

Lima, 24 de enero de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 031-2019

Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

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



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente

Ciudad de Lima / Perú / enero 2020

*Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 31-2019*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

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

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

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

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

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

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

Autor

María Calderon¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 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 del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada: Instituto Nacional de Salud (Perú). Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, enero 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 31-2019.

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

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

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES.....	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	23
VIII. FINANCIAMIENTO	23
IX. REFERENCIAS	23
X. ANEXOS.....	25

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

MENSAJES CLAVE

- La incidencia de TB multi droga resistente es de 10 por 100,000 habitantes (comparado a 6.4 por 100 000 global y 1 por 100,000 habitantes regional). La relativa alta prevalencia de TB MDR en Perú (6% entre los nuevos casos y 21% en los casos que regresan a tratamiento) aumenta la carga en el sistema de salud
- El manejo y tratamiento de TB MDR es complejo, incluye un elevado costo, el uso de drogas anti-tuberculosas altamente toxicas con potenciales efectos adversos, mayor tiempo de tratamiento, con una carga incrementada de fallo al tratamiento y de mortalidad.
- El delamanid es un derivado nitro-dihidro-imidazooxazol, considerado como una nueva droga antituberculosa que inhibe la síntesis del ácido micólico y ha demostrado una actividad potente in vitro e in vivo contra las cepas drogo-resistentes del M. tuberculosis.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de delamanid para tuberculosis resistente.
- Se identificaron 3 ECAs, dos ETS y tres GPC. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia comparativa de delamanid es escasa y se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados. Mientras que un ECA muestra una diferencia significativa con respecto a la conversión del cultivo (desenlace principal para tuberculosis) a los dos meses de esquemas para TB-MDR con delamamid comparado con el mismo esquema con placebo, el otro ECA no muestra diferencia en el tiempo medio para la conversión del cultivo de esputo entre estos grupos. Sin embargo, se demostró que delamanid es seguro no demostrando diferencias en eventos adversos comparado con placebo y sin muertes asociadas al tratamiento.
- Las GPC y ETS recabadas consideran a delamanid dentro de sus recomendaciones fundamentando esta decisión a partir de estudios no comparativos que demuestran eficacia y un alto perfil de seguridad.

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

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

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

a. Cuadro clínico

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

b. Tecnología sanitaria

El delamanid es un derivado nitro-dihidro-imidazooxazol, considerado como una nueva droga antituberculosa que inhibe la síntesis del ácido micólico y ha demostrado una actividad potente in vitro e in vivo contra las cepas drogo-resistentes del *M. tuberculosis*. También se cree que los nitroimidazoles parecen matar la bacteria tuberculosa debido a la liberación de óxido nítrico cuando la droga es metabolizada. Se han encontrado estudios satisfactorios a los dos meses de tratamiento con conversión de cultivos en pacientes con TB MDR

OBJETIVO

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

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neumología e infectología y agencias de tecnologías

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

sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se identificaron dos ECAs, tres GPC y 1 TS. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

En el 2019, se publica un ECA para evaluar delamanid en combinación con un régimen optimizado para el tratamiento de TB MDR comparado con placebo. Este fue un estudio multicéntrico de 17 centros (que incluyeron Europa, Filipinas, Sudáfrica y Perú) (N=511), randomizado doble ciego con grupos paralelos con placebo y de fase 3. El tiempo medio para la conversión del cultivo de esputo no difirió entre ambos grupos ($p=0.0562$), con 51 días (rango Inter cuartil IQR 29-98) en el grupo de delamanid y 57 días en el grupo de placebo (43-85); el hazard ratio fue 1.17 (95% CI 0.91–1.51, $p=0.2157$). La incidencia de efectos adversos fue similar entre ambos grupos 26.1% para delamanid y 27.6% para el grupo placebo. Las muertes por eventos adversos-tratamiento fueron similares en ambos grupos 4.4% para delamanid y 3.5% para placebo.

En 2012, se publica un estudio de seguridad, eficacia y farmacocinética para delamanid en el tratamiento de TB MDR, el estudio fue multicéntrico doble ciego controlado. (24) La evaluación se llevó a cabo en 17 centros de diversos países: Filipinas, Perú, Latvia, Estonia, Japón, Korea, Egipto y Estados Unidos (N=402, edad media=35). Se compró delamanid 100mg dos veces al día (N=141, edad media=36), delamanid 200mg dos veces al día (N=33, edad media=33) y placebo (N=35, edad media=35), todos los grupos más el régimen terapéutico de base por 2 meses. La conversión de cultivo de esputo a los 2 meses en el grupo de 100mg de delamanid fue de 45.4% en comparación al 29.6% del grupo placebo, el incremento fue significativo (53%; 95% CI, 11 to 112; $P=0.008$); de manera similar la conversión en el grupo de 200mg de delamanid fue de 41.9%, significativamente mayor que en el grupo placebo ($p=0.04$). Al final de segundo mes de tratamiento la diferencia entre los grupos de delamanid y el grupo placebo fue significativa ($p=0.001$ para la comparación de las dosis de 100mg y 200mg versus placebo). En la evaluación de seguridad se encontraron efectos adversos en 10% o más de los pacientes en ambos grupos con delamanid y en una mayor frecuencia que en el grupo placebo. Se reportaron menos efectos adversos en el grupo de pacientes con la dosis de 100mg que en el grupo de 200mg; la mayoría de estos efectos se presentaron en frecuencia similar en el grupo placebo, dentro de los más frecuentes se encontraron los gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal superior) e insomnio, entre otros.

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

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

Una ETS (Peru 2018) evaluó a delamanid para el manejo de TB-MDR considerándola como una opción favorable dentro de sus políticas de cobertura siempre y cuando se cumplan con consideraciones específicas.

CONCLUSIONES

La evidencia comparativa de delamanid es escasa y se basa en dos ensayos clínico aleatorizados. Mientras que un ECA muestra una diferencia significativa con respecto a la conversión del cultivo (desenlace principal para tuberculosis) a los dos meses de esquemas para TB-MDR con delamanid comparado con el mismo esquema con placebo, el otro ECA no muestra diferencia en el tiempo medio para la conversión del cultivo de esputo entre estos grupos. Sin embargo, se demostró que delamanid es seguro no demostrando diferencias en eventos adversos comparado con placebo y sin muertes asociadas al tratamiento. Las GPC y ETS recabadas consideran a delamanid dentro de sus recomendaciones fundamentando esta decisión a partir de estudios no comparativos que demuestran eficacia y un alto perfil de seguridad.

PALABRAS CLAVES: delamanid, MDR-TB

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

I. INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

I.1 Cuadro clínico

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

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

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

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

del grupo A y B solos, se deben añadir medicamentos del grupo C (Resumen en anexo 2). Otros medicamentos que podrían ser incluidos en regímenes largos son Clofazimina, Cicloserina, Terizidona, Etambutol, Pirazinamida, Imipenem-cilastatina, Delamanida en pacientes de 3 a más años, y Amikacina mayores de 18 años, entre otros medicamentos. (11, 12)

I.2 Descripción de la tecnología

El delamanid es un derivado nitro-dihidro-imidazooxazol, considerado como una nueva droga antituberculosa que inhibe la síntesis del ácido micólico y ha demostrado una actividad potente in vitro e in vivo contra las cepas drogo-resistentes del M. tuberculosis. También se cree que los nitroimidazoles parecen matar la bacteria tuberculosa debido a la liberación de óxido nítrico cuando la droga es metabolizada. Se han encontrado estudios satisfactorios a los dos meses de tratamiento con conversión de cultivos en pacientes con TB MDR (13, 14). Tiene acción contra la replicación, cepas latentes e intracelulares de M. tuberculosis. Sus mecanismos de resistencia han sido atribuidos a su acción en la vía de bio-activación F420 deazaflavina nitroreductasa dependiente, encontrados en especies de mycobacterium pero no en bacterias comunes o células de mamíferos. Los test de susceptibilidad realizados en pacientes sin exposición previa a delamanid han indicado que la resistencia natural a este fármaco es muy baja (1.3%). Se metaboliza ampliamente por la albumina sérica, y de menor manera por las enzimas del citocromo P450, incluso no tiene efecto inhibitor ni activador de estas enzimas (15).

Dentro de los efectos adversos evaluados, el que causa mayor preocupación es el efecto de prolongar el intervalo QT, aunque no ha sido relacionado con eventos clínicos cardiacos. En general, parece ser bien tolerado y seguro como droga antituberculosa comparada con otras para el tratamiento de TB MDR (15, 16). Los efectos adversos comunes son náusea, vómito, cefalea, insomnio, tinnitus, incremento de potasio sérico, gastritis, disminución de apetito y debilidad. No debe ser usado en pacientes con bajos niveles de albumina sérica (7).

Desde los años noventa Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. desarrolló un programa para el desarrollo de medicamentos para TB que resultó en la selección y desarrollo del delamanid. Este medicamento fue inicialmente aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2014 para el tratamiento de TB MDR pulmonar en adultos, en una licencia condicional, cuando un régimen efectivo de tratamientos no pueda ser usado por razones de resistencia o tolerancia. Inicialmente, debido a la baja incidencia de TB en Europa, fue designado como fármaco para enfermedades raras en el 2008 con el nombre comercial de Delytba. Desde aquel tiempo ha sido

***Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 31-2019***

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

aprobado por otros países/regiones (7, 17). El fármaco aún no tiene aprobación formal por la Food & Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Sin embargo, la OMS emite un comunicado aceptando su uso junto con la EMA desde el 2014, en el 2016 se extiende la póliza para su uso en niños de 6 a 17 años. Las dosis aceptadas son de 100mg o 200mg cada 12 horas y está disponible en tabletas de 50mg. Resaltan que su uso debe incorporarse cuando los regímenes establecidos, conocidos para el tratamiento de TB MDR no puedan ser establecidos (18).

En Perú, se encuentra registrada como Delytba con un registro sanitario, disponible para uso vía oral en tabletas de 50mg, comercializada por Pharmaris Peru S.A.C.de la farmacéutica Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Tokushima Itano Factory) (19).

II. OBJETIVO

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

III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

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

Tabla 1: Pregunta PICO

P	Pacientes con TB-MDR
I	Bedaquilina adicionada a esquemas de tratamiento anti TB-MDR
C	Esquemas de tratamiento anti TB-MDR sin bedaquilina
O	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Conversión de esputo ❖ Mortalidad ❖ Calidad de vida ❖ Eventos adversos asociados al medicamento
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Estudios observacionales comparativos y no comparativos ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos

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

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región
--	--

III.2 Estrategia de búsqueda

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

La fecha de búsqueda se realizó hasta diciembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 3**.

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

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

III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (20). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

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

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (21, 22)

III.4 Extracción de datos

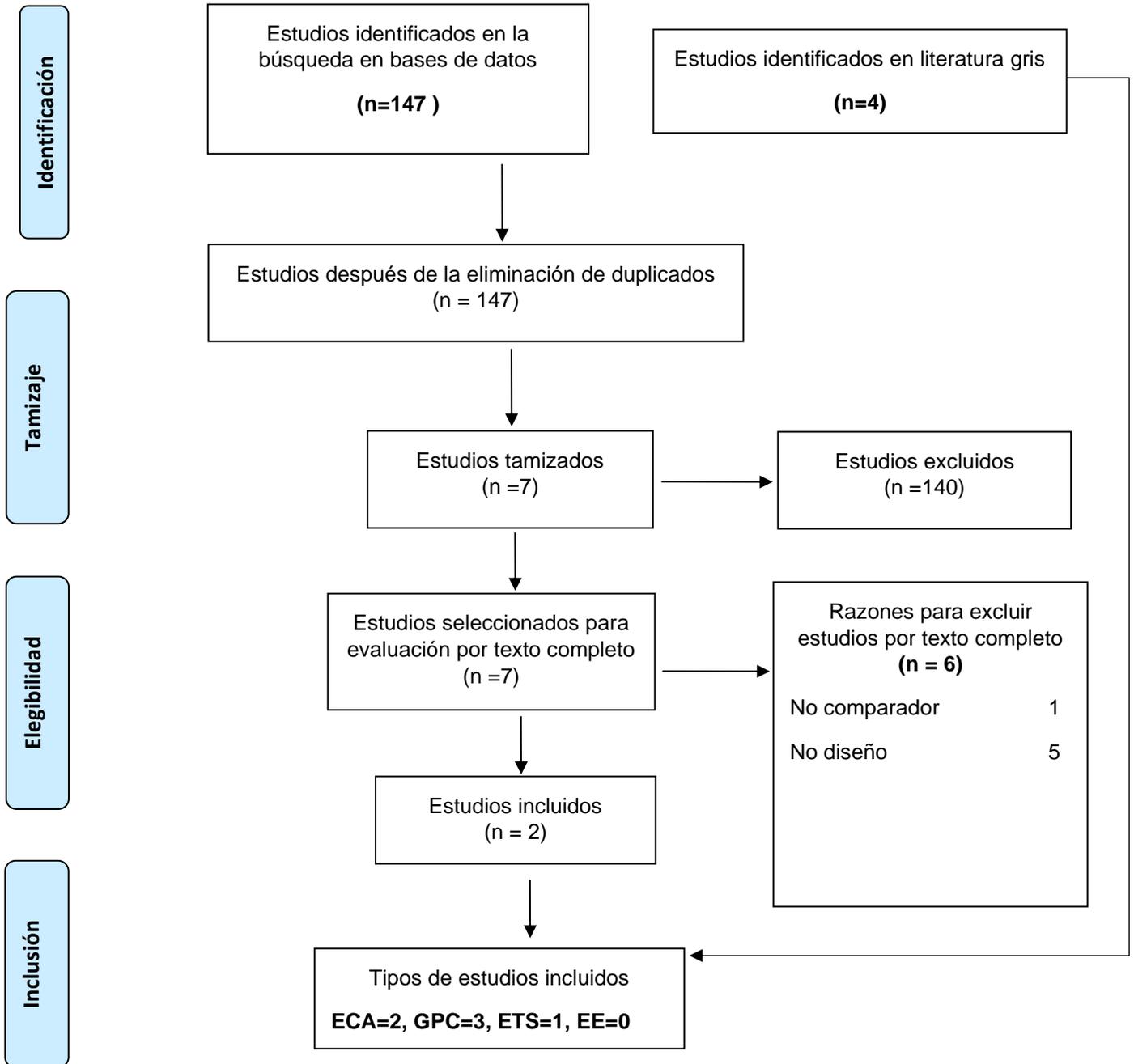
Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

III.5 Evaluación de calidad metodológica

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

IV. RESULTADOS

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



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

For more information, visit www.prisma-statement.org.

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

IV.1 Selección de resultados

Se identificaron dos ECAs, tres GPC y 1 TS. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

IV.2 Principales resultados

IV.2.1 Estudios comparativos de eficacia

En el 2019, von Groote-Bidlingmaier F, et al publica un estudio de eficacia y seguridad del Delamanid en combinación con un régimen optimizado para el tratamiento de TB MDR (23). Este fue un estudio multicéntrico de 17 centros (que incluyeron Europa, Filipinas, Sudáfrica y Perú) (N=511), randomizado doble ciego con grupos paralelos con placebo y de fase 3. Los pacientes del estudio fueron mayores de 18 años con TB MDR pulmonar recibiendo un régimen optimizado estándar de acuerdo con las guías de la OMS, al cual se añadió Delamanid 100mg dos veces al día por 2 meses, seguido de 200mg diario por cuatro meses o placebo en el mismo régimen. El tiempo medio para la conversión del cultivo de esputo no difirió entre ambos grupos ($p=0.0562$), con 51 días (rango Inter cuartil IQR 29-98) en el grupo de Delamanid y 57 días en el grupo de placebo (43-85); el hazard ratio fue 1.17 (95% CI 0.91–1.51, $p=0.2157$). Se presentó al menos un efecto adverso en 98% de los pacientes, 26.6% tuvieron al menos un efecto adverso serio emergente. La incidencia de efectos adversos fue similar entre ambos grupos 26.1% para Delamanid y 27.6% para el grupo placebo. Las muertes por eventos adversos-tratamiento fueron similares en ambos grupos 4.4% para Delamanid y 3.5% para placebo. No se relacionaron las muertes al uso de delamanid. Se concluye que la reducción en el tiempo medio para la conversión del cultivo de esputo en 6 meses no fue significativa en el análisis primario, se encuentra que Delamanid fue bien tolerado con un alto perfil de seguridad. Se requiere mayor evaluación del fármaco para determinar su rol en el tratamiento estándar.

En 2012, Gler et al, publica un estudio de seguridad, eficacia y farmacocinética para Delamanid en el tratamiento de TB MDR, el estudio fue multicéntrico doble ciego controlado. (24) La evaluación se llevó a cabo en 17 centros de diversos países: Filipinas, Perú, Latvia, Estonia, Japón, Korea, Egipto y Estados Unidos (N=402, edad media=35). El tratamiento fue de dos dosis de Delamanid 100mg dos veces al día (N=141, edad media=36), Delamanid 200mg dos veces al día (N=33, edad media=33), comparado con placebo (N=35, edad media=35), todos los grupos más el régimen terapéutico de base por 2 meses. El

*Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 31-2019*

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

parámetro primario para evaluar eficacia fue evaluar la proporción de pacientes quienes tuvieron conversión del cultivo, se usó el cultivo en medio líquido (MGIT) como resultado primario, durante 2 meses de tratamiento. Cada individuo del grupo de Delamanid fue comparado con el grupo placebo usando el test Cochran-Mantel-Haenszel. La conversión de cultivo de esputo a los 2 meses en el grupo de 100mg de Delamanid fue de 45.4% en comparación al 29.6% del grupo placebo, el incremento fue significativo (53%; 95% CI, 11 to 112; P=0.008); de manera similar la conversión en el grupo de 200mg de Delamanid fue de 41.9%, significativamente mayor que en el grupo placebo (p=0.04). Al final de segundo mes de tratamiento la diferencia entre los grupos de Delamanid y el grupo placebo fue significativa (p=0.001 para la comparación de las dosis de 100mg y 200mg versus placebo); similar resultado se obtuvo con el medio sólido (p=0.0004 y p<0.0001, respectivamente, por log-rank test). En un análisis de regresión de Cox de la conversión del cultivo, incluyendo estudio del medicamento y presencia o ausencia de cavitación en la radiografía de tórax (estratificación variable), el hazard ratio para tiempo incrementado de conversión del cultivo a negativo según MGIT fue 0.58 (95% [CI], 0.39 a 0.89) en el grupo de 100mg y 63 (95% CI, 0.42 a 0.96) en el grupo de 200mg. El hazard ratio para el tiempo incrementado de conversión del cultivo a negativo según medio sólido fue 0.54 (95% CI, 0.36 a 0.81) en el grupo de 100mg y 0.44 (95% CI, 0.29 to 0.64) en el grupo de 200mg. En la evaluación de seguridad se encontraron efectos adversos en 10% o más de los pacientes en ambos grupos con Delamanid y en una mayor frecuencia que en el grupo placebo. Se reportaron menos efectos adversos en el grupo de pacientes con la dosis de 100mg que en el grupo de 200mg; la mayoría de estos efectos se presentaron en frecuencia similar en el grupo placebo, dentro de los más frecuentes se encontraron los gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal superior) e insomnio, entre otros. No se reportaron episodios de prolongación de intervalo QT asociados a manifestaciones clínicas como síncope o arritmias. Sin embargo, la frecuencia de prolongación de intervalo QT fue más alta en el grupo que recibió 200mg de Delamanid (13.1%) que en el grupo que recibió 100mg (9.9%) y ambas mayores que en el grupo placebo (9.9%), además, en estos pacientes se identificaron condiciones concomitantes que exacerban la prolongación del intervalo QT, particularmente hipokalemia, que usualmente resulta del uso de medicamentos antituberculosos inyectables. En la evaluación de farmacocinética se evidenció que las concentraciones del fármaco decrecen rápidamente después de discontinuarla (vida media 38 horas). Se evidencia que

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

Delamanid está asociado a una mayor conversión del cultivo en pacientes con TB MDR, sugiriéndose que podría mejorar las opciones terapéuticas para pacientes con TB MDR.

IV.2.2 Guías de práctica clínica

La guía de la WHO para el tratamiento de la TB MDR publicada el 2019 (11) clasifica al Delamanid en el grupo de medicamentos recomendados para uso en regímenes largos de TB MDR, en el grupo C (junto a Etambutol, Pirazinamida, Imipenem-cilastatina, Amikacina, Etionamida y ácido p-aminosalicílico) de medicamentos (con uso condicional a que los medicamentos del grupo A y B no puedan ser usados) Se refiere que el Delamanid puede incluirse en el tratamiento de TB MDR en pacientes mayores de 3 años con regímenes prolongados. Se recomienda su uso por 6 meses.

La guía de práctica clínica (GPC) nacional para el manejo de la Tuberculosis de Paraguay en el 2018 (25), menciona al Delamanid en el apartado de tratamiento para TB MDR como droga de segunda línea del grupo D (fármacos que se pueden añadir pero no deben ser contados como parte del núcleo del régimen TB MDR, son medicamentos anti bacilares con limitados datos sobre la eficacia y/ o seguridad a largo plazo en el tratamiento de la TB MDR) con dosis de 100 mg dos veces por día con un máximo de dosis de 200mg por día. Recomiendan controlar los niveles sanguíneos de magnesio y calcio si presenta hipokalemia, al inicio del tratamiento y luego mensualmente, también se debe repetir si el Electrocardiograma (ECG) presenta anomalía (Prolongación del intervalo QT).

La GPC para el manejo de la Tuberculosis Resistente publicada por la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias publicada en el 2018 publicada en Francia (26), recomienda en pacientes menores a 30kg (pediátricos) aunque las evidencias son incompletas, el uso de tratamientos sin inyectables puede tener ventajas en el manejo de la TB con resistencias en niños y se debe considerar reemplazar el inyectable por delamanid asegurando una buena monitorización del caso (también puede ser efectivo linezolid pero se debe tener en cuenta su toxicidad). No existen evidencias sobre el efecto de reemplazar cualquiera de los agentes en el régimen corto con otros alternativos, sin embargo, cualquier cambio debe realizarse en condiciones de investigación operativa. Los posibles agentes de reemplazo incluyen: delamanid, linezolid o bedaquilina (en este orden) en lugar del inyectable. En manejo de pacientes con TB pre-XDR y TB XDR con contraindicaciones al

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

esquema corto de tratamiento, se considera al delamanid como un fármaco complementario bactericida, a fin de proteger la acción de los demás medicamentos y evitar que se amplifique la resistencia. Otras opciones posibles son meropenem o imipenem/cilastatina más amoxicilina/clavulanato. Debido al uso probable en este régimen con fármacos como la bedaquilina, clofazimina y el delamanid que pueden prolongar el intervalo QT corregido (QTc) es problemático administrar moxifloxacina y se puede considerar la posibilidad de utilizar la gatifloxacina. La administración prolongada de bedaquilina de manera concomitante con delamanid se considera un uso extraoficial, pues ambos medicamentos se han registrado para una utilización máxima de 24 semanas. Los datos disponibles sobre la administración simultánea de estos medicamentos son aún escasos, pero hasta la fecha, su uso ha demostrado ser eficaz y seguro. El riesgo de crear nuevas farmacorresistencias con un esquema débil es real, por lo cual el enfoque propuesto parece justificado. La dosis para niños de entre 20 a 34kg es de 50mg dos veces al día y un niño con peso superior a 35kg debe usar dosis de adulto 100mg dos veces al día. De forma individual y caso por caso se podría considerar su uso durante más de 24 semanas, cuando no existe otra opción mejor.

IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

En 2018, DIGEMID publica una ETS en Perú para evaluar Delamanid 50mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con TB XDR y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (27). Se encuentra que Delamanid puede ser una alternativa para la TB XDR. La Modificatoria de la NTS N°104-MINSA/DGSP “Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis”, aprobada por RM N°752-2018/MINSA, indica que la dosificación de Delamanid para el manejo de la tuberculosis resistente es de es de 100 mg cada 12 horas o 3-5 mg/kg/día. La evidencia científica que muestra ventajas para su uso en pacientes adultos para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) continua siendo limitada, Sin embargo, considerando que la TB PRE-XDR y TB XDR constituye uno de los mayores problemas de salud pública en el país y que las opciones de tratamiento para estos pacientes están severamente limitados, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas acogiéndose a las recomendaciones de la OMS que señala que a pesar de la evidencia limitada los pacientes adultos con TB PREXDR y TB-XDR podrían beneficiarse con el uso de este medicamentos, justifica el uso de Delamanid 50mg

***Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 31-2019***

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

tableta para el tratamiento de pacientes adultos con tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.

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

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

No se encontraron revisiones sistemáticas de ECAs que evaluaran la tecnología de interés.

V. CONCLUSIONES

- La evidencia comparativa de delamanid es escasa y se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados. Mientras que un ECA muestra una diferencia significativa con respecto a la conversión del cultivo (desenlace principal para tuberculosis) a los dos meses de esquemas para TB-MDR con delamanid comparado con el mismo esquema con placebo, el otro ECA no muestra diferencia en el tiempo medio para la conversión del cultivo de esputo entre estos grupos. Sin embargo, se demostró que delamanid es seguro no demostrando diferencias en eventos adversos comparado con placebo y sin muertes asociadas al tratamiento. Las GPC y ETS recabadas consideran a delamanid dentro de sus recomendaciones fundamentando esta decisión a partir de estudios no comparativos que demuestran eficacia y un alto perfil de seguridad.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

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

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

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

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

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

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

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

13. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2151-60.
14. Lessem E. An Activist Guide to Delamanid (Delyba). 2014. Treatment Action Group. Available from: <http://www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/201409/Activist%27s%20Guide%20to%20Delamanid%20V6%20LR.pdf>.
15. Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, Ohguro K, Yoshitake M, Gupta R, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:20-30.
16. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152).
17. Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, Ohguro K, Yoshitake M, Gupta R, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. 2018;111:20-30.
18. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis 2018 [Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatementDelamanidUse.pdf?ua=1>].
19. Registro Sanitario de Productos Farmaceuticos: Direccion General de Medicamentos, Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>].
20. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). 2002. United Kingdom: The University of York.
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
23. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Jr., Ticona E, Segura P, et al. 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;7(3):249-59.
24. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2151-60.
25. Guía nacional para el manejo de la Tuberculosis. Paraguay: Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia.; 2018 19 de diciembre del 2019]. Available from: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253.
26. Guía de práctica clínica para el manejo de la Tuberculosis Resistente Francia: La Union; 2018. Available from: https://www.theunion.org/francais/nos-activites/publications/publications-techniques/spanish/TheUnion_DR-TB_ESP.pdf.
27. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 10-2018. Delamanid 50 mg tableta, in Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea 2018. Available from: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/DIGE_3e9399ec3b841069441551767b8b0dbe.

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

X. ANEXOS

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

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

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

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

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

*Delamanid para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 31-2019*

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

ANEXO 3: BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

Fuente	Estrategia de búsqueda	Resultado
Pubmed	("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] OR "Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh]) AND ("OPC-67683"[Supplementary Concept] OR "OPC-67683"[All Fields] OR "delamanid"[All Fields])	147
LILACS	Delamanid AND (db:("LILACS"))	0
Cochrane	Delamanid in All Text - (Word variations have been searched)	0

Estrategias de búsqueda en literatura gris

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE,</u> <u>GOOGLE SCHOLAR,</u> <u>PROYECTO DIME</u>	“ delamanid “, "tuberculosis resistant" , "tuberculosis resistente", "economic evaluation", “clinical guidelines”, “ evaluación de tecnología sanitaria”, “guía de práctica clínica”