencia científica, actualizada al 2022 sobre regímenes con delamanid en comparación a regímenes sin delamanid para el tratamiento de TB-RR/TB-MDR, como resultado de la búsqueda obtuvimos la siguiente información:
 - En relación a la evaluación de la eficacia, se encontró dos Revisiones Sistemáticas (RS) que evaluaron los dos regímenes, las realizadas por Ahmad N and et al, (2017) y Nasiri M and et al, (2022).
 - La RS realizada por Nasiri M and et al (2022) es la única RS disponible diseñada para evaluar los regímenes con delamanid para el tratamiento de pacientes con TB-MDR, las demás están enfocadas a evaluar regímenes que contiene bedaquilina y delamanid. En esta RS se incluyó los estudios pivotaes que sirvieron de sustento para la autorización de comercialización de delamanid (ensayo clínico 204 y el ensayo clínico 213) y el estudio realizado por Dooley and et al (2021) Tanto los estudios clínicos 204 (Gler and et al - 2012) y 213 (von Groote Bidingmair and et al -2019) fueron realizados con pacientes con TB-MDR, mientras que el estudio realizado por Doole incluyó pacientes con TB-RR. La heterogeneidad de la población de los estudios incluidos, así como otros riesgos de sesgos pueden haber influido en la variabilidad de los resultados que muestran los estudios que se observa gráficamente en el forest plot del metaanálisis en el cual los intervalos de confianza de los resultados de los 3 estudios no se superponen y el valor del estadístico I^2 que mide la inconsistencia de los resultados incluidos en los estudios en el metaanálisis alcanzó un valor del 95% superando el valor del 60% que califica a los metaanálisis con alta inconsistencia. La inconsistencia resta confianza en el resultado obtenido en el metaanálisis sobre el beneficio de los regímenes con delamanid en comparación con los que no contienen (72,5% (IC del 95%: 44,2-89,8, I2: 95%).
 - La RS realizada por Ahmad N and et al, (2017) fue liderado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diseñada específicamente para evaluar los mejores tratamientos para TB-MDR. Los resultados de esta RS, le permitieron a la OMS clasificar a los medicamentos antituberculosis en tres grupos A, B, C. Delamanid fue clasificado en el grupo C, que incluye los medicamentos en los cuales la evidencia actual no permite evidenciar mayor beneficio en el tratamiento de TB-MDR en relación a los medicamentos que los clasificó en los grupos A y B. Esta clasificación se mantiene en la guía vigente de OMS actualizada al 2020. En esta RS se evidencio que muy pocos pacientes fueron tratados con regímenes tratados con delamanid (29 [0.2%]).
 - Entre los ensayos clínicos disponible que permitan evaluar el beneficio de los regímenes que contiene delamaind en comparación a los regímenes que no los contiene, se encuentra los estudios pivotaes (Ensayo clínico 204 y Ensayo Clínico 213).
 - En el ensayo clínico 204 un estudio de fase 2b se evaluó el tratamiento exitoso en función de la conversión del cultivo de esputo (SCC) de dos concentraciones de delamanid 100 y 200 mg más un régimen de base optimo (OBR) en comparación con placebo más OBR. Las tasas de SCC hasta el día 57 fueron estadísticamente significativas más altas en los dos grupos tratados con

delamanid (100 mg dos veces al día 45,4% [64/141]; 200 mg dos veces al día 41,9 % [57/136]) frente a placebo 29.6% con un $p= 0,0083$ y $0,0393$ respectivamente. En el análisis estratificado según cavitación la proporción de pacientes con cavitación que lograron SCC también fueron estadísticamente significativos a favor de delamanid frente a placebo, mientras que la proporción de pacientes sin cavitación, las diferencias no fueron significativas para el grupo de delamanid versus placebo. En este estudio no se evaluó mortalidad que, es una variable dura que permite confirmar sí, la conversión del cultivo de esputo es una variable subrogada de mortalidad, por lo que estos resultados aún son inmaduros para establecer el beneficio de los regímenes con delamani en comparación a los regímenes con placebo.

- El ensayo clínico 213 es un estudio de fase III y de superioridad, diseñado para confirmar los resultados del beneficio de delamanid observados en ensayo clínico 204. En este estudio (213) de superioridad delamanid no demostró ser superior a placebo de acuerdo a los límites preestablecidos en relación a la conversión del cultivo de esputo 76.6% (173/226) vs 77.2% (78/101) respectivamente con un $RR=0.991$ (IC 95% 0.872-1.127) $p=0.90$. En mortalidad también fueron similares 5.3% (9/341) vs 4.7% (8/170), $RR=1.12$ (IC 0.498-2.527) $p=0.78$. En ambos resultados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre delamid y placebo.
- En relación a la seguridad se encontró la siguiente información:
Los regímenes basados en delamid presenta mayores reacciones adversas en relación a los regímenes basados en placebo, de 3268 eventos adversos emergentes del tratamiento 2128 fueron observados en el grupo de delamanid y 1140 en el grupo de placebo. Los eventos adversos graves que fueron más comunes en los pacientes tratados con delamanid que en los tratados con placebo fueron empeoramiento de la tuberculosis (3.2% [11/341] frente al 1.8% [3/170]), hipopotasemia (2.6% [9/341] frente a 1.8% [3/170]) y prolongación del intervalo QT en el ECG (1,8% [6/341] frente al 0.6% [1/170]). Las muertes relacionadas con eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares entre los grupos (4,4% [15/341] para delamanid y 3,5% [6/170] para placebo). Las muertes notificadas con mayor frecuencia se relacionaron con la progresión de la enfermedad y se informaron como tuberculosis, insuficiencia respiratoria aguda, neumonía y hemoptisis. Ninguno de los eventos fatales se consideró relacionado con delamanid. Con respecto a su efecto sobre el intervalo QTcF, de al menos 500 ms se observó en el 2,1% (7/341) de los pacientes en el grupo de delamanid, y el 1,2% (2/170) en el grupo de placebo. Un cambio de QTcF desde el inicio de al menos 60 ms se observó en el 10,3% (35/341) de pacientes en el grupo de delamanid y en el 7.1% (12/170) en el grupo de placebo.
- El costo del tratamiento de un régimen con delamid según datos de la DGIESP, asciende a S/. 24,864.00 soles por paciente y de acuerdo al número de casos con TB-MDR de 1256, el impacto presupuestario sería de S/.31 229,184.00 millones de soles.
- Delamanid cuenta con un solo registro sanitario en el Perú y no se encuentra disponible en el mercado farmacéutico peruano tanto en el sector público como privado.



XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Delamanid 50 mg tableta, en combinación con 2 o 3 medicamentos para el tratamiento de tuberculosis resistente a rifampicina (RR) y multidroresistente (MDR), se encontró que actualmente la evidencia sobre su eficacia y seguridad es escasa y de baja calidad metodológica que no permite observar el beneficio de su uso, por tal motivo el Equipo Técnico acuerda no incluir en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis MDR, RR y manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PubMed	"delamanid" and "tuberculosis" 11 results	von Groote-Bidlingmaier F 2019
	Delamanid AND multidrug-resistant tuberculosis 171 results	Centis 2019
	Delamanid 13	Gler MT 2012 Dooley KE, (2021)
Tripdatabase	Delamanid AND multidrug-resistant tuberculosis	Prescrire (2021) Mohammad Javad Nasiri (2022)
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	Delamanid AND multidrug-resistant tuberculosis	Guia OMS (2016) Gler (2012) Best Practice (2022) DynaMed (2022) UptoDate (2022)
Epistemonikos	Delamanid AND multidrug-resistant tuberculosis 16 revisiones sistemáticas Seleccionada 1	Nasiri (2022)

