



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FIJAS  
COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO  
(TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE  
TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO, EN  
ADULTOS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Marzo 2019*





## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
5. Víctor Javier Suárez Moreno – Gerente, Dirección de Investigación – IETSI – ESSALUD.
6. Samuel Pecho Silva – Médico Neumólogo – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los medicamentos evaluados.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso del esquema de dosis fijas combinadas (fase inicial y fase de continuación) en comparación con sus presentaciones por separado (tabletas sueltas), para el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible al tratamiento en adultos. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.



## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

|         |   |
|---------|---|
| AUC     | Área bajo la curva de concentración                                 |
| CADTH   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health                |
| DGE     | Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas                 |
| DFC     | Dosis Fijas Combinadas  |
| DPCTB   | Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis                   |
| DOT     | Directly Observed Treatment   |
| ECA     | Ensayo Clínico Aleatorizado   |
| ETS     | Evaluación de Tecnologías Sanitarias                                |
| GPC     | Guía de Práctica clínica  |
| GCPS    | Gerencia Central de Prestaciones de Salud                           |
| IC      | Intervalo de Confianza  |
| IETSI   | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación     |
| ITSA    | Análisis interrumpidos en el tiempo                                 |
| ITT     | Población por intención a tratar                                    |
| MA      | Meta-análisis   |
| MeSH    | Medical Subject Headings  |
| MINSA   | Ministerio de Salud del Perú  |
| mITT    | Población por Intención a tratar modificada                         |
| NICE    | National Institute for Health and Care Excellence                   |
| OMS     | Organización Mundial de la Salud                                    |
| OR      | Odd Ratio   |
| PNUME   | Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales                 |
| PICO    | Paciente, Intervención, Comparación, Resultado                      |
| PP      | Población por protocolo   |
| RS      | Revisiones sistemáticas   |
| RR      | Riesgo relativo   |
| RAIT    | Riesgo anual de infección por tuberculosis                          |
| TB      | Tuberculosis  |



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-SDEFFYOTS-OETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FOLIOS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMÓNAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

TB-MDR Tuberculosis multidrogo resistente  
TS Tabletetas Sueltas  
VIH Virus de la inmunodeficiencia humana





## CONTENIDO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I.    | <b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....                     | 6  |
| II.   | <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                          | 12 |
|       | A. ANTECEDENTES .....                              | 12 |
|       | B. ASPECTOS GENERALES .....                        | 13 |
| III.  | <b>METODOLOGÍA</b> .....                           | 21 |
|       | A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....                     | 21 |
|       | B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....                      | 21 |
|       | C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....                 | 22 |
| IV.   | <b>RESULTADOS</b> .....                            | 23 |
|       | A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....                   | 24 |
|       | B. LITERATURA SUGERIDA POR LOS ESPECIALISTAS ..... | 28 |
|       | C. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....   | 30 |
|       | i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....                 | 30 |
|       | ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....                   | 33 |
|       | iii. ENSAYOS CLÍNICOS .....                        | 37 |
|       | iv. LITERATURA SUGERIDA POR ESPECIALISTAS.....     | 48 |
| V.    | <b>DISCUSIÓN</b> .....                             | 51 |
| VI.   | <b>CONCLUSIONES</b> .....                          | 64 |
| VII.  | <b>RECOMENDACIÓN</b> .....                         | 68 |
| VIII. | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....            | 69 |
| IX.   | <b>MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....                | 73 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- En el Perú, la enfermedad de tuberculosis (TB) está posicionada como el décimo quinto lugar de causa de muerte y en el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludables perdidos (AVISA). En el 2015, la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú (DGE-MINSA), reportó una prevalencia para los años 2011-2012, de 4.2 %. A pesar de que entre los años 2011 y 2015, la incidencia y la morbilidad de TB ha disminuido de 97.4 a 87.6 y de 109.7 a 99.5, respectivamente, por cada 100,000 habitantes, la TB continúa siendo un real problema de salud pública, aun cuando es una enfermedad tratable y tiene cura. En el 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó para el Perú una mortalidad por TB estimada de 2.2 (1.3-3.2) miles de personas, con una tasa de 6.8 (4.2-9.9) por cada 100,000 habitantes<sup>1,2</sup>.
- A nivel mundial y según la página principal de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), el tratamiento para la enfermedad de TB sensible a los medicamentos antituberculosos se basa en un esquema estándar de cuatro fármacos administrados de 6 a 9 meses. Los fármacos de primera línea estándar para este tratamiento son isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol. El esquema de tratamiento de la enfermedad de tuberculosis tiene una fase inicial de dos meses y una fase de continuación con una duración de cuatro o siete meses.
- En la actualidad, existe un esquema de tratamiento para TB sensible en dosis fijas combinadas (DFC), el cual es recomendado por la OMS, ya que se considera que éstas traen consigo beneficios adicionales a las presentaciones con tabletas sueltas (TS). Dentro de estos beneficios, la OMS menciona la ingesta de un menor número de pastillas, la disminución de riesgo de monoterapia, y por consiguiente la disminución del riesgo de recaídas y resistencia al medicamento. Asimismo, también se menciona una potencial mejora en la logística, almacenamiento, y en la preferencia del paciente. Por lo mencionado previamente, y en línea con las recomendaciones de la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) inició la implementación del uso de DFC de 4 fármacos (fase inicial) y 2 fármacos (fase de continuación) para el tratamiento de TB sensible, la cual actualmente se encuentra dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) 2018, que fue aprobado mediante Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Sin embargo, la decisión de esta implementación ha sido cuestionada por un grupo de médicos especialistas de EsSalud, quienes consideran que el uso de las DFC no tiene evidencia que

<sup>1</sup> Estos estimados de la OMS excluyen a pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>2</sup> Rangos representan intervalos de incertidumbre

respalde su efectividad y que, por el contrario, podría ser contraproducente para la curación de la tuberculosis.

- Con ello, el objetivo del presente dictamen de recomendación fue evaluar la mejor evidencia científica disponible con respecto al uso del esquema de DFC tanto en su fase inicial (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol) como de continuación (isoniazida y rifampicina), en comparación con sus presentaciones separadas (tabletas sueltas, TS), para el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible a los medicamentos antituberculosos de primera línea, en adultos.
- Así, la evidencia en torno a la eficacia y seguridad identificada incluye dos guías de práctica clínica (GPC) (OMS - actualización del 2017 y *The American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, e Infectious Diseases Society of America* 2016), dos revisiones sistemáticas (RS), una de Cochrane (Gallardo et al., 2016) y una de Lima et al., 2017, y tres ensayos clínicos de fase III, de Aseffa et al., 2016, *The Study C* de Lienhardt et al., 2011 y el de Bartacek et al., 2009. Adicionalmente, se incluye los resultados de la evaluación de impacto de la inclusión de DFC de 4 fármacos realizado en Brasil, sugerido por los especialistas (Rabahi et al., 2017).
- La GPC de la OMS recomienda el uso de DFC por encima de las TS. Sin embargo, esta recomendación es condicional y se menciona que existe baja certeza en torno a la evidencia. Por otro lado, la guía de la Sociedad Americana Torácica 2016, no hace recomendaciones específicas en torno al uso de DFC, pero sí menciona que en los ensayos clínicos y en una RS se concluye de manera general que no existen diferencias significativas entre las DFC y las TS con respecto a desenlaces clínicos de relevancia, los cuales incluyen baciloscopia o conversión en el cultivo, falla, recaída, muerte, eventos adversos serios, o eventos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
- Con respecto a la RS Cochrane de Gallardo et al., ésta no encuentra diferencias estadísticamente significativas con respecto a ninguno de los desenlaces evaluados, y con ello los autores de dicha revisión concluyen que probablemente ambas formulaciones, tanto la DFC como las TS, tienen efectos similares en el tratamiento de la tuberculosis sensible. De igual manera ocurre con la RS realizada por Lima et al., en la cual tampoco se encuentran diferencias con respecto a los desenlaces de eficacia y seguridad. No obstante, los autores mencionan que si existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la incidencia de eventos gastrointestinales y con ello, sumado a la disminución del número de pastillas a ingerir, inherente a las DFC, concluyen que existiría una mayor comodidad para el paciente con el uso de las DFC. A pesar de esta conclusión, es de notar que en dicho metaanálisis de Lima et al.

no se evalúa ningún desenlace directo de calidad de vida o de comodidad del paciente.

- Además de las RS previamente mencionadas (Gallardo et al., y Lima et al.), el presente dictamen incluye la evaluación de los tres ensayos clínicos más grandes identificados en los últimos 10 años que permiten responder a la pregunta PICO de interés (Aseffa et al., Lienhardt et al., y Bartacek et al.). Se ha considerado necesario evaluar estos ensayos de manera independiente a las RS. No obstante, la RS de Gallardo et al., y Lima et al., también se incluyeron por ser evidencia referenciadas por la OMS, pero se considera que por sí solas no son suficientes ya que: 1) el ensayo de Aseffa et al., no está incluido en ninguna de las dos RS (i.e., Gallardo et al., y Lima et al.); 2) la RS de Gallardo et al., presenta la información de manera conjunta con respecto a las DFC de 2, 3, o 4 medicamentos de manera indistinta, cuando la de interés del presente dictamen son las DFC de 4 medicamentos (fase inicial) y 2 medicamentos (fase de continuación); 3) la RS de Lima et al., solo se realiza para la fase inicial (fase intensiva) de tratamiento (i.e., los primeros dos meses con la DFC de 4 fármacos); y 4) se considera más apropiado evaluar los ensayos que permiten responder la pregunta PICO de interés del presente dictamen por separado al ser estos de no inferioridad, de una sola cola, y donde el ensayo de Bartacek et al. tiene un margen de no inferioridad para el desenlace principal de tasa de respuesta bacteriológica (tasa de conversión de baciloscopía) (i.e., 10 %) distinto al de los ensayos de Aseffa et al., y Lienhardt et al., (*Study C*) (i.e., 4 % para ambos).
- Así, con respecto a los ensayos publicados por Lienhardt et al., 2011 (*Study C*), Aseffa et al., 2016 y Bartacek et al., 2009, los autores concluyeron que la DFC son no inferiores a las TS para los diferentes desenlaces de eficacia y seguridad evaluados en los tres ensayos. Sin embargo, es menester hacer notar los siguientes aspectos que ayudan a tener una interpretación crítica de sus resultados. Primero, en los resultados publicados por Lienhardt et al., 2011 se observa que en el análisis realizado en la población por intención a tratar modificado (mITT) preespecificado se encontró una menor proporción de pacientes en el grupo de DFC que presentan un desenlace favorable<sup>3</sup>, en comparación al grupo de TS (esta diferencia llega a cruzar el margen preestablecido de no inferioridad a favor de la hipótesis de que DFC es inferior

<sup>3</sup> Un desenlace favorable se definió como tener un cultivo negativo a los 18 meses luego de la aleatorización (o a los 24 meses en caso no hubiera información a los 18 meses) y no haber sido previamente calificado con un desenlace desfavorable. Por su parte, un desenlace desfavorable se definió como cualquiera de los siguientes: 1) falla bacteriológica o recaída luego de 18 meses de iniciado el tratamiento (definido como un cultivo con un crecimiento de al menos 20 colonias o 2 cultivos con un crecimiento de 10 o más colonias al final del tratamiento o en la fase de seguimiento, que no hayan sido identificadas como reinfección a través de tipificación por MIRU-VNTR; 2) pacientes en quienes el tratamiento haya sido modificado luego de 5 meses de tratamiento a causa de un resultado positivo de esputo, o por deterioro clínico o radiológico en ausencia de confirmación bacteriológica; y 3) en pacientes en quienes la causa de muerte fue definitiva o posiblemente atribuible a TB activa.



que TS para dicho desenlace). Segundo, es de notar que para todos los resultados evaluados del ensayo Lienhardt et al., y Aseffa et al., se observa que los intervalos son bastante cercanos al límite de no inferioridad de 4 %. Tercero, el diseño y análisis de estos dos ensayos restan validez a los resultados obtenidos, lo cual es de especial relevancia al haberse obtenido resultados cercanos al margen de no inferioridad y más aún cuando el desenlace principal de uno de los ensayos analizados (Lienhardt et al.) en la población por mITT preespecificado cruza dicho margen. Por último, el ensayo de Bartacek et al., 2009 compara DFC con TS utilizando un margen de inferioridad más flexible para el desenlace principal de cura (10 %) que los establecidos por Lienhardt et al., y Aseffa et al., del (4 %). Al no cruzar este límite, los resultados encontrados por Bartacek et al., apoyaron la no inferioridad de DFC frente a TS. Sin embargo, es de notar que, de haberse usado un límite de 4 %, estos resultados lo habrían excedido en 2.72 puntos porcentuales, con lo que la conclusión habría sido desfavorable para DFC frente a TS con respecto al desenlace principal de dicho ensayo.

- Por otra parte, con respecto a las potenciales ventajas asociadas a la DFC mencionadas por la OMS; tales como la satisfacción del paciente y la adherencia al tratamiento, la mejora en la logística de distribución y almacenamiento de las tabletas, y la disminución en el riesgo de resistencia a los medicamentos; no se ha identificado evidencia empírica que sustente que las DFC serían superiores a las TS para tales desenlaces. Por otro lado, algunos especialistas de la institución mencionan potenciales problemas de las DFC con respecto a alcanzar la dosis óptima en pacientes con un peso superior a 70 kg, y a la falta de estudios de biodisponibilidad de las DFC en comparación a las TS.
- Adicionalmente, se revisó la evidencia sugerida por los especialistas de la institución. Específicamente, el estudio por Rabahi et al., 2017 realizado en Brasil, cuyo objetivo fue estudiar el impacto luego que a fines del 2009 se implementara la adición de etambutol y la DFC de 4 fármacos (incluyendo etambutol), en tasas de cura, recurrencia de tuberculosis, abandono de tratamiento, tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR), y mortalidad. Así, en este estudio, los autores mencionan que estos cambios no se asociaron a una reducción en el número de casos totales ni casos nuevos de TB. De igual manera concluyen que el cambio a uso de DFC no se tradujo a una reducción en las tasas de abandono de tratamiento, y que por el contrario se continuó con un aumento de TB-MDR, similar al que se tenía antes de la introducción de las DFC. Por último, en este estudio se observó un aumento en la mortalidad considerada a causa de TB pulmonar durante el periodo del estudio. Es de notar que existen limitaciones para establecer causalidad asociada a las DFC, inherentes al diseño del estudio de Rabahi et al., y que además este evalúa la implementación de etambutol junto con las DFC de cuatro fármacos, ya que previamente el

tratamiento era solo con tres fármacos (i.e., isoniazida, rifampicina, y pirazinamida). No obstante, este estudio gana relevancia al evaluar la implementación de DFC de cuatro fármacos en condiciones reales en un país con un perfil epidemiológico más cercano al nuestro que países fuera del continente, como en África o Asia, donde las tasas de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y TB-MDR, respectivamente, son más altas.

- Además, en las reuniones realizadas con especialistas de la institución también se mencionaron los informes realizados por el equipo técnico de La Dirección General de Medicamentos, Insumo, y Drogas del país (DIGEMID) en el 2015, para la evaluación de la DFC en el proceso de revisión y actualización del PNUME y de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de TB, ITS-VIH/SIDA, y malaria en el 2015. Así, se observó que los informes de evaluación para la revisión y actualización del PNUME, en tal fecha, concluyen no incluir a la DFC, mientras que los informes realizados para las listas complementarias concluyen que estas deben ser incluidas. Esta inconsistencia llama la atención debido a que la evidencia que sustenta todas las evaluaciones para PNUME y listas complementarias 2015 es la misma. Entre las razones de no aprobación mencionadas en los informes realizados para la revisión y actualización de PNUME realizado en el 2015, se menciona que los estudios de no inferioridad con respecto a las tabletas sueltas no han logrado establecer de manera sólida dicha condición de no inferioridad y que las ventajas de mayor simplicidad no se reflejan en una mayor eficacia en las DFC. No obstante, a la fecha, las DFC ya se encuentran incluidas en el PNUME 2018, que fue aprobado mediante Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA.
- Así, en base a la evidencia existente, se observan limitaciones metodológicas en los ECA identificados, las cuales ponen en riesgo la validez interna de los mismos, además de mostrar resultados marginales al valor establecido de no inferioridad o resultados que llegan a cruzar dichos valores de no inferioridad (en el análisis preespecificado del ensayo de Lienhardt et al.); con lo cual la presente evaluación encuentra incertidumbre respecto a la no inferioridad de las DFC frente a las TS en desenlaces de eficacia y seguridad. Por otro lado, tampoco se ha identificado evidencia que sustente que las DFC tengan una ventaja adicional a la obtenida con las TS, en términos de logística, satisfacción del paciente, disminución de riesgo de resistente a los medicamentos, entre otros, tal como se propone por la OMS y otras instituciones. Asimismo, existe evidencia adicional, de una evaluación de impacto realizado en Brasil, que sugeriría que las DFC podrían estar asociada a un aumento en la mortalidad considerada a causa de TB.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, en base a la evidencia disponible, recomienda preferir el

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETS1-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS



uso de TS sobre DFC para el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en adultos. Se requieren de futuros estudios internacionales y locales que comparen ambas presentaciones con un diseño adecuado que permita asegurar la no inferioridad de la DFC en comparación con las TS en términos de eficacia y seguridad. Asimismo, se requieren de estudios que permitan evaluar que efectivamente existe un beneficio adicional desde la perspectiva del paciente con respecto a la simplicidad de la presentación de DFC y así resolver las incertidumbres aún persistentes. No obstante, los pacientes que cumplan con los criterios definidos en la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01 pueden recibir la DFC según la valoración de su médico especialista tratante, previa consejería acerca de los beneficios y riesgos de este tipo de tratamiento.





## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen de recomendación expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso del esquema de dosis fijas combinadas (DFC) para el tratamiento de tuberculosis (TB) sensible. Esta evaluación se realiza bajo solicitud de la **Gerencia Central de Prestaciones de Salud (GCPS)** a través de la **Carta N° 767-GCPS-ESSALUD-2018**, en la cual se solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la opinión técnica con respecto al tratamiento de DFC para TB sensible, así como también para el tratamiento acortado para TB-MDR. Tal como se menciona previamente, este dictamen de recomendación solo hace la evaluación con respecto al uso de DFC para TB sensible. La evaluación del tratamiento acortado para la TB-MDR se realizó de manera separada, en el Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad del esquema acortado para el tratamiento de la tuberculosis multidrogoresistente", publicado el 16 de octubre del 2018 en la página web del IETSI.



En la carta mencionada previamente, se indica que la solicitud de opinión técnica con relación al uso de DFC para TB sensible surge con la necesidad de tomar una decisión institucional con respecto al uso de las DFC en el tratamiento de TB sensible. Esto debido a que la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud ha iniciado la implementación del uso de DFC para el tratamiento de TB sensible, la cual se encuentra incluida en el Petitorio Farmacológico Institucional. Sin embargo, la decisión de esta implementación está siendo cuestionada por un grupo de médicos especialistas de EsSalud que afirman que la DFC no tiene evidencia que respalde su efectividad y que más bien podría no tener la misma tasa de éxito que la terapia convencional en la curación de la tuberculosis.



Con el objetivo de poder desarrollar una pregunta PICO que permita plasmar la necesidad de evaluación del uso de las DFC para el tratamiento de TB sensible, se realizó una reunión técnica con médicos de diferentes redes de la institución, que a su vez son especialistas en el manejo de tuberculosis, y miembros del Comité Nacional de Tuberculosis y el Comité Nacional Interdisciplinario de Control de Tuberculosis de EsSalud. Esta reunión permitió la formulación de la pregunta PICO, que incluye la población y la intervención de interés a ser evaluada. Esta pregunta PICO facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, lo cual a su vez permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.



**Pregunta PICO validada con especialistas:**

|          |  |
|----------|--|
| <b>P</b> | Paciente adulto con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible  |
| <b>I</b> | Fase 1 <sup>4</sup> : isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol (como esquema de dosis combinadas fijas)<br>Fase 2 <sup>5</sup> : isoniazida y rifampicina (como esquema de dosis combinadas fijas) |
| <b>C</b> | Fase 1: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol (tabletas sueltas)<br>Fase 2: isoniazida y rifampicina (tabletas sueltas)   |
| <b>O</b> | Curación<br>Menor tasa de recaídas<br>Menor tasa de fracasos<br>Adherencia<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos  |



**B. ASPECTOS GENERALES**



Según el Informe Mundial sobre la Tuberculosis del 2017 realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis (TB) es la novena causa general de muerte a nivel mundial, y la primera causa de muerte por enfermedades infecciosas, superando al VIH/SIDA. En el 2016, se estimó que aproximadamente 10.4 millones de personas contrajeron TB en el mundo, de los cuales solo se notificaron 6.3 millones (61 % de la incidencia estimada). Además, se estima que globalmente ese mismo año alrededor de 1.3 millones de personas VIH-negativas y 371,000 personas VIH-positivas murieron a causa de TB. La mayor proporción de casos incidentes en el 2016 correspondió a las regiones de Asia Sudoriental (45 %), África (25 %), y Pacífico Oriental (17 %); y en menor proporción a las regiones del Mediterráneo Oriental (7 %), Europa (3 %) y las Américas (3 %). Adicionalmente, en el 2016 también se estimó que alrededor de 600,000 nuevos casos eran resistentes a rifampicina y 490,000 eran multidrogo resistente (MDR); casi la mitad (47 %) de todos estos nuevos casos se dieron en India, China, y la Federación de Rusia. En este informe también se menciona que la mayoría de muertes relacionadas a TB pueden evitarse con un diagnóstico precoz de la enfermedad y un tratamiento adecuado (Organización Mundial de la Salud (OMS) 2017).

En el Perú, la TB está posicionada en el décimo quinto lugar de causa de muerte y en el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludables perdidos (AVISA) (Alarcón et al. 2017). En el 2015, la Dirección General de

<sup>4</sup> Fase Inicial o intensiva.

<sup>5</sup> Fase de continuación o mantenimiento.



Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú (DGE-MINSA), publicó el análisis de la situación epidemiológica de tuberculosis en el Perú, la cual se basa en el sistema de vigilancia epidemiológica, la información reportada por nuestra institución (EsSalud), y en la información del Instituto Nacional Penitenciario (INPE). Así, en los años 2011 y 2012, este análisis situacional de TB, reportó un prevalencia de 4.2 % (Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología 2015). Por otro lado, en el artículo de Alarcón et al., 2017 se menciona que entre los años 2011 y 2015, la incidencia y la morbilidad de TB ha disminuido, pasando de 97.4 a 87.6 y 109.7 a 99.5, respectivamente, por cada 100,000 habitantes (Alarcón et al. 2017). Con respecto a la mortalidad por TB, la página de la OMS dentro del perfil de tuberculosis en el Perú reporta una mortalidad estimada en el 2017 de 2.2 (1.3-3.2) miles de personas, con una tasa de 6.8 (4.2-9.9) por cada 100,000 habitantes considerando una población total de 32 millones, para el cálculo de estos estimados se excluye del numerador a la población de tuberculosis coinfectada con VIH. Adicionalmente, con respecto solo a los pacientes con TB coinfectados con VIH se estimó una tasa de 1.2 (0.87-1.6) cada 100,000 habitantes<sup>6</sup> (World Health Organization (WHO) 2019).



Adicionalmente, en el mismo análisis de situación de TB realizado por la DGE-MINSA mencionado en el párrafo anterior, se reporta el riesgo anual de infección por tuberculosis (RAIT), un indicador de la incidencia de la infección de tuberculosis que a su vez permite determinar los cambios en los patrones de transmisión de *Mycobacterium tuberculosis*. Así, los resultados de las medidas de RAIT muestran un cambio en los patrones de trasmisión en los últimos 30 años en la población más joven. Estos cambios en la enfermedad están relacionados a varios factores, incluyendo la reforma de salud, los determinantes sociales, y el incremento de la resistencia a los fármacos antituberculosos. Con respecto a este último factor, en el 2004 se observó que la TB-MDR supera los 4 casos por cada 1000,000 habitantes (Ministerio de Salud- Dirección General de Epidemiología 2015).



La TB es una enfermedad tratable y tiene cura, por lo que la mayoría de las muertes pueden evitarse con el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado. La TB puede ser pulmonar o extrapulmonar, la población de interés del presente dictamen solo abarca la TB pulmonar. Por otro lado, la TB puede presentarse como una infección latente o como enfermedad (TB activa). Del total de personas infectadas aproximadamente el 10 % desarrolla la enfermedad. El riesgo de que desarrolle la enfermedad aumenta cuando el sistema inmune se ve comprometido, como por ejemplo en pacientes con VIH (World Health Organization (WHO) 1999b). Cuando la persona es positiva para la presencia de bacterias *Mycobacterium tuberculosis*, pero no presenta enfermedad, por lo tanto, no presentan sintomatología ni propagan la infección, se suele indicar un tratamiento profiláctico con la finalidad de evitar que puedan progresar a la enfermedad. Por otro lado, en las personas que sí presentan la enfermedad, es decir cuando *Mycobacterium tuberculosis* está multiplicándose, propagando la infección tanto dentro

<sup>6</sup> Los rangos de valores presentados entre paréntesis luego de cada estimado corresponden a los intervalos de incertidumbre.



(afectando los tejidos), como fuera del cuerpo (infectando a otras personas), es necesario indicar un esquema de tratamiento ("CDC | TB | Hoja Informativa - Información General" 2018.). El esquema de tratamiento dependerá de si la TB es sensible o resistente a una serie de medicamentos. Si la persona con TB activa no es tratada esta puede llegar a infectar aproximadamente 10 a 15 personas al año (Organización Mundial de la Salud OMS 2018).



La población de interés del presente dictamen abarca solo a aquellos pacientes con enfermedad de TB pulmonar (TB activa) y sensible a los medicamentos antituberculosos. El tratamiento para la enfermedad de tuberculosis sensible a los fármacos antituberculosos se basa en un esquema estándar de cuatro fármacos administrados de 6 a 9 meses. Los fármacos de primera línea estándar para este tratamiento son isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol. El esquema de tratamiento de la enfermedad de tuberculosis tiene una fase inicial de dos meses y una fase de continuación con una duración de cuatro o siete meses, lo que da el total de los 6 o 9 meses de tratamiento, respectivamente. El esquema de tratamiento preferido incluye para la fase inicial el uso de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante ocho semanas; y para la fase de continuación considera el uso de isoniazida y rifampicina de 126 dosis diarias (18 semanas) o 36 dosis dos veces por semana (18 semanas) ("Tratamiento para la enfermedad de la TB | Tratamiento | TB | CDC" 2018).



En el informe mundial sobre tuberculosis del 2017, realizado por la OMS, se menciona que según los datos más recientes obtenidos, los resultados del tratamiento antituberculoso muestran una tasa a nivel mundial de éxito terapéutico del 83 % (Organización Mundial de la Salud (OMS) 2017). Esta tasa de éxito terapéutico se ha obtenido luego de la introducción de la estrategia DOTS, la cual ha sido implementada de manera exitosa en distintos países, tanto de altos como bajos ingresos, dentro de los cuales se incluye Perú con una cobertura de DOTS de casi el 100 %. DOTS proviene de las siglas en inglés del curso corto de tratamiento directamente observado (*Directly Observed Treatment, Short-course*) y consiste en cinco componentes claves: 1) compromiso del gobierno de financiar actividades de control de TB, 2) detección de TB en los servicios de salud a través de baciloscopia en pacientes sintomáticos según auto reporte, 3) estandarización del régimen de tratamiento de seis a ocho meses a todos los casos de baciloscopia positiva con tratamiento directo observado (DOT, siglas en inglés de *Directly Observed Treatment*) por al menos los dos primeros meses de tratamiento, 4) suministro regular e interrumpido de drogas anti-TB esenciales, y 5) un sistema de registro y reporte estandarizado que permita la evaluación de los resultados del tratamiento de manera individual y para todo programa o estrategia anti-TB.

En el marco de DOTS, el suministro confiable de los medicamentos es un componente esencial, sobre todo cuando el tratamiento de TB necesita de por lo menos tres a cinco medicamentos de forma simultánea, de los cuales el número de pastillas dependerá de la dosis requerida por cada paciente según su peso, llegando a ingerir hasta 11 tabletas diarias. Estos medicamentos requeridos de forma simultánea pueden darse en TS o en un esquema de DFC. Así, en 1999 la OMS publicó un reporte de una reunión realizada



el 27 de abril de ese mismo año en Génova, en la cual se discutió el uso del esquema de DFC para el tratamiento de tuberculosis (World Health Organization (WHO) 1999a). En este documento se menciona que la OMS y la Unión Internacional Contra Tuberculosis y Enfermedad del Pulmón (IUATLD, por sus siglas en inglés) abogan por el uso de las formulaciones de DFC. Dentro de los motivos descritos que justifican el uso de las DFC se menciona los siguientes motivos 1) que al estar todos los medicamentos en una sola tableta se puede brindar al paciente el número y la dosis correcta de los medicamentos, y 2) que, al modificar el número de tabletas según el peso del paciente, se puede brindar el tratamiento completo sin necesidad de calcular la dosis. Adicionalmente, también menciona las ventajas de usar DFC, dentro de las cuales se incluyen 1) se previene la monoterapia y por lo tanto el riesgo de resistencia al tratamiento es reducida, sin embargo, se menciona que DFC, de igual modo que las tabletas sueltas, debe darse de forma supervisada al menos en la fase inicial para evitar que el tratamiento sea interrumpido y se ocasione resistencia al tratamiento; 2) se simplifica la logística de administración del tratamiento tanto para el profesional de salud como para los pacientes, mejorando el adherencia al tratamiento; 3) se mejora la administración, entrega y distribución del abastecimiento de medicamentos; y por último 4), se reduce el uso de rifampicina para el tratamiento de otras condiciones distintas a la tuberculosis (World Health Organization (WHO) 1999b). Para esta fecha, las DFC ya eran utilizadas en países como India, Pakistán y en Sudáfrica.

Por otro lado, en el presente año, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), sacó una nota de prensa (Ministerio de Salud (MINSA) 2018b) donde se menciona que también impulsa el uso de las DFC y se indica que la opción de la DFC ha sido implementada por el MINSA con la finalidad de ofrecer mayor comodidad al paciente y poder contribuir con la disminución del riesgo de resistencia antimicrobiana al haber una mayor facilidad de observación en el tratamiento de supervisión directa (DOTS). Asimismo, mediante Resolución Ministerial N° 579-2010/MINSA, aprueban la incorporación del esquema de tratamiento con DFC en la Norma Técnica de Salud (NTS), el cual se sigue manteniendo en la NTS N° 104-MINSA/DGCP-V0.1 del año 2013, que fue aprobado mediante Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA. Adicionalmente, mediante Resolución Ministerial N° 725-2018/MINSA aprueban la modificación de dicha NTS, ya que en la versión previa a dicha resolución no se consideraba el uso de DFC en población pediátrica ni el manejo específico para casos de TB XDR con nuevas drogas, las cuales ahora sí son considerados.

Así, se verificó la modificatoria de la NTS N° 104-MINSA/DGCP-V0.1 que se aprobó mediante Resolución Ministerial N° 725-2018/MINSA, con relación al uso de la DFC. Con respecto a ello se menciona lo siguiente: "que los medicamentos de primera línea en DFC deben utilizarse cuando exista la disponibilidad, en la medida que favorezca la adherencia al tratamiento anti-TB. Además se menciona que las DFC están indicadas para el tratamiento de la TB sensible al tratamiento en pacientes nuevos y que estas no deben utilizarse en las siguientes condiciones: 1) enfermos con daño hepático previo, 2) insuficiencia renal crónica avanzada, 3) alergia conocida a algunos de los medicamentos incluidos en la combinación, 4) pacientes con reacciones adversas a los





medicamentos, 5) pacientes con TB resistente, y otras situaciones especiales a criterio del médico consultor o neumólogo de referencia. Por último, se menciona que los niños con menos de 30 kg deben recibir el tratamiento con medicamentos de primera línea en presentaciones separadas (tabletas sueltas) y que estas presentaciones separadas también deben ser usadas en esquemas modificados por reacciones adversas a los medicamentos, esquemas de TB resistente, y otras situaciones especiales<sup>7</sup>.

Adicionalmente, en otra nota de prensa publicada en la página del MINSA (Ministerio de Salud (MINSA) 2018a) se menciona que durante la mesa redonda de manejo de la tuberculosis sensible con medicamentos DFC organizada por la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis del MINSA el 2018; los representantes de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (SPEIT) y de la Sociedad Peruana de Neumología (SPN), estuvieron a favor del uso de esta presentación. En dicho evento se presentó una revisión sistemática realizada por la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (Unagesp), del Centro Nacional de Salud Pública (CNSP) del Instituto Nacional de Salud (INS), y un análisis de la evidencia realizado por SPEIT, ambos a favor del uso de DFC. Mencionando que no existe diferencias significativas con relación a la seguridad y eficacia entre las DFC y las TS, y que de manera adicional se espera que las DFC mejoren la adherencia y la sensación de bienestar del paciente. Igualmente, un consultor de TB/VIH de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) mencionó que la evidencia científica demuestra que las DFC no son inferiores a las TS en términos de éxito del tratamiento, adherencia al tratamiento, eventos adversos, y muerte. Se mencionó que las posibles recaídas observadas en los pacientes que recibieron DFC provienen de estudios de baja calidad y no son estadísticamente significativos. Por último, la directora de prevención y control de TB del MINSA, mencionó que se implementaría las DFC a nivel nacional y que las compras se realizarán a través del *Global Drug Facility (GDF) Stop TB Partnership/OPS/OMS* para garantizar que los medicamentos posean una adecuada biodisponibilidad de rifampicina, lo cual ha sido una preocupación señalada por varios especialistas.



Así, la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud ha iniciado la implementación de DFC para el tratamiento de TB sensible, la cual se encuentra incluida en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS-VIH/SIDA y la Malaria del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). Sin embargo, la decisión de esta implementación es cuestionada por un grupo de médicos especialistas de EsSalud que afirman que la DFC no tiene evidencia que respalde su efectividad y que por el contrario podría ser contraproducente para la curación de la tuberculosis. Con relación a lo expuesto previamente, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud a través de la Carta N.º 767-GCPS-ESSALUD-2018, le solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) su opinión técnica con respecto al tratamiento de DFC para TB sensible.



**ESQUEMA DE DOSIS FIJAS (QUE INCLUYEN: ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA, Y ETAMBUTOL/ ISONIAZIDA, RIFAMPICINA)**

Tabla 1: Dosis de tratamiento de primera línea para TB sensible en personas de 15 años a más publicada en la modificatoria de la NTS N° 104-MINSA/DGCP-V0.1, que se aprobó mediante Resolución Ministerial N° 725-2018/MINSA

| Medicamentos | Primera fase (diaria) |                          | Segunda fase (tres veces por semana) |                            |
|--------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
|              | Dosis (mg/kg)         | Dosis máxima diaria (mg) | Dosis (mg/kg)                        | Dosis máxima por toma (mg) |
| Isoniazida   | 5 (4-6)               | 300                      | 10 (8-12)                            | 900                        |
| Rifampicina  | 10 (8-12)             | 600                      | 10 (8-12)                            | 900                        |
| Pirazinamida | 25 (20-30)            | 2000                     |                                      |                            |
| Etambutol    | 20 (15-25)            | 1600                     |                                      |                            |

Rango de dosis entre paréntesis



Tabla 2: Posología de DFC Anexo 22 de la modificatoria de la NTS N° 104-MINSA/DGCP-V0.1, que se aprobó mediante Resolución Ministerial N° 725-2018/MINSA

a) Pacientes con TB sensible sin VIH

| Medicamento   | Concentración y presentación farmacéutica               | Número de tabletas en DFC por día según peso de paciente sin VIH |          |          |       | Duración del esquema | Días en los que tomará el medicamento por fases |                            |
|---|---|--|----------|----------|-------|----------------------|---|----------------------------|
|   |   | 30-37 Kg   | 38-54 Kg | 55-70 Kg | >70Kg |                      | 1ra fase  | 2da fase                   |
|   |   |  |          |          |       |                      | 2(HREZ)* diario                                 | 4(H3R3)** 3 x sem 54 dosis |
| Rifampicina/<br>isoniazida/<br>pirazinamida/<br>etambutol | tableta<br>150 mg + 75 mg +<br>400 mg + 275 mg<br>(DFC) | 2  | 3        | 4        | 5     | 2 meses              | X   |                            |
| Rifampicina/<br>isoniazida                                | tableta<br>150 mg +150 mg<br>(DFC)                      | 2  | 3        | 4        | 5     | 4 meses              |   | X                          |

\*2(HREZ): 2 meses con (isoniazida +rifampicina + pirazinamida + etambutol).

\*\*4(H3R3): 4 meses con (isoniazida + rifampicina) tres veces por semana.





b) Pacientes con TB sensible con VIH

| Medicamento   | Concentración y presentación farmacéutica               | Número de tabletas en DFC por día según peso de paciente con VIH |          |          |       | Duración del esquema | Días en los que tomará el medicamento por fases |                                 |
|---|---|--|----------|----------|-------|----------------------|---|---------------------------------|
|   |   | 30-37 Kg   | 38-54 Kg | 55-70 Kg | >70Kg |                      | 1ra fase  | 2da fase                        |
|   |   |  |          |          |       |                      | 2(H)REZ)*<br>diario<br>90 dosis                 | 7(H)R)**<br>diario<br>175 dosis |
| Rifampicina/<br>isoniazida/<br>pirazinamida/<br>etambutol | tableta<br>150 mg + 75 mg +<br>400 mg + 275 mg<br>(DFC) | 2  | 3        | 4        | 5     | 2 meses              | X   |                                 |
| Rifampicina/<br>isoniazida                                | tableta<br>150 mg + 75 mg<br>(DFC)                      | 2  | 3        | 4        | 5     | 7 meses              |   | X                               |

\*2(H)REZ): 2 meses con (isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol) en forma diaria.

\*\*7(H)R): 7 meses con (isoniazida + rifampicina) en forma diaria.



Pautas generales de uso de DFC según lo establecido en el Anexo 22 de la modificatoria de la NTS N° 104-MINSA/DGCP-V0.1, que se aprobó mediante Resolución Ministerial N° 725-2018/MINSA:



- 1) En caso de reacciones adversas graves, las DFC obligarían a suspender el tratamiento completo, por lo tanto, se debe tratar con presentaciones individuales en función a la droga que provocó la reacción. De ser interrumpido el tratamiento la reinstauración de este no debe realizarse en DFC, sino en mono fármacos asociados para facilitar el ajuste de la dosis de rifampicina.
- 2) Fortalecer con acciones establecidas según la norma vigente de farmacovigilancia en el seguimiento de los pacientes en general, incluyendo aquellos que inician tratamiento con DFC.
- 3) En general, deben utilizarse con precaución en pacientes embarazadas, pacientes con gota, diabetes mellitus, insuficiencia renal moderada, y alteraciones convulsivas.
- 4) Pacientes con daño hepático previo, insuficiencia renal crónica avanzada, o con alergia conocida a algunos de los medicamentos del esquema, no deben usar fármacos en DFC. Estos deben ser evaluados para la indicación de su tratamiento.

DIGEMID incluyó el esquema de DFC en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos 2018 (PNUME), que se aprobó mediante Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA.



Tabla 3: Registro sanitario y precios de medicamentos en dosis combinadas y tabletas sueltas

| Medicamento  | Registro Sanitario*   | Precio por tableta en soles** |
|--|---|-------------------------------|
| <b>Dosis Fijas Combinadas (DFC)</b>  |   |                               |
| Isoniazida 75 mg,<br>Rifampicina 150 mg,<br>Pirazinamida 400 mg,<br>Etambutol 275 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>EE05933<br/>Nordic Pharmaceutical Company S.A.C</li> </ul>   | 0.421                         |
| Isoniazida 150 mg,<br>Rifampicina 150 mg   | No tiene registro sanitario   | 0.140                         |
| Isoniazida 75 mg,<br>Rifampicina 150mg   | <ul style="list-style-type: none"> <li>EE06002<br/>Nordic Pharmaceutical Company S.A.C</li> </ul>   | 0.114                         |
| <b>Tabletas Seltas (TS)</b>  |   |                               |
| Isoniazida 100 mg  | <ul style="list-style-type: none"> <li>EN00051<br/>Instituto Quimioterápico S.A.</li> <li>EN01011<br/>Albis S.A.C.</li> </ul>   | 0.129                         |
| Rifampicina 300 mg   | <ul style="list-style-type: none"> <li>EN01032<br/>Instituto Quimioterápico S.A.</li> <li>EN01530<br/>Teva Peru S.A.</li> <li>EN02068<br/>Teva Peru S.A.</li> </ul>   | 0.238                         |
| Pirazinamida 500 mg  | <ul style="list-style-type: none"> <li>EN02334 (pirazinamida)<br/>Instituto Quimioterápico S.A.</li> <li>EN04499(pirazinamida)<br/>Eurofarma Peru S.A.C</li> <li>EN06113 (neoclozarex)<br/>Laboratorios AC farma S.A</li> </ul> | 0.112                         |
| Etambutol 400 mg   | No tiene registro vigente en tableta suelta   | 0.112                         |

Fuente: \*Página web – DIGEMID, \*\* Precio de adquisición según el sistema informático SAP R/3-EsSalud a junio del 2018 para TS y Precio según SEACE para DFC a la fecha.

Como se observa en la tabla anterior, los costos de ambas presentaciones (i.e., DFC y TS), a la fecha según el SAP R/3-EsSalud para TS y el SEACE para DFC, son similares.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura, publicada en los últimos diez años, con respecto a la eficacia y seguridad del uso del esquema de dosis fijas combinadas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol) para pacientes con diagnóstico de tuberculosis sensible. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed-MEDLINE, MEDLINE (via OVID), EMBASE, Web of Science (WOS), Scopus, LILCAS, y Cochrane Library.



Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *the Scottish Medicines Consortium (SMC)*, y *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*. Asimismo, se revisaron publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica en neumología e infectología. Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



La selección de artículos por resúmenes y títulos se realizó por dos evaluadores de manera independiente, de haber alguna discordancia, esta fue discutida por ambos evaluadores hasta llegar a un acuerdo. La revisión de los artículos a texto completo se realizó por un solo evaluador; sin embargo, la selección final de artículos incluidos fue revisado por dos médicos especialistas y dos evaluadores.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH<sup>7</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador. La estrategia de búsqueda específica para cada base de dato se adjunta en el anexo A del presente documento.

<sup>7</sup> Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.



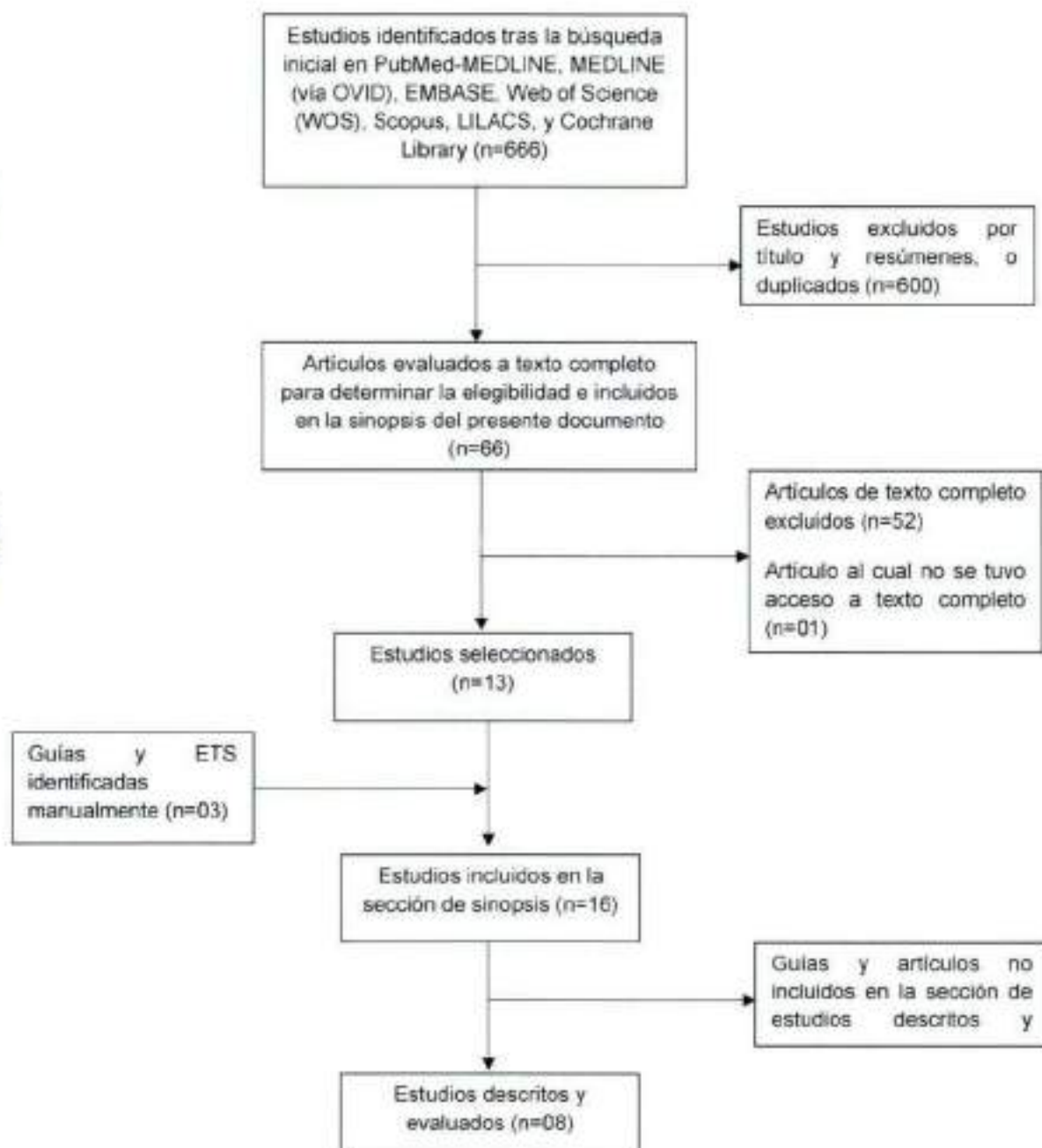
### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas consideradas de referencia para la especialidad; y/o cuya metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA





## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad para el sustento del uso de DFC en la fase inicial (i.e., dosis combinadas de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol) y de mantenimiento (i.e., dosis combinadas de isoniazida y rifampicina). Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GPC, ETS, RS y ECA fase III).

### Guías de Práctica Clínica (GPC):

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- World Health Organization (OMS, siglas en castellano) - Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (World Health Organization (WHO) 2017).
- The American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, e Infectious Diseases Society of America - Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis, 2016 (Nahid et al. 2016).



### Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS):

No se identificó Evaluaciones de tecnología sanitaria.

#### Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH – *“Fixed Dose Combination versus Single Drug Formulation for the Treatment of Tuberculosis: Comparative Clinical Evidence, Safety, Cost-effectiveness, and Guidelines, 2011”* (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2011). No se incluye por ser un reporte de respuesta rápida, pero se describe brevemente a continuación: De manera general, este reporte menciona que las guías basadas en evidencia identificadas (la guía realizada por NICE, 2011; por la OMS, 2011; por la agencia de salud pública de Canadá y la asociación de pulmón de Canadá, 2007; el reporte de la Haya, 2006; y el comité de asociación de expertos API, 2006) recomiendan el uso de los esquemas de dosis fijas combinadas. Sin embargo, no muestra evidencia con relación a la efectividad clínica, la seguridad, o la costo-efectividad entre ambas alternativas (las dosis fijas combinadas o las dosis separadas). La revisión de la literatura de este reporte se realizó entre 1 de enero del 2006 y 3 de noviembre del 2011. Se menciona que las guías identificadas recomiendan el uso del esquema de DFC y que dos guías (la realizada por NICE, 2011 y la por





la OMS, 2011) recomiendan que las dosis fijas combinadas sean parte de cualquier tratamiento para tuberculosis. En esta revisión rápida realizada por CADTH se identificaron los mismos ensayos incluidos en la sinopsis de la presente evaluación, publicados hasta la fecha de búsqueda (Lienhardt et al., 2011; Bartacek et al., 2009; Suryanto et al., 2008; y Zaka-Ur-Rehman et al., 2008).

### Revisiones sistemáticas (RS):

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Lima et al., 2017 – *“Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis”* (Lima et al. 2017). En esta revisión se incluyeron 5 ensayos clínicos, por orden de mención en la tabla 1 de la RS:
  - Su et al., 2002
  - Gravendeel et al., 2003
  - Zaka-Ur-Rehman et al., 2008
  - Bartacek et al., 2009
  - Lienhardt et al., 2011
  
- Gallardo et al., 2016 – *“Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis”* (Gallardo et al. 2016). En esta revisión se incluyeron 11 ensayos clínicos, por orden de mención en la tabla 1 de la RS:
  - Bartacek et al., 2009
  - Chaulte et al., 1995
  - Geiter et al., 1987
  - Lienhardt et al., 2011
  - RCTAI 1989
  - Su et al., 2002
  - Suryanto et al., 2008
  - Teo et al., 1999
  - Zaka-Ur-Rehman et al., 2008
  - Zhang et al., 1996
  - Zhu et al., 1998





**Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:**

- Valderrama et al., 2017 – “Adverse events during the use of fixed-dose combinations compared to single-drug formulations in the treatment of pulmonary tuberculosis dose”. No se incluyó por ser un poster.
- Zhang et al., 2015 – “Side Effects of Tuberculosis Treatment with Fixed-Dose Combinations” (Zhang et al. 2015). No se incluyó por ser una carta al editor.
- Albana et al., 2013 – “Fixed-dose combination antituberculosis therapy: A systematic review and meta-analysis” (Albanna et al. 2013). Esta revisión no se incluyó ya que dentro de los estudios que considera no solo incluyó ECA, sino también incluyó un estudio observacional y tres estudios no comparativos. Además, en esta revisión se incluyeron estudios que evaluaron DFC de dos, tres, y cuatro fármacos, sin especificar la fase de tratamiento. Brevemente, en este artículo, los autores concluyen que a pesar de que las DFC simplifican el tratamiento para TB, la evidencia no indica que las DFC supongan una mejora en comparación con las TS.



**Ensayos Clínicos (EC):**

**Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:**

- Aseffa Et al., 2016 – “Efficacy and Safety of ‘Fixed Dose’ versus ‘Loose’ Drug Regimens for Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Two High TB-Burden African Countries: a Randomized Controlled Trial” (Aseffa et al. 2016).
- Lienhardt et al., 2011 – “Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis. of the Study C randomized controlled trial” (Lienhardt et al. 2011).
- Bartacek et al., 2009 – “Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis” (Bartacek et al. 2009).

**Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:**

- Publicaciones identificadas en la búsqueda de la presente evaluación:
  - Wu et al., 2015 – “Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment” (Wu et al. 2015).



- Nunn et al., 2014 – *“Results at 30 months of a randomized trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis”* (Nunn et al. 2014). Publicación de los resultados de seguimiento a los 30 meses del ensayo clínico “Study C” cuya publicación provincial es por Lienhardt et al., 2011.
  - Suryanto et al., 2008 – *“Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia?”* (Suryanto et al. 2008). Este estudio fue el seguimiento de una proporción de los pacientes que previamente fueron enrolados en un estudio de cohorte en los años 1999 a 2001, en dicho estudio previo se observó que tanto las DFC de cuatro fármacos como las TS tenían altas tasas de cura (alrededor de 95 %). Así, el objetivo del estudio publicado por Suryanto et al., fue analizar otros desenlaces de la cohorte del estudio previo, a la cual se le sumaron pacientes adicionales, luego de un seguimiento realizado entre el 2004 y 2005 para evaluar el estado actual de los pacientes, el cual podía incluir saludable (sin presencia de TB), con TB, o muerte. Esto con la finalidad de evaluar si las tasas de recaída fueron similares con ambas intervenciones. Brevemente, con respecto a los resultados, se menciona con respecto a la tasa de recaída global, que esta fue de 7.0 % en pacientes en quienes estuvo disponible una muestra de esputo y se observa que estas recaídas fueron más frecuentes en el grupo de DFC en comparación con TS (10.1 % vs 2.7 %, respectivamente,  $P = 0.074$ ) aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Aunque se menciona que no fue parte del protocolo, se decidió hacer un seguimiento de un año luego de duración para ver las tasas de recaídas. Sin embargo, este seguimiento solo se hizo a los pacientes de 10 centros y no de los 15 previamente incluidos en el estudio.
  - Zaka- Ur-Rehman et al., 2008 – *“Clinical evaluation and monitoring of adverse effects for fixed multidose combination against single drug therapy in pulmonary tuberculosis patients”* (Zaka-Ur-Rehman, Jamshaid, and Chaudhry 2008).
- Publicaciones identificadas en las RS de Gallardo et al., y Lima et al., no identificadas en la búsqueda de la presente evaluación:
    - Su et al., 2002
    - Teo et al., 1999
    - Chaulte et al., 1995
    - Geiter et al., 1987
    - Zhang et al., 1996
    - RCTAI 1989
    - Zhu et al., 1998



De manera general, la búsqueda sistemática del presente documento se realizó en un horizonte temporal de 10 años, por ello no se incluyeron ninguno de estos estudios considerados en Gallardo et al., y Lima et al., ya que tienen más de 16 años de antigüedad de publicados.

#### Literatura sugerida por los especialistas

##### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Rabahi et al., 2017 - "*Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country*" (Rabahi, Silva Júnior, and Conde 2017) (artículo original en portugués).



##### Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Velásquez et al., 2018 – "*Making up the difference: ensuring the bioequivalence of fixed-dose combinations for tuberculosis*" (Velásquez, Davies, and Mitnick 2018). Este artículo se comentará en la sección de discusión. Sin embargo, no se incluye en la descripción y evaluación de la evidencia por ser una carta al editor.
- Court et al., 2018 – "*Quality assurance of rifampicin-containing fixed-drug combinations in South Africa: dosing implications*" (Court et al. 2018). Este artículo se comentará en la sección de discusión. Sin embargo, no se incluye en la descripción y evaluación de la evidencia, ya que la búsqueda no tuvo como objetivo incluir estudios de biodisponibilidad.
- Pramudita A., 2017 – "*Fixed-dose combination antituberculosis therapy as a risk factor for tuberculosis recurrence: an evidence-based case report*" (Pramudita, Rumende, and Findyartini 2017). Se revisó el texto completo de este artículo, sugerido por uno de los especialistas autores del presente dictamen. Sin embargo, se observó que esta es una revisión rápida de la literatura inspirada en el reporte de un caso. En esta revisión, si bien se valora la evidencia incluida, los criterios de inclusión no restringen según tipo de estudio, solo valoran que dichos estudios permitan responder al caso de interés. Así, los autores de este estudio solo llegan a incluir estudios observacionales de tipo cohorte.
- Toujani et al., 2016 – "*Contribution of fixed-dose combinations in the treatment of tuberculosis*" (Toujani et al. 2016). Este artículo no se incluye en la descripción y evaluación por ser un estudio observacional retrospectivo y no cumplir con los criterios de inclusión de diseño de estudio del presente dictamen. Adicional a ello, el link de enlace con el artículo original no lleva al artículo del cual se hace el resumen. De manera breve, el resumen de este estudio menciona que su





objetivo fue evaluar la contribución de las DFC en comparación con las tabletas sueltas en términos de eficacia, tolerancia, y ocurrencia de recaídas. Los autores de este estudio concluyen que si bien, bajo en análisis que realizan, se demuestra no inferioridad en la efectividad con un perfil de seguridad similar entre DFC y TS, el efecto de las DFC en la prevención de recaídas y resistencia aún no han sido probados.

Adicionalmente, en las reuniones realizadas con los especialistas se sugirieron los documentos de revisión, actualización, y elaboración de la lista complementaria realizada por DIGEMID. Así a continuación se mencionan todos los informes identificados en el repositorio de la página web de DIGEMID: tres informes para la revisión y actualización del PNUME y tres informes para la Elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, las ITS-VIH/SIDA y la Malaria al PNUME, que corresponde a los tres tipos de DFC, uno para la fase inicial o intensiva y dos para la fase de continuación con diferentes dosis. Estos serán discutidos en la sección de discusión del presente dictamen.



- Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA 2015  
Proceso: Revisión y actualización del Petitorio Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).  
Medicamento solicitado: rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol 275 mg tableta.
- Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA 2015  
Proceso: Elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, las ITS-VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).  
Medicamento solicitado: rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol 275 mg tableta.
- Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA  
Proceso: Revisión y actualización del Petitorio Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).  
Medicamento solicitado: rifampicina 150mg + isoniazida 75 mg tableta.
- Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA  
Proceso: Elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS-VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).  
Medicamento solicitado: rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg tableta.



- Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA  
Proceso: Revisión y actualización del Petitorio Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).  
Medicamento solicitado: rifampicina 150 mg + isoniazida 150 mg tableta.
- Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA  
Proceso: Elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS-VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).  
Medicamento solicitado: rifampicina 150 mg.+ isoniazida 150 mg tableta.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **World Health Organization (OMS, siglas en castellano) - Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, actualización 2017**

Para el tratamiento de tuberculosis sensible se recomienda el esquema de DFC por encima del uso de las TS. Esta recomendación es condicional y existe baja certeza en torno a la evidencia detrás de dicha recomendación.

En esta guía se menciona que la justificación detrás de esta recomendación se basa en una revisión sistemática que incluye ensayos clínicos controlados de Albana et al., y una RS Cochrane de Gallardo et al; ambas publicaciones se encuentran incluidas dentro del presente documento y se desarrollan más adelante. Los autores de la guía mencionan que dichas publicaciones encuentran una no inferioridad del esquema de DFC en términos de falla al tratamiento, muerte, adherencia al tratamiento y eventos adversos, en comparación con las presentaciones por separado (TS) de los mismos fármacos. Asimismo, se menciona que, si bien hubo un incremento en la conversión del cultivo a los dos meses de tratamiento en los pacientes que usaron las DFC, al final del tratamiento no hubo diferencias. Además, los autores también mencionan que, si bien se observó una mayor tasa de recaídas, esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa y que la decisión de recomendación de uso de las DFC se basó principalmente en la satisfacción del tratamiento por parte de los pacientes. Por otro lado, también se menciona que si bien en la evidencia en la cual se basa dicha recomendación no se estudió la biodisponibilidad de las drogas en la formulación de DFC, estudios previos no indican inconvenientes con respecto a la biodisponibilidad de los fármacos incluidos en dichas DFC. Sin embargo, se menciona que es necesario que se realicen estudios farmacocinéticos que permitan evaluar la biodisponibilidad entre las DFC y los fármacos por separado. Por último, mencionan que el beneficio de las DFC para los programas de tuberculosis radica principalmente en simplificar la logística del



tratamiento, desde abastecimiento, reducción de personal de salud, y una disminución en la carga de medicamentos recibidos por el paciente.

Adicional a lo mencionado previamente, la OPS/OMS recomienda siempre tener las drogas por separado para casos específicos tales como el tratamiento para TB-MDR que requieran de medicamentos de primera línea o cuando se presenta reacciones adversas y es necesario reintroducir los fármacos de manera separada.

**The American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, e Infectious Diseases Society of America - Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis, 2016 (Nahid et al. 2016)**



Dentro de los regímenes de tratamiento para enfermedad en la que no se sabe o no se sospecha de resistencia al medicamento (TB sensible), se recomienda una fase intensiva de dos meses que contenga isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol; seguida por una fase de continuación de cuatro meses de isoniazida y rifampicina. Así se mencionan cuatro regímenes ambos compuestos de dos fases (la fase intensiva y la fase de continuación) y ambos incluyendo los mismos fármacos, pero con diferentes intervalos y número de dosis. Así, para pacientes recién diagnosticados con TB pulmonar se recomienda como régimen preferido que la fase intensiva sea de siete días a la semana por 8 semanas (56 dosis), o cinco días a la semana por 8 semanas (40 dosis); y que la fase de continuación se dé por siete días a la semana por 18 semanas (126 dosis), o cinco días a la semana por 18 semanas (90 dosis). En el caso de pacientes en los que el DOT frecuente en la fase de continuación es difícil de lograr, se recomienda las mismas alternativas de dosis en la fase intensiva mencionada previamente, pero en la fase de continuación se recomienda dar el tratamiento solo tres veces por semana por 18 semanas (54 dosis). Otras dosis alternativas recomendadas son de 24 dosis en la fase intensiva de tres veces a la semana por 8 semanas o 24 dosis tres veces por semana por 8 semanas y 54 dosis en la fase de continuación de 3 veces por semana por 18 semanas. En ambos casos de estas últimas dos dosis alternativas se menciona que se use con precaución en pacientes con VIH o enfermedad cavitaria.



Con respecto a las DFC mencionan que los ensayos clínicos y una reciente RS revisados concluyen de manera general que no existe una diferencia significativa entre las DFC y las TS para desenlaces de relevancia, los cuales incluyen baciloscopia o conversión en el cultivo, falla, recaída, muerte, eventos adversos serios, o eventos que lleven a la discontinuación del tratamiento. Asimismo, mencionan las ventajas de usar DFC las cuales incluyen facilidad en la administración y el potencial de reducir errores en las medicaciones. Específicamente, la simplificación en la logística de los medicamentos y en la prescripción de estos. Adicionalmente, en el material

complementario se menciona que, en los Estados Unidos, de donde procede esta GPC, se cuenta con dos prestaciones de DFC que incluyen isoniazida y rifampicina (la combinación utilizada en la fase de mantenimiento) y otro que incluye isoniazida, rifampicina y pirazinamida (DFC; pero de tres fármacos, no cuatro como se planea en la intervención de evaluación del presente dictamen en la fase inicial/intensiva). Se menciona que estas alternativas son una estrategia para minimizar la posible monoterapia (es decir, evita que no se de toda la combinación de drogas necesarias), sobre todo cuando no es posible realizar DOT. Asimismo, también indican que las DFC permiten reducir el número de tabletas consumidas por el paciente, ya que éstas están combinadas en proporciones compatibles con los regímenes diarios, los cuales son los regímenes preferidos.

Tabla 4: Cuadro de las recomendaciones de esta guía en torno a las dosis y rango para adultos según kilogramos por medicamento (tabletas sueltas).

| Frecuencia<br>Medicamento | Frecuencia                        |                                 |                                 |                                 |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                           | Diaria                            | Una vez a la semana             | Dos veces a la semana           | Tres veces a la semana          |
| Isoniazida                | 5 mg/kg<br>(usualmente 300 mg)    | 15 mg/kg<br>(usualmente 900 mg) | 15 mg/kg<br>(usualmente 900 mg) | 15 mg/kg<br>(usualmente 900 mg) |
| Rifampicina               | 10 mg/kg<br>(usualmente 600 mg)   |                                 | 10 mg/kg<br>(usualmente 600 mg) | 10 mg/kg<br>(usualmente 600 mg) |
| Pirazinamida <sup>8</sup> | 1000 mg (18.2-25.0) <sup>9</sup>  |                                 | 2000 mg (36.4-50.0)             | 1500 mg (27.3-37.5)             |
|                           | 1500 mg (20.0-26.8) <sup>10</sup> |                                 | 3000 mg (40.0-53.6)             | 2500 mg (33.3-44.6)             |
|                           | 2000 mg (22.2-26.3) <sup>11</sup> |                                 | 4000 mg (44.4-52.6)             | 3000 mg (33.3-39.5)             |
| Etambutol                 | 800 mg (14.5-20.0)                |                                 | 2000 mg (36.4-50.0)             | 1200 mg (21.8-30.0)             |
|                           | 1200 mg (16.0-21.4)               |                                 | 2800 mg (37.3-50.0)             | 2000 mg (26.7-35.7)             |
|                           | 1600 mg (17.8-21.1)               |                                 | 4000 mg (44.4-52.6)             | 2400 mg (26.7-31.5)             |

<sup>8</sup> Los pesos mencionados en el pie de página de la columna de dosis diarias de rifampicina se repiten para las demás columnas de rifampicina. Asimismo, estas también se repiten para etambutol

<sup>9</sup> Rango de 40 a 55 kg de peso. Los paréntesis representan el cálculo de los mg/kg del máximo y mínimo del rango de peso.

<sup>10</sup> Rango de 56 a 75 kg de peso. Los paréntesis representan el cálculo de los mg/kg del máximo y mínimo del rango de peso.

<sup>11</sup> Rango de 76 a 90 kg. Los paréntesis representan el cálculo de los mg/kg del máximo y mínimo del rango de peso.



## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

### **Lima et al., 2017- Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis**

Esta revisión tuvo como objetivo determinar si el uso de DFC de cuatro fármacos era más seguro o más efectivo que las TS. Así, se realizó una RS siguiendo los lineamientos de PRISMA. La evaluación se realizó en las bases de datos de la librería de Cochrane, LILACS, MEDLINE, SciELO, Scopus, Web of Science, Science Direct, EMBASE, CAPES, y bases de datos de dominio público. La búsqueda se realizó hasta el 10 de setiembre del 2013, incluyendo artículos en inglés, francés y español. Se revisó ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran pacientes con TB pulmonar recién diagnosticados comparando los regímenes de DFC de cuatro fármacos con las TS en los dos primeros meses de tratamiento. La revisión se hizo por dos revisores independientes y hubo un tercer revisor en caso de cualquier desacuerdo. El desenlace principal fue la eficacia y el secundario la seguridad. Las definiciones de los tratamientos se dieron siguiendo los mismos incluidos en las guías de la OMS. El éxito en el tratamiento se definió como número de pacientes que fueron curados o que completaron el tratamiento completo. Falla se definió como paciente que no se presentó en el servicio de salud por 30 días consecutivos. La calidad de los estudios incluidos fue evaluada siguiendo la escala de Jadad. Se calcularon odd ratios (ORs) con un nivel de significancia del 5 %. Según los resultados del test de homogeneidad, evaluado usando el test de Cochran Q test, se utilizó el método de efectos aleatorios o fijos. Luego de la revisión a texto completo, se incluyeron cinco ensayos clínicos, que incluyeron un total de 3502 pacientes. Todos estos estudios fueron realizados en países con alta incidencia de tuberculosis (África, Asia, y Latinoamérica).

Brevemente, con respecto a los resultados generales del meta-análisis realizado, se observa que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de conversión de baciloscopia para la fase inicial del tratamiento (log OR -0.09; IC95 % -0.37 a 0.18), de igual modo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al final del tratamiento (log OR 0.14; IC95 % -0.27 a 0.54). Con respecto a falla al tratamiento, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (log OR 0.05; IC95 % -0.82 a 0.92). Y finalmente, lo mismo ocurrió con respecto a los eventos adversos (log OR 0.24; IC95 % -0.32 a 0.79).

En esta RS se incluyó el estudio de Lienhardt et al., 2011 y el de Bartacek et al., 2008, los cuales con incluidos por separado en la sección de ensayos clínicos del presente documento. Adicionalmente, esta revisión incluyó tres ensayos clínicos adicionales, los cuales fueron anteriores a la fecha de búsqueda de los últimos diez años. Finalmente, los autores de esta revisión concluyen que todos los estudios incluidos muestran que las DFC proveen una mayor comodidad al paciente al reducir el número de píldoras a



ingerir y esto se refleja en una menor incidencia de eventos adversos gastrointestinales observados. Además, menciona que la DFC debería de implementarse de manera paralela a que se realicen estudios de farmacovigilancia y ensayos pragmáticos.

### **Gallardo et al., 2016 - Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis**



Esta es una revisión Cochrane cuyo objetivo fue comparar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de los regímenes de dosis fijas combinadas (DFC) para el tratamiento de tuberculosis en pacientes recientemente diagnosticados, en comparación con las formulaciones de tabletas sueltas para cada fármaco (TS). Solo se consideraron ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA), los cuales incluyeron personas de 15 años a más con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar confirmada por esputo y/o cultivo según la definición de caso de tuberculosis dada por la OMS. Se excluyeron personas con tuberculosis extrapulmonar, pacientes previamente tratados, y niños. Dado que esta RS excluyó a población de niños, de identificarse ECA que incluyesen tanto adultos como niños, decidió incluirse solo aquellos que tuvieran análisis por subgrupos donde se reportaran los resultados de los adultos. Todos los ensayos tenían un periodo de tratamiento de por lo menos dos meses, pero sin exceder los nueve meses.



Los desenlaces principales de esta revisión fueron el desenlace combinado de falla al tratamiento, recaída o muerte (por cualquier causa), y además estos mismos desenlaces, pero tomados de manera separada. Los desenlaces secundarios fueron el frotis de esputo (baciloscopia) o conversión del cultivo (siendo este último el elegido de haber información de ambos), tiempo de conversión de baciloscopia o cultivo, tiempo de recaída, adherencia al tratamiento, adquisición de resistencia a fármacos, satisfacción de los pacientes (que incluyó: satisfacción general, que no hubiesen problemas a la hora de ingerir el medicamento-deglutir, sabor aceptable) y eventos adversos (que incluyeron: los eventos adversos serios, eventos que llevaron a la discontinuación del tratamiento, y otros eventos adversos). Se evaluaron los desenlaces a los dos o tres meses, al final del tratamiento, y durante el seguimiento.

Para esta revisión, se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos las cuales incluyeron el registro especializado del grupo de enfermedades infecciosas de Cochrane, el registro central de Cochrane de ensayo clínicos, MEDLINE, EMBASE, y LILACS, la búsqueda se realizó hasta noviembre del 2015. Adicionalmente, para identificar ensayos en ejecución, se realizó una búsqueda en el meta registro de ensayos controlados (mRCT, por sus siglas en inglés) y en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la OMS (WHO ICTRP, por sus siglas en inglés). Por último, también se consultó a investigadores en el tema sobre otros posibles estudios y las referencias de todos los estudios incluidos, así como también se verificó en



organizaciones relacionadas a la investigación en tuberculosis, como OMS, el consorcio de ensayos en tuberculosis (TBTC, por sus siglas en inglés), la unión internacional el contra de tuberculosis y enfermedades del pulmón, y el programa global de tuberculosis de la OMS. La elección de los artículos se hizo por dos revisores de manera independientes, primero se revisó por títulos y resúmenes y luego por texto completo, de haber un desacuerdo se llamó a un tercer revisor para llegar a un acuerdo. La extracción de la información y la evaluación del riesgo de sesgo de esta, también se realizó por dos revisores y otros dos revisores o un tercer revisor, respectivamente, de haber discrepancias tanto en la recolección como en la evaluación del riesgo. El riesgo se evaluó usando la herramienta estandarizada para evaluación de riesgo de Cochrane, donde se evalúan seis componentes, lo cuales incluyen, generación de secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento, información incompleta, reporte selectivo de los desenlaces, y otras fuentes de sesgo.



Se analizó el efecto del tratamiento estimando el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza al 95 %, de haber resultados de naturaleza continua se calculó la diferencia de las medias del efecto con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. Adicionalmente, también se evaluó el efecto de tratamiento para tiempo hasta evento estimando el riesgo instantáneo (HR), con intervalos de confianza al 95 %. Para los análisis principales no se consideró la información faltante y solo se hizo uso de la información disponible. Se realizó un análisis de sensibilidad, en la población por intención a tratar, para los desenlaces dicotómicos como falla, recaída y frotis de esputo o conversión de cultivo a los dos meses y al final del tratamiento. El análisis en la población por intención a tratar tomo el supuesto de que todos los participantes que se perdieron en el seguimiento presentaron eventos negativos para los desenlaces considerados. Así, hubo tres comparaciones, la primera con relación al grupo de DFC en comparación a TS con la data disponible, la segunda comparando ambos grupos, pero con un análisis de sensibilidad por riesgo de sesgo, y la tercera también comparando ambos grupos, pero con un análisis de sensibilidad en la población por intención a tratar. La heterogeneidad entre los ensayos se evaluó utilizando el *forest plot*, la prueba de  $\chi^2$  con un nivel de significancia del 10 %, y el cálculo del estadístico  $I^2$ , en el cual se consideró que de 50 % a más había una moderada heterogeneidad y de 75 % a más había una alta heterogeneidad. También se utilizó el *funnel plot* para evaluar posible sesgos de publicación y la probabilidad que haya un efecto por estudios pequeños (*small study effect*), ya que estudios pequeños a veces muestran efectos más grandes que estudios grandes (Schwarzer, Carpenter, and Rücker 2015).



Brevemente, con respecto a los resultados generales de este meta-análisis, se menciona lo siguiente: Con respecto al desenlace combinado, no hubo ningún ensayo que lo estudiara, por lo tanto, no se logró evaluar dicho desenlace. Así, en relación a otros desenlaces de interés de esta RS, se incluyó un total de trece ensayos, lo que dio un total de 5824 participantes. Con respecto a falla al tratamiento se incluyeron siete ensayos clínicos con un total de 3606 participantes se observó que no había diferencias

estadísticamente significativas entre el régimen de DFC y las TS (RR: 1.28; IC95 % 0.82-2.00; efecto global  $p = 0.28$ ). Con respecto a las recaídas se observó una diferencia marginal favoreciendo a las TS (RR: 1.28; IC95 % 1.00 -1.64; efecto global  $p = 0.053$ ). Es de notar que, el límite inferior del intervalo incluye al valor nulo de significancia estadística. Es decir que, el grupo que recibió TS tuvo un menor riesgo de recaídas, aunque la significancia estadística fue marginal. Este desenlace incluyó información proveniente de 10 ensayos clínicos con un total de 3621 participantes. Por último, con respecto a mortalidad, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre DFC y TS (RR: 0.99, IC95 % 0.96 -1.02; efecto global  $p = 0.84$ ), se incluyeron 7 ensayos clínicos considerados de alta calidad de evidencia con un total de 2319 participantes. Además, con respecto a la adherencia se observó que tanto a los 8 meses (RR: 1.04; IC95 % 0.96 - 1.12; efecto global  $p = 0.37$ ) como al final del tratamiento (RR: 1.01; IC95 % 0.97-1.06; efecto global  $p = 0.64$ ) no hubo diferencias estadísticamente significativas. Lo mismo ocurre con la adquisición de resistencia (RR: 0.76; IC95 % 0.15-3.77; efecto global  $p = 0.74$ ). Con relación a la satisfacción del paciente se presenta los resultados de cuatro análisis por subgrupo, de los cuales dos resultan ser estadísticamente significativos (beneficiando al grupo de DFC en comparación con las TS) (RR: 1.50; IC95 %: 1.37-1.65; efecto global  $p < 0.00001$  y RR: 1.39; IC95 % 1.27-1.51; efecto global  $p = 0.00001$ ), y dos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (RR: 1.04; IC95 % 0.97-1.12; efecto global  $p = 0.24$  y RR: 1.03; IC95 % 1.00-1.06; efecto global  $p = 0.087$ ). Adicionalmente, con respecto a eventos adversos serios y discontinuación de tratamiento por eventos adversos (RR: 1.45; IC95 % 0.90-2.33; efecto global  $p = 0.13$  y RR: 0.96; IC95 % 0.56-1.66; efecto global  $p = 0.89$ ; respectivamente), tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Finalmente, en relación con otros eventos adversos no se encuentra diferencia estadísticamente significativa de presentarse dos decimales como los otros desenlaces que tampoco muestra significancia estadística, sin embargo, los autores reportan tres decimales, observándose una diferencia marginal (RR: 0.85; IC95 %: 0.72-1.00; efecto global  $p = 0.048$ ).

Es de notar que no todos los ensayos incluidos en los diferentes desenlaces presentados en el párrafo anterior tienen como intervención de interés DFC de cuatro medicamentos, tal como es de interés para el presente dictamen. No se presenta los resultados de los ensayos de manera separada para el subgrupo de pacientes que recibieron como intervención DFC de 4 medicamentos.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS

#### **Aseffa et al., 2016 - Efficacy and Safety of 'Fixed Dose' versus 'Loose' Drug Regimens for Treatment of Pulmonary Tuberculosis in two High TB-Burden African Countries: a Randomized Controlled Trial**

Este ensayo no fue incluido ni en la revisión por Gallardo et al., ni en la de Lima et al. Este fue un ensayo de no inferioridad, aleatorizado y simple ciego (en donde el investigador esta cegado al tratamiento que reciben los pacientes, ya que este es dado por enfermeras fuera de la investigación). El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de los esquemas de DFC de medicamentos antituberculosos, en comparación con los mismos medicamentos, pero en TS, en pacientes recién diagnosticados con tuberculosis pulmonar. Este estudio fue financiado por el programa especial en investigación y capacitación de enfermedades tropicales (*Special Programme on Research and Training in Tropical Disease*, TDR), el cual es un programa copatrocinado por UNICEF/UNDP/el Banco Mundial/OMS. El financiamiento de TDR fue dado por el gobierno y las contribuciones de los copatrocinadores. Adicionalmente, también hubo apoyo por parte de la agencia estadounidense de desarrollo internacional (USAID, por sus siglas en inglés), sin embargo, se menciona que este no tuvo participación en el diseño o conducción del ensayo. Este estudio fue realizado en cinco sitios de dos países africanos de alta carga de tuberculosos y VIH, Etiopia y Nigeria.

El cálculo del tamaño muestral consideró necesario por lo menos 498 pacientes por brazo, considerando hasta una disminución del 4 % (como clínicamente aceptable) en la proporción de pacientes curados con DFC con un poder de 90 % y un nivel de significancia de 5 % de una cola. Asimismo, se asumió un 96 % de tasa de curación en el brazo de TS y no más de 10 % de pacientes sin un cultivo al final del tratamiento. Así, según el flujograma reportado se aleatorizó a 1000 pacientes<sup>12</sup> para recibir DFC o TS (500 pacientes a cada brazo de tratamiento) del 2007 al 2010 y el seguimiento se completó en el 2011. Los pacientes de ambos brazos recibieron una fase inicial intensiva de 8 semanas de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol; y una fase de continuación de 16 semanas de rifampicina e isoniazida. En ambas fases se utilizó la aproximación de terapia directamente observada (DOT, por sus siglas en inglés). Esta aproximación consiste en que el personal de salud o una persona designada, que no sea un familiar del paciente, le proporcione el medicamento al paciente y lo observe hasta que este se haya ingerido el medicamento (Minnesota Department of Health 2016).

<sup>12</sup> Inconstancia en el reporte: En este artículo de manera escrita en la sección de procedimientos se menciona que, de un total de 2209 pacientes tamizados, se aleatorizó a 1209 pacientes. Sin embargo, en el flujograma de resultados se muestra que se solo aleatorizaron 1000 pacientes (500 a cada brazo de tratamiento) y que más bien 1209 pacientes fueron excluidos luego del tamizaje antes de la aleatorización.



Se incluyeron a pacientes adultos (mayores de 18 años) recientemente diagnosticados, positivos al frotis de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (baciloscopia positiva), con tuberculosis pulmonar (se consideró positivos a tuberculosis pulmonar a los pacientes que obtuvieron dos de tres frotis positivos, o dos de cinco frotis en caso solo uno de los tres primeros frotis fuera positivo), peso de por lo menos 40 kg, dirección de casa verificable, con prueba para VIH, de ser VIH positivos con conteo de CD40 mayor a 350 células/mm<sup>3</sup>. Adicionalmente, se excluyeron a los pacientes VIH positivos con tratamiento antirretroviral, pacientes con historia previa de tratamiento antituberculosos, comorbilidades que requiriesen hospitalización, enfermedades psiquiátricas, abuso de drogas o alcohol, embarazo, y tuberculosis extrapulmonar.



Los desenlaces de interés primarios fueron la cura microbiológica y el riesgo de eventos adversos luego de seis meses de haber finalizado el tratamiento. El margen pre-especificado de diferencia en la tasa de curación fue de 4 puntos porcentuales. El análisis se realizó en la población por intención a tratar modificado (mITT), la cual incluyó a todos los pacientes aleatorizados con resultados de cultivo para TB positivos en la línea de base y que por lo menos hubieran recibido una dosis del tratamiento. Los pacientes que no tuvieron un cultivo al final del tratamiento se consideraron como fallas. Así, de un total de 1000 pacientes aleatorizados, se incluyó 924 pacientes en los análisis de la población por mITT (459 en el brazo de DFC y 465 en el de TS). El motivo de exclusión de los pacientes previamente aleatorizados para ambos grupos (41 para el brazo de DFC y 35 para el de TS) fue presentar un cultivo negativo en la línea de base o que los resultados no se encontraran disponible. Adicionalmente, también se realizaron análisis donde los pacientes que no tenían un cultivo al final del tratamiento fueron considerados como pérdidas y excluidos del análisis (intención a tratar con casos completos-mITTcc). Por último, se hizo también un análisis por protocolo donde se consideró a la subpoblación de la población por mITTcc que habían recibido por lo menos el 95 % de las dosis del tratamiento al cual fueron aleatorizado. Para este análisis se excluyeron 162 pacientes adicionales a los del análisis por mITT (75 en el brazo de DFC y 87 en el de TS) con un tratamiento inadecuado y 43 pacientes sin un resultado de cultivo al final del tratamiento. Para el análisis del desenlace principal de cura a la semana 24 de tratamiento, se obtuvieron los porcentajes de cura de cada brazo de tratamiento y la diferencia entre los grupos se evaluó usando el método Agresti-Caffo para obtener el límite inferior del intervalo de confianza al 95 % de una cola o el límite inferior del intervalo de confianza al 90 % de dos colas. Así, el brazo que recibió el esquema de DFC se consideró no inferior al de TS siempre y cuando el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia de los porcentajes (la resta de DFC menos TS) no fuera menor a -4.



En cada visita se recolectaron dos muestras de esputo y se examinó la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes usando la tinción de Ziehl-Neelsen o por microscopia fluorescente y se consideró positivos a los pacientes que obtuvieron dos de tres frotis positivos, o dos de cinco frotis en caso solo uno de los tres primeros frotis fuera positivo

(de tener solo una muestra positiva dentro de las tres primeras muestras, se tomaron dos muestras más, una en la mañana y otra en cualquier momento del día). Se utilizó el método de proporción para examinar la susceptibilidad a los medicamentos antituberculosos evaluados en este ensayo.

### ***Cura a las 24 semanas de tratamiento***

Este fue considerado el desenlace principal del ensayo. "Cura" para este desenlace se definió como un cultivo negativo a la semana 24 en pacientes que no hubieran fallado al tratamiento<sup>13</sup>, de no tener los resultados de la semana 24 se consideraron los resultados de la semana 20.

Al final del tratamiento, el 86.7 % (398/459) de los pacientes en el grupo de DFC y el 85.2 % (396/465) de pacientes en el grupo de TS, tenía un cultivo negativo, es decir un resultado favorable de cura. La diferencia fue de 1.5 % (IC90 % -2.2 % a 5.3 %), no hubo una diferencia estadísticamente significativa, ya que el intervalo de la diferencia incluye el valor cero y además sería no inferior al no pasar el margen de no inferioridad preestablecido de -4. En el análisis por protocolo se menciona que tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa (bastante marginal) (98.9 % en el grupo de DFC y 96.9 % en el grupo de TS, con una diferencia de 2.0 %; IC90 % 0.1 % a 3.8 %), lo mismo para el segundo análisis (98.8 % y 97.1 %, respectivamente, con una diferencia de 1.7 %; IC90 % 0.0 % a 3.4 %). En todos los casos el intervalo de confianza inferior de la diferencia se encuentra dentro del margen preespecificado de no inferioridad, con un intervalo que incluye al cero o es marginal a este (i.e., 0.1).

### ***Proporción de pacientes con tratamiento completo***

No se evaluó la adherencia tal cual, pero se midió la proporción de pacientes con tratamiento completo, definido como aquellos pacientes que tomaron al menos 54 de 58 dosis, es decir el 96.4 % del total de las dosis en la fase inicial intensiva y 107 de 122, es decir el 95.5 % de la dosis en la fase de continuación.

En la población por intención a tratar la adherencia fue bastante alta. Así, el 96.6 % del total de pacientes completó tratamiento en la fase intensiva, el 97 % en el brazo con DFC y el 96.2 % en el brazo con TS. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.6$ ). En la fase de continuación el 80.7 % del total de pacientes completó el tratamiento, 81.6 % en el grupo de DFC y 79.8 % en el grupo de TS. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.5$ ). En la población por mITT, el 82.5 % completó el tratamiento, el 83.7 % del grupo de DFC y 81.3 % del grupo de TS, esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.3$ ).

<sup>13</sup> Se consideró como falta a aquellos pacientes que no tuvieron los resultados al final del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés, *end of treatment*).



### ***Proporción de recurrencia luego de 72 semanas de seguimiento finalizado el tratamiento***

Se observaron dos casos de recurrencia para el grupo de DFC y once para el grupo de TS en una de las 32, 48, 72, o 96 semanas del seguimiento. Sin embargo, de todos estos casos solo un caso en el grupo de TS dio positivo en la muestra de esputo en dos puntos del tiempo, y ese mismo paciente justo había sido confirmado para un cultivo positivo en la semana 48.

### ***Proporción de pacientes con eventos adversos serios***

Hubo una mayor frecuencia de eventos adversos en la fase intensiva a comparación de la fase de continuación, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de DFC y TS. Asimismo, la ocurrencia de eventos adversos relacionados a la droga, contando ambas fases, fue similar en ambos grupos, con una diferencia en las proporciones -0.8 % (IC90 %: -4.5 % a 2.9 %), lo mismo ocurrió con los eventos adversos serios y la mortalidad entre ambos grupos, con una diferencia de proporciones de -1.4 (IC90 %: -3.6 % a 0.8 %) y -0.1 % (IC90 %: -1.6 % a 1.2 %), respectivamente. Lo cual indicaría un perfil de seguridad similar para ambos grupos.

Se menciona que a pesar que los investigadores estuvieron cegados, las enfermeras sí tuvieron conocimiento del grupo asignado. Así, estas enfermeras mantuvieron el registro de aleatorización, el cual se menciona que no estuvo disponible para los investigadores hasta el final del análisis.



### **Lienhardt et al., 2011 - Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial**

Se incluye la descripción de este estudio, a pesar de estar incluido en la revisión Cochrane de Gallardo et al., y Lima et al., descritas previamente, por ser un ensayo bastante citado en diferentes documentos e incluir una población de estudio bastante grande la cual incluye pacientes de Latinoamérica. Sin embargo, este estudio solo evalúa el uso de DFC en comparación con TS en la fase intensiva del tratamiento, ya que en la fase de continuación ambos grupos recibieron el esquema correspondiente de DFC. Con lo cual no se estaría evaluando la intervención completa de la PICO de interés del presente dictamen, en la cual se quiere evaluar el uso de DFC en comparación con TS para ambas fases.

Este ensayo fue una iniciativa de la Unión Internacional contra Tuberculosis y Enfermedades del Pulmón (*the Union*), con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del esquema de DFC en la fase intensiva del tratamiento de pacientes con tuberculosis





pulmonar, baciloscopia positiva, recién diagnosticados. Este es un ensayo de grupos paralelos, de etiqueta abierta, aleatorizado y controlado, de no inferioridad. Se realizó en 11 sitios clínicos situados en países de África, Asia, y Latinoamérica. Se incluyeron a pacientes con tuberculosis pulmonar recientemente diagnosticada, de 18 años o mayores, positivos para dos frojis de esputos bacilos ácido-alcohol resistentes (baciloscopia positiva), que no hubieran recibido tratamiento previo antituberculoso o menos de cuatro semanas de tratamiento para el episodio de tuberculosis actual. Adicionalmente, también se solicitó que tuvieran una dirección de vivienda accesible donde pudieran ser encontrados durante todo el periodo de estudio. Además, se solicitó su consentimiento informado por escrito para la participación del estudio. Por otro lado, no se incluyeron aquellos en los que se consideró que no era posible que sobrevivieran a las semanas iniciales de tratamiento, así como aquellos que tenían meningitis tuberculosa y otras enfermedades extrapulmonares, diabetes insulino dependiente, enfermedad crónica hepática o renal, trastornos hematológicos, neuritis periférica, embarazo o en lactancia, o que hubiera historia de enfermedades psiquiátricas o alcoholismos, o que tuvieran alguna contraindicación a uno de los medicamentos utilizados en el estudio. Por último, luego de la aleatorización se excluyeron a todos aquellos pacientes con un cultivo no positivo a la entrada del estudio o con resistencia a rifampicina antes de recibir tratamiento.



Se recogieron muestras de esputo el inicio del tratamiento y fueron examinadas por cultivo o baciloscopia. Adicionalmente, se tomaron radiografías de tórax para una evaluación independiente. Se evaluó a los pacientes al final del segundo, tercer, quinto, y sexto mes de tratamiento; luego para la fase de seguimiento se volvió a evaluar a los pacientes al mes ocho, diez, doce, quince y veinticuatro. Dos muestras de esputo se colectaron en cada visita y fueron examinadas por baciloscopia o microscopia fluorescente para detectar bacilos ácido-alcohol resistente. Se utilizó una técnica de cultivo para evitar tratar de que hubiera un mínimo en la variabilidad de las muestras. Todas las muestras positivas tanto en el periodo antes del tratamiento como en el periodo de seguimiento que tuvieron 5 o más colonias se volvieron a cultivar tres muestras más, de esas muestras uno fue enviada para control de calidad y para pruebas de sensibilidad a los fármacos evaluados en el presente ensayo.



El tamaño de la muestra se calculó tomando en consideración una tasa de éxito del 95 %. Se consideró un intervalo de confianza al 90 % de dos colas o del 95 % de una cola, con un margen preespecificado de no inferioridad de 4 %. Este margen fue escogido basándose en la opinión de los expertos con relación a la tasa de fallas y recaudas esperadas para el brazo control (i.e., las tabletas sueltas). Así, para obtener un poder de 90 % se necesitó de 412 pacientes en cada brazo de tratamiento, se consideró una exclusión de 15 % por criterios de inclusión en los cultivos, y que alrededor de un 20 % se perdería en el seguimiento y por lo tanto no podrían ser evaluados. Tomando en cuenta lo mencionado previamente, se estimó que se necesitarían 749 pacientes en cada brazo de tratamiento para el análisis por protocolo.



Se realizó un análisis en la población por mITT y por protocolo. La población por mITT consistió en aquellos pacientes aleatorizados que habían recibido por lo menos una dosis del tratamiento, excluyendo a los pacientes que no contaran con tuberculosis confirmada por cultivo o que fuese multidrogo resistente o resistentes a rifampicina al momento de participar en el ensayo. Adicionalmente, también se excluyó a aquellos pacientes que hubieran fallecido sin evidencia de que la tuberculosis hubiera ocasionado la muerte, los pacientes reinfectados después de haber sido curados, y por último aquellos que no pudieron ser evaluados a los 18 meses de seguimiento. Por otro lado, el análisis por protocolo se realizó en los pacientes de la población por mITT, pero excluyendo a todos aquellos que no hubieran recibido el régimen asignado (fase intensiva: menos de seis semanas de tratamiento o más de 9 semanas de tratamiento y fase de continuación: menos de 42 dosis o más de 60 dosis). Por último, también se excluyeron pacientes cuyo tratamiento fue modificado por razones distintas a las de falla o recaída.



#### **Proporción combinada de pacientes con un desenlace desfavorable**

Este fue el desenlace principal e incluyó tres tipos de eventos desfavorables:

- 1) Falla bacteriológica, o recaída a los 18 meses de haber empezado el tratamiento. Esta última se definió como un cultivo con por lo menos un crecimiento de 20 colonias o dos cultivos con un crecimiento de diez o más colonias al final del tratamiento en la fase de seguimiento, no identificado como una reinfección a través de tipificación por MIRU-VNTR (*Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable Number Tandem Repeat*).
- 2) Pacientes a quienes se les cambió el medicamento después de cinco meses por baciloscopia positiva o deterioro clínico o radiológico.
- 3) Pacientes cuya muerte fue definitiva o posiblemente atribuible a tuberculosis activa.



Por otro lado, un desenlace favorable se definió como tener un cultivo negativo a los 18 meses o 24 meses en caso contrario, y no haber sido previamente clasificado como no favorable. Se realizaron dos modelos en la población a tratar modificada. En el modelo 1 se clasificó como desenlace desfavorable a todos los pacientes con cambios en el tratamiento o que se rehusaron a continuar con el tratamiento por cualquier motivo. El modelo 2 realizado no fue planificado en el protocolo, este se realizó luego de una recomendación *post hoc* realizada por el comité directivo, justificando la necesidad de tener una evaluación más realista de desenlaces de largo plazo, y por lo tanto clasificó los cambios en el tratamiento por razones distintas a desenlaces del tratamiento según el desenlace bacteriológico obtenido al mes 18. La principal diferencia entre ambos modelos es que en este último no se considera como desenlace desfavorable a todos aquellos pacientes que tuvieran algún cambio en el tratamiento.

El desenlace de seguridad principal fue la proporción de pacientes que presentó un evento adverso en los primeros dos meses de tratamiento, se evaluó los eventos adversos y las muertes de manera cegada al tratamiento asignado.

Del total de 1585 pacientes aleatorizados, 798 fueron asignados al grupo de DFC y 787 al de TS. De total de pacientes asignados (n=798) 237 fueron excluidos en los análisis de la población por mITT, uno de los motivos fue el no presentar un cultivo positivo basal o por tener resistencia a rifampicina (56 de 114 no incluidos en el grupo de DFC y 48 de 123 del grupo de TS). En el análisis por protocolo se excluyeron 178 pacientes adicionales a los 237 previamente excluidos. Por otro lado, a todos los pacientes incluidos de ambos grupos se les dio piridoxina. El tratamiento fue supervisado por personal de salud usando la estrategia de terapia de observación directa (DOT).

Es de notar que ninguno de los análisis presentados es realizado en la población por intención a tratar. Esto es de relevancia, ya que se afecta la aleatorización de los grupos asignados, lo cual podría tener implicancias en la introducción de confusores no medidos e incrementar el riesgo de sesgo de selección, sobre todo en un escenario donde los pacientes tenían conocimiento de la intervención a la cual habían sido asignados.

En el análisis 1 de la población por mITT se observó que el 83 % (570/648) de pacientes en el grupo de DFC tuvieron un desenlace favorable en comparación al 84.8 % (563/664) del grupo de TS. La diferencia fue de -1.5 % (IC90 %: -4.7 % a 1.8 %; no se presenta valor p de la diferencia). Esta diferencia y su intervalo están por debajo del margen preespecificado de no inferioridad ( $p=0.07$ , no hubo efecto por sitio de tratamiento). En el análisis 2 de la población por mITT, se observó que el 89.8 % (591/658) de pacientes en el grupo de DFC tuvieron un desenlace favorable, en comparación al 91% (598/647) de los pacientes en el grupo de TS, con una diferencia de -1.2 (IC90 % -3.9 % a 1.5 %; no se presenta valor p de la diferencia). El valor p de homogeneidad entre sitios 0.30, es decir no hubo efecto por sitio de tratamiento. Por último, en el análisis por protocolo se observó que el 93.9 % (555/591) de los pacientes en el grupo de DFC tuvieron un desenlace favorable a comparación de 94.6 % (548/579) del grupo de TS. La diferencia fue de -0.7 % (IC90 % -3.0 % -1.5 %; no se presenta valor p de las diferencias) (valor p por sitio de tratamiento fue de 0.29). Por lo tanto, no se podría decir de manera sólida y consistente que las DFC sean no inferiores a las TS para el desenlace principal de evaluación (proporción combinada de pacientes con un desenlace desfavorable). Es de notar que estos resultados se obtuvieron en el análisis principal del estudio (el modelo 1 realizado en la población por mITT), lo cual cobra especial relevancia, puesto que, si bien no se observa este cruce del margen de no inferiores en el análisis del modelo 2 y por protocolo, estos tienen aún más limitaciones. En el caso del análisis del modelo 2, este fue establecido y definida su población de manera *post hoc*. Es decir, no se consideró en el protocolo inicial sino luego de iniciado el estudio. Asimismo, el análisis por protocolo incluyó aún menos pacientes de los asignados en la población por mITT.



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SCDFYOTS-DETS-IETSII-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FIJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

Estos dos análisis (el modelo 2 y el por protocolo) estarían sujetos aun a un mayor riesgo de sesgo de selección y de introducción de confusión que el modelo 1, lo cual hace que la validez de sus resultados sea menor al que se esperaría encontrar en un ensayo clínico aleatorizado.

Por último, con relación a la seguridad, del total de pacientes evaluados en los primeros dos meses, 67 reportaron por lo menos un evento adverso (31/797 en el grupo de DFC y 36/784 en el grupo de TS). De los 31 pacientes que reportaron algún evento adverso en el grupo de DFC, se tuvo que tomar acción en 16 de ellos, en seis se interrumpió la intervención y en 10 se tuvo que detener por completo el tratamiento, mientras que en el grupo de TS, de los 36 pacientes que presentaron eventos adversos, se tuvo que tomar acción en nueve de ellos, en seis se interrumpió el tratamiento y en tres se detuvo el tratamiento por completo. Es decir que, si bien los porcentajes de pacientes con presencia de algún evento adverso fueron similares en ambos grupos, existe una diferencia en el número de pacientes en los cuales dichos eventos requirió de una acción. No mencionan los eventos adversos serios.



**Bartacek et al., 2009 - Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis**



El objetivo de este ensayo fue comparar la eficacia, seguridad, y aceptabilidad de dos esquemas acortados de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol como DFC con su presentación en tabletas sueltas, en pacientes recién diagnosticados con TB pulmonar.

Este ensayo fue abierto, aleatorizado, y multicéntrico, realizado en Egipto, India, Pakistán, las Filipinas, y Tailandia. Se seleccionaron a hombres y mujeres mayores o iguales a 15 años con al menos dos esputos con baciloscopia positiva, o un esputo con baciloscopia positiva y una radiografía consistente con tuberculosis pulmonar según criterio del médico. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento previo anti-tuberculosis o tenían que haber recibido menos de un mes de tratamiento. Adicionalmente, se excluyeron pacientes que pesaran menos de 30kg, que tuvieran alguna hipersensibilidad conocida a alguno de los medicamentos incluyendo los excipientes, que tuvieran historia de hepatitis inducida por uso de fármacos, caso o sospecha de enfermedad hepática o renal, entre otras condiciones clínicas.

Así se aleatorizó en una razón de 1:1 a las TS o DFC de cuatro fármacos (como Rimstar®) por dos meses para la fase inicial seguida por la DFC de dos fármacos (como Rimactazid®) por cuatro meses para la fase de continuación, siguiendo la guía de la OMS en la cual indica la dosis según el peso corporal. La posología de las TS se definió de acuerdo con los estándares nacionales de cada país. Se menciona que el diseño de este ensayo fue abierto con la finalidad de poder ver las diferencias de aceptación de



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSII-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

los pacientes para las DFC y las TS, las cuales incluyeron el tamaño y el número de las tabletas, así como los problemas con la deglución.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta bacteriológica (tasa de conversión de baciloscopia) determinada por microscopia en dos esputos. Las tasas de conversión se midieron a los 2, 4, y 6 meses de tratamiento, y al noveno y decimosegundo mes de visitas luego de iniciado el tratamiento. El desenlace principal de eficacia fue la tasa de respuesta bacteriológica al final del tratamiento a los seis meses, el cual se definió como cura. También se midió la respuesta a los 12 meses según las definiciones de cura de final de tratamiento. Al segundo mes se evaluó la satisfacción del paciente según problemas de deglución, número de pastillas, aceptación del sabor. Por último, se evaluaron los eventos adversos en cada visita con respecto a la severidad, la seriedad, la relación con los medicamentos de estudio, la duración, la frecuencia, y el desenlace.



La población por intención a tratar incluyó a aquellos participantes que al menos hubieran recibido una dosis de tratamiento. Se consideraron casos completos en la población por intención a tratar a aquellos pacientes que tuvieran un esputo válido al final del tratamiento. Se consideró población por protocolo aquellos casos completos de la población por intención a tratar, que además fueron adherentes al tratamiento (habiendo perdido la medicación solo 3 o menos días seguidos en la fase inicial o 7 o menos días seguidos en la fase de continuación). Se realizaron análisis de sensibilidad donde se imputó la data faltante en la población por intención a tratar como fallas; y en la población por intención a tratar con casos completos y en la población por protocolo se imputó esta data faltante como recaídas. Además, la seguridad se evaluó en todos los pacientes que hubieran recibido por lo menos una dosis del medicamento y tuvieran por lo menos un elemento de información relacionada a la seguridad posterior a la línea basal.



El tamaño de muestra se determinó con relación al número de pacientes necesarios para probar no inferioridad con relación a la cura bacteriológica al final del tratamiento con un límite inferior del intervalo de confianza al 95 % que no fuese menor al margen de no inferioridad preestablecido. Así, se estimó que la tasa de éxito con el uso de tabletas sueltas era de 85 %, con un nivel de significancia del 5 % y una potencia de 90 %, el margen de no inferioridad se definió como un cambio no menor a 10 puntos porcentuales, con lo cual se calculó necesario 286 pacientes por grupo, considerando una tasa de retiro del 25 %. Posteriormente se volvió a calcular el tamaño de muestra para poder demostrar no inferioridad tomando en consideración el desenlace de tasas de recaídas, de un 4 % y un margen de no inferioridad del 4 %, calculando un total de 592 pacientes por grupo asumiendo una tasa de retiro del 35 %.

Se incluyeron un total de 1159 pacientes, con respecto a las características basales presentadas en la tabla 1 de este estudio, se observa que estas permanecieron balanceadas en la población por intención a tratar (391 en el grupo de DFC y 406 en el



grupo de TS) y en la población por protocolo (276 en el grupo de DFC y 297 en el grupo de TS). Es de recordar que la definición de población por intención a tratar de este estudio considera a todos aquellos pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento. En la figura de flujograma presentada se observa que, de los 1159 pacientes, 582 fueron asignados al grupo de DFC y considerados como la población por intención a tratar, y 577 fueron asignados al grupo de tabletas sueltas y considerados como la población a tratar. En este caso, se observa que todos los pacientes aleatorizados y asignados a sus respectivos grupos fueron considerados dentro de la población por intención a tratar, con lo que se asume que todos recibieron por lo menos una dosis de tratamiento. En relación a la seguridad, esta fue evaluada solo en 1122 pacientes (558 en DFC y 564 en TS), ya que solo se consideró a los pacientes que hubieran recibido por lo menos una dosis del medicamento y tuvieran por lo menos un elemento de información relacionada a la seguridad posterior a la línea basal. Adicional a la población por intención a tratar, también se consideró la población por intención a tratar con casos completos. Así, del total del grupo de DFC de la población por intención a tratar ( $n=582$ ), 477 se consideraron casos completos y 412 se consideró dentro de la población por protocolo. Por otro lado, dentro de la población por intención a tratar ( $n=577$ ), 484 fueron considerados los casos completos y 422 la población por protocolo. En el periodo de seguimiento solo se evalúa una proporción de los casos considerados completos en la población por intención a tratar y en la población por protocolo, un total de 401 pacientes considerados casos completos en la población por intención a tratar y 344 en la población por protocolo en el grupo de DFC. En el grupo de TS se evaluaron un total de 412 considerados casos completos en la población por intención a tratar y 360 en la población por protocolo.

### **Cura**

Se consideró eficacia como respuesta bacteriológica según la tasa de conversión de baciloscopia. Las tasas de conversión al final del tratamiento en la población por intención a tratar fueron de 80.41 % (468/582) en el grupo de DFC y de 82.67 % (477/577) en el grupo de TS, con una diferencia de -2.26 puntos porcentuales y un IC95 % de -6.72 a 2.21; en los casos completos de la población por intención a tratar se observó una tasa de conversión de 98.11 % (468/477) en el grupo de DFC y de 98.55 % (477/484), con una diferencia de -0.44 con un IC95 % -2.06 a 1.18; por último en la población por protocolo se observó una tasa de conversión del 98.06 % (404/412) en el grupo de DFC y de 98.57 % (416/422) en el grupo de TS con una diferencia de -0.51 y un IC95 % de -2.27 a 1.23.

### **Menor tasa de recaídas**

Las recaídas solo se evaluaron en los casos considerados completos de la población por intención a tratar y en la población por protocolo. Dentro de los casos documentos en los casos completos de la población por intención a tratar se observó un 1.75 %



(7/401) de recaídas en el grupo de DFC y un 0.97 % (4/412) de recaídas en el grupo de TS, con una diferencia de 0.77 y un intervalo de confianza de -0.82 a 2.37. En los casos documentados de la población por protocolo se observó una tasa de recaída de 1.74 % (6/344) en el grupo de DFC y de 0.83 % (3/360) en el grupo de TS, con una diferencia de -0.51 y un IC95 % de -2.27 a 1.23. Además, se realizó un análisis de sensibilidad de las tasas de recaída, en los casos completos de la población por intención a tratar se observó un porcentaje de 15.81 % en el grupo de DFC y de 14.47 % en el grupo de tabletas sueltas, con una diferencia de 1.35 puntos porcentuales y un intervalo de confianza de -3.22 a 5.92, en la población por protocolo se observó un porcentaje de 16.34 % en el grupo de DFC y de 14.18 en el grupo de TS, con una diferencia de 2.15 y un IC95 % de -2.77 a 7.08. Se menciona en la tabla que las mismas tasas calculadas en los casos completos de la población por intención a tratar aplicaría a la población por intención a tratar general, y se observa que el N total incluiría a dicha población, sin embargo, los datos de esta no son reportados.



#### **Menor tasa de fracasos**

No se reporta



#### **Adherencia**

Si bien este desenlace no se reporta per se, se menciona que toda la población considerada en el análisis por protocolo fue 1) adherente, 2) recibió la dosis diaria correcta acorde a su peso, y 3) no violaron el protocolo de ninguna forma que se considerara por los investigadores pudiese alterar el desenlace de eficacia. Para que un paciente se considerará adherente solo podía no haber ingerido el tratamiento por tres o menos días consecutivos en la fase inicial o intensiva y por siete o menos días en la fase de continuación o mantenimiento.

#### **Calidad de vida**

Se midió la satisfacción del paciente con respecto a los problemas para deglutir, al número de tabletas, y al sabor. Estas tres características se evaluaron con preguntas a los pacientes de respuesta sí o no, conveniente o no, y aceptable o no; respectivamente. Así, en la población por intención a tratar para los problemas de deglutir se observó que 4 % en el grupo de DFC y 6.3 % en el grupo de TS respondieron "sí" tener problemas para deglutir; con respecto al número de tabletas, el 79.6 % en el grupo de DFC y el 53.2 % en el grupo de TS respondieron que era conveniente; por último, con respecto al sabor, el 78.1 % en el grupo de DFC y el 56.3 % en el grupo de TS respondió que era aceptable. De estas tres características, solo hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en el número de tabletas y el sabor, mas no en problemas con la deglución ( $p = 0.09$ ).



### Eventos adversos

Finalmente, con respecto a la seguridad se evaluó en total a 558 pacientes en el grupo de DFC y a 564 en el de TS. En total un 23.1 % de paciente en el grupo de DFC y 20.7 % en el grupo de TS presentaron algún evento adverso. De todos los eventos adversos reportados solo se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.03$ ) en el total de eventos considerados asociados al tratamiento, donde se observó un 73 % de pacientes en el grupo de DFC y un 63.5 % en el grupo de TS; dentro de estos eventos se observó que los trastornos generales asociados al medicamento como la astenia, el dolor de cabeza y la fiebre fueron estadísticamente significativos (17.6 % en el grupo de DFC y 3.9 % en el grupo de TS;  $p<0.001$ ), así como los trastornos hepáticos y biliares ( $p=0.04$ ) como la hepatitis o la ictericia (8.5 % en el grupo de DFC y 16.3 % en el grupo de TS;  $p=0.04$ ). Finalmente, con respecto a los eventos adversos serios, estos se observaron en un total de 47 pacientes, 29 del grupo de DFC y 18 de TS, de los cuales 27 fueron considerados relacionados al tratamiento, 16 en el grupo de DFC y 11 en el grupo de TS. Asimismo, 40 pacientes (25 en el grupo de DFC y 15 en el grupo de TS) discontinuaron el tratamiento de manera prematura debido a eventos adversos. Además, se reportaron 15 muertes, 11 en el grupo de DFC y cuatro en el de TS, según los investigadores solo dos de estos en el grupo de DFC a causa de hepatitis se consideraron relacionados al tratamiento.



#### iv. LITERATURA SUGERIDA POR ESPECIALISTAS


**Rabahi et al., 2017- Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country**

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la tuberculosis con respecto a las tasas de curación, recurrencia de tuberculosis, abandono de tratamiento, TB-MDR, y mortalidad luego de los cambios en el tratamiento de tuberculosis implementados a finales del 2009 en Brasil, los cuales incluyeron la adición de etambutol y las DFC de 4 fármacos (incluyendo etambutol). Para esto, se realizó un modelo de regresión, con la finalidad de realizar una serie de análisis interrumpidos en el tiempo (ITSA). Para ello se utilizó información recolectada del sistema de notificadas de tuberculosis en Brasil (SINAN-TB, Brazilian Tuberculosis Case Registry Database). Específicamente, se utilizó la información recolectada entre enero del 2003 y diciembre del 2014. Se estimó los coeficientes de la regresión con el método de mínimos cuadrados y errores estándar Newey-West. La corrección residual se evaluó usando la prueba de Cumby-Huizinga, la cual fue ajustada por la regresión de Prais-Winsten de ser necesario, considerando un nivel de significancia del 5 %.


Así, se comparó la tendencia proyectada preintervención con el periodo postintervención y se utilizó un análisis de tendencias para estimar si hubo diferencia








estadísticamente significativa entre las pendientes pre y post intervención, fuera del periodo de intervención. La ventana de intervención establecida abarcó desde diciembre del 2009 hasta diciembre del 2010, esto debido a que este fue el tiempo estimado para implementar el nuevo tratamiento en los centros de salud en Brasil, además también se consideró el tiempo de tratamiento entre seis y nueve meses requerido por cada paciente, con lo cual si el tratamiento empezaba un mes antes del cambio al nuevo tratamiento estos seguirían recibiendo el antiguo tratamiento y por lo menos unos cinco meses más. Se asumió que, si la pendiente de la línea de tendencia era la misma pre y post cambio de intervención, pero si había una disminución en la pendiente luego de la intervención sugeriría una trayectoria descendente en la data, de igual forma un aumento en la pendiente determinaría una trayectoria ascendente de la data.



Solo se incluyó la información de los pacientes con tuberculosis pulmonar, dando que la mayoría de los casos diagnosticados por baciloscopia o cultivo o ambos son de TB pulmonar. Asimismo, solo se consideró a personas de diez a más años. Se definió cura como la suma de casos de los pacientes que fueron dados de alta y pacientes que completaron los seis meses de tratamiento. La recurrencia se definió como el desarrollo de un nuevo caso de tuberculosis dentro de los doce meses luego de la cura, sin embargo, esta definición se modificó en el 2011, en donde se consideró recurrencia a cualquier persona previamente tratada y curada más allá del tiempo transcurrido desde el primer tratamiento. Debido al cambio de definición de recurrencia no se pudo evaluar el impacto del cambio de intervención de este desenlace. Por otro lado, las tasas de curación y de abandono del tratamiento se calcularon con respecto al número de casos de tuberculosis pulmonar total luego de excluir los casos en los que no se tuvo información del desenlace.



Con respecto al total de casos de tuberculosis, se observó una disminución estadísticamente significativa antes de la intervención ( $p < 0,0001$ ), sin embargo, esta significancia estadística se perdió en el periodo post cambio de intervención ( $p = 0,09$ ). Con respecto a los casos nuevos la disminución se mantuvo estadísticamente significativa antes y después del periodo de cambio de intervención ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,01$ , respectivamente). No obstante, el análisis ITSA demostró que estas disminuciones fueron independientes de la intervención. Con respecto a las tasas de duración se observó una disminución significativa antes y después del cambio de intervención ( $p < 0,0001$ ) aunque se encontró que esas disminuciones también ocurrieron de forma independiente al cambio de intervención. Además, se observó que las tasas de abandono de tratamiento fueron altas durante todo el periodo de estudio independiente de la intervención, sin embargo, se observa una disminución significativa en las tasas de abandono de tratamiento durante el periodo en el que se implementó la intervención ( $p = 0,001$ ). Con relación a los casos de TB-MDR no se observa una asociación estadísticamente significativa con los cambios en el tratamiento, no obstante, se observa un incremento significativo en el periodo antes y después de los cambios del tratamiento ( $p < 0,0001$ ). Por último, con respecto a la mortalidad se observa que la pendiente de la




DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEFFYOTS-DETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FLAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUeltas), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS



línea de tendencia luego de la intervención sugeriría una reducción no significativa, en contraste, se observa que la pendiente de la línea de tendencia de muertes a causa de TB pulmonar luego de la intervención ( $p < 0.04$ ) y la comparación pre y post cambio de intervención ( $p = 0.01$ ) estuvieron asociadas entre la intervención y un incremento de la mortalidad a causa de TB pulmonar.




## V. DISCUSIÓN



La tuberculosis es la novena causa de muerte a nivel mundial y la primera causa dentro de las enfermedades infecciosas. En el Perú, la tuberculosis ocupa el décimo quinto lugar de causa de muerte. No obstante, la mayoría de las muertes a causa de la tuberculosis puede evitarse con un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. Así, las personas con TB sensible a los medicamentos antituberculosos, como lo es la población de interés del presente dictamen, suelen recibir como régimen de primera línea de tratamiento, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol. Esta primera línea de tratamiento consiste en una fase inicial (o intensiva) de dos meses que incluye los cuatro medicamentos previamente mencionados, y una fase de continuación (o mantenimiento) de seis o nueve meses que incluye solo isoniazida y rifampicina. La dosis de estos medicamentos, tal como se menciona en la tabla 1 y 2 en la sección de Aspectos Generales del presente documento, depende del peso de la persona, con una dosis máxima diaria establecida. Con ello, un solo paciente puede recibir un aproximado de 11 tabletas sueltas (TS) diarias. Teniendo en cuenta esto, la OMS en 1999 discutió la posibilidad del uso de un esquema de tratamiento de DFC, donde todos los medicamentos indicados para ambas fases, respectivamente, estuvieran contenidos en una sola tableta. Esto con la finalidad de brindar al paciente un menor número de medicamentos que ingerir, potencialmente mejorando la satisfacción y la adherencia al tratamiento, así como la logística de distribución y almacenamiento de las tabletas. Igualmente, la OMS también consideró que las DFC podían ayudar a disminuir el riesgo de resistencia a los medicamentos incluidos en el régimen, ya que así se prevendría la monoterapia y el uso de rifampicina para el tratamiento de otras condiciones distintas a la tuberculosis.

En el 2015, el régimen de DFC para tuberculosis se incluyó en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS-VIH/SIDA y la Malaria del PNUME que fue aprobado mediante Resolución Ministerial N° 339-2015-MINSA. Asimismo, desde el 2010 el esquema de tratamiento con DFC se incorpora a la NTS N° 04-MINSA/DGCP-V0.1, cuya inclusión se encuentra vigente hasta la fecha, tal como se observa en la modificatoria de la NTS aprobada mediante Resolución Ministerial N° 725-2018/MINSA, donde además se incluye el uso pediátrico del esquema de DFC. Hoy en día, la DFC se encuentra incluida en el PNUME 2018 que se aprobó mediante Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Sin embargo, a pesar de que a la fecha el esquema de DFC es una opción de tratamiento dentro del país, existe duda entre algunos especialistas de la institución en torno a la eficacia y seguridad de este esquema combinado. Dichos especialistas mencionan que la DFC no tiene evidencia que respalde su efectividad y más aún esta podría ser contraproducente para la curación de la tuberculosis, especialmente en el contexto peruano.

Así, se realizó una búsqueda sistemática en torno a la mejor evidencia disponible con respecto al uso del esquema de DFC (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol/



isoniazida y rifampicina) para el tratamiento de tuberculosis sensible, en comparación con el uso del mismo esquema en TS. Luego de dicha revisión, en el presente dictamen de recomendación se incluyeron dos GPC, de la OMS 2017 y la Sociedad Americana Torácica 2016; dos RS (una de Cochrane con meta-análisis de Gallardo et al., 2016 y la RS de Lima et al., 2017); y tres ensayos clínicos (Lienhardt et al., 2011 y Aseffa et al., 2016 y Bartacek et al., 2009). Adicionalmente, se incluye un estudio de impacto de intervención realizado en Brasil, sugerido por los especialistas (Rabahi et al., 2017).



Con respecto a las GPC, tanto la guía de la OMS como la guía de la Sociedad Americana torácica, recomiendan el uso de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol en dos fases, la intensiva o inicial y la de continuación o mantenimiento. Específicamente, en lo referente a las dosis fijas, la GPC de la OMS, actualizada al 2017, recomienda el uso del esquema de DFC por encima del uso de las formulaciones por separado (tabletas sueltas). No obstante, la recomendación de uso de la DFC es condicional y se menciona que existe baja certeza en torno a la evidencia. La recomendación de uso de la DFC se basa en la revisión sistemática de Albana et al., y la revisión sistemática Cochrane de Gallardo et al., esta última ha sido incluida y descrita en el presente dictamen y será discutida más adelante. La no inclusión de la RS por Albana et al., se menciona en la subsección de Sinopsis de Resultados del presente documento. Brevemente, dicha RS no fue incluida debido a que incluye estudios observacionales y no comparativos, además de incluir DFC distintas a la de los 4 fármacos y no especifican la fase de tratamiento. En esta RS, los autores concluyen que la evidencia no apoya el uso de las DFC con respecto a mejorar desenlaces en el tratamiento en pacientes con TB sensible y que es necesario mayor evidencia con respecto a la efectividad clínica de las DFC en ensayos clínicos pragmáticos que simulen condiciones de la vida real. Adicionalmente, en la GPC de la OMS 2017, también se indica la necesidad de tener las presentaciones por separado de los fármacos (TS) del esquema para el tratamiento de TB sensible, ya que de presentarse reacciones adversas puede ser necesario la reintroducción de los fármacos por separado.



Por otro lado, la guía de la Sociedad Americana Torácica 2016, no hace recomendaciones específicas en torno al uso de DFC, pero sí menciona que los ensayos clínicos y una RS concluyen de manera general que no existen diferencias significativas entre las DFC y las TS con respecto a desenlaces de relevancia tales como la baciloscopia, falla, recaída, muerte, eventos adversos serios, o eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

Por último, ambas guías mencionan que las DFC presentarían ventajas adicionales a las TS, tales como una mejora en la logística de abastecimiento y distribución, así como la posible reducción de riesgo de cometer errores en la medicación, y la marcada disminución en la carga de los medicamentos recibidos por el paciente. Sin embargo, estas características son atribuidas como potenciales beneficios que responden a las



opiniones de los autores de las guías, mas no se sustentan en evidencia proveniente de estudios científicos.

En la presente evaluación se identificaron cinco RS, de las cuales solo se incluyeron las revisiones más actualizadas, la revisión Cochrane de Gallardo et al., 2016 por su calidad metodológica y la de Lima et al., 2017 por responder de manera directa la pregunta PICO de interés con relación al uso específico de DFC de cuatro medicamentos para la fase inicial. Con relación a la RS de Gallardo et al., esta es una revisión Cochrane cuyo objetivo fue comparar la eficacia, seguridad, y aceptabilidad de los regimenes de dosis fijas combinadas para el tratamiento de TB pulmonar en pacientes recientemente diagnosticados, en comparación con los medicamentos por separado (TS). En dicha revisión solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y el desenlace principal fue la combinación de falla al tratamiento, recaída, o muerte (a pesar de que este desenlace combinado no pudo ser evaluado) y los mismos desenlaces de manera separada. Así, esta revisión no encuentra diferencias estadísticamente significativas con respecto a ninguno de los desenlaces mencionados, y con ello los autores de dicha revisión concluyen que probablemente ambas formulaciones, tanto la combinada como las sueltas, tienen efectos similares en el tratamiento de la tuberculosis sensible. Es de notar que esta RS Cochrane incluyó ensayos que evaluaban DFC no solo de 4 fármacos, sino también de dos fármacos, aunque sus resultados no fueron descritos de manera separada.



Asimismo, en la RS de Lima et al., cuyo objetivo fue evaluar específicamente la efectividad y seguridad de las DFC de cuatro medicamentos frente a las TS solo en los dos primeros meses de tratamiento (fase inicial o intensiva), se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de conversión de baciloscopia. Con respecto a falla al tratamiento, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas y lo mismo ocurrió con respecto a los eventos adversos. Específicamente con respecto a los eventos adversos se reporta que no hubo diferencias estadísticamente significativas con relación a la proporción de estos entre ambos grupos ( $p = 0.4091$ ), sin embargo, sí se observa una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los eventos gastrointestinales, los cuales fueron evaluados de manera independiente a los demás eventos ( $p=0.0006$ ). Los autores de esta revisión opinan que todos los estudios incluidos muestran que las DFC proveen mayor comodidad al paciente al reducir el número de píldoras a ingerir y concluyen que esto se estaría reflejando en la menor incidencia de eventos adversos gastrointestinales observados. Por último, los autores de este estudio mencionan que las DFC deberían de implementarse de manera paralela a que se realicen estudios de farmacovigilancia y ensayos pragmáticos.



El equipo técnico del IETS consideró necesario evaluar de manera independiente los tres ensayos clínicos más grandes y más actuales identificados, aun cuando dos de ellos habían sido incluidos en los metaanálisis previamente mencionados de Gallardo et



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-SDEFFYOTS-DETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FLAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS) PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

al., y de Lima et al. Estos ensayos son: el *Study C* por Lienhardt et al., 2011, el ensayo por Bartacek et al, y el ensayo, no incluido en los metaanálisis, por Aseffa et al., 2016. Esta decisión de considerar los resultados de los tres ensayos clínicos de fase III por separado se da por los siguientes motivos: 1) como ya se mencionó, el ensayo de Aseffa et al., no está incluido en ninguno de los dos metaanálisis. 2) el metaanálisis de Gallardo et al., presenta la información de manera conjunta con respecto a la DFC de 2, 3 o 4 medicamentos de manera indistinta, 3) el metaanálisis de Lima et al., solo se realiza para la fase inicial intensiva de tratamiento (los primeros dos meses con las DFC de 4 fármacos), y 4) se considera más apropiado evaluar cada ensayo por separado al ser estos de no inferioridad, de una cola, donde el ensayo de Bartacek et al., tiene un margen de no inferioridad distinto al de los ensayos de Aseffa et al., y Lienhardt et al., (*Study C*).



Los ensayos de Aseffa et al., y Lienhardt et al., fueron financiados por iniciativas de grupos que trabajan en tuberculosis y enfermedades pulmonares, tales como *the Union* y el programa de investigación y capacitación de enfermedades tropicales. Por su parte, el ensayo de Bartacek et al., no menciona su financiamiento o conflicto de interés.



En el *Study C* de Lienhardt et al., se observa que no hay diferencias con relación al desenlace principal de eficacia, el cual consistió en si había o no un desenlace favorable. Para que un desenlace fuera considerado favorable, el paciente debía tener un cultivo negativo a los 18 (o 24 meses en caso no contar con un resultado a los 18 meses), y no haber sido previamente clasificado como no favorable. Se realizaron tres análisis distintos, uno por protocolo, y dos análisis en la población por mITT. Así, se observó que en ambos grupos en comparación (DFC vs TS) la proporción de pacientes con desenlace favorable fue bastante similar. En el análisis por protocolo y el análisis en la población por mITT 2, recomendando por el comité directivo del ensayo, donde se decidió no excluir a los pacientes que hubieran recibido un cambio en la dosis del tratamiento, el límite del intervalo del estimado no cruzó el margen de no inferioridad de -4. Es decir, que las DFC fueron no inferiores a las TS para dicho desenlace. No obstante, en el análisis en la población por mITT 1 preespecificado en el protocolo, si se llega a cruzar el límite de no inferioridad en 0.7 puntos porcentuales, lo que indicaría que la evidencia apoya la hipótesis de que la DFC sería inferior con respecto a las TS para el desenlace de eficacia (i.e., proporción combinada de pacientes con un desenlace desfavorable). Por lo tanto, se observa que los resultados de los distintos análisis considerados en este ensayo no son consistentes entre sí, y con ello no se podría decir de manera sólida que las DFC sean no inferiores a las TS para el desenlace principal de evaluación.

Es de notar que en este ensayo de Lienhardt et al., se evalúa a la población por mITT, la cual excluye a los pacientes aleatorizados que no presentaron tuberculosis confirmada por cultivo o que fuese multidrogo resistente o resistentes a rifampicina al momento de participar en el ensayo, y a pacientes que hubieran fallecido sin evidencia




de que la tuberculosis hubiera ocasionado la muerte, los pacientes reinfectados después de haber sido curados, y por último aquellos que no pudieron ser evaluados a los 18 meses de seguimiento. Tal como se observa existen criterios de exclusión subjetivos al momento de analizar la población por mITT, lo cual incrementa el riesgo de sesgo de selección de manera importante sobre todo en un ensayo de etiqueta abierta, donde el investigador que determina dichos criterios sabe el grupo de asignación. Adicional a ello, se perdería el balance en los grupos otorgado por la aleatorización. Existe, además, dado el contexto de ser un estudio de etiqueta abierta, un alto riesgo de sesgo de medición con respecto a la variable "desenlace desfavorable", cuya definición involucra un componente altamente subjetivo, ya que se define como desenlace desfavorable cuando la muerte puede ser atribuida definitiva o posiblemente a la tuberculosis activa.




Con ello, si bien en este ensayo solo realiza análisis en la población por mITT y por protocolo, es de especial relevancia notar que los resultados de eficacia que no cruzan el margen de no inferioridad provienen solo del modelo 2 y el análisis por protocolo, los cuales presentan aún mayores limitaciones que afectarían la validez de sus resultados. En el caso del análisis del modelo 2, este fue establecido y definida su población de manera *post hoc*. Es decir, no se consideró en el protocolo inicial sino luego de iniciado el estudio. Asimismo, el análisis por protocolo incluyó aún menos pacientes de los asignados en la población por mITT. Así, estos dos análisis estarían sujetos aun a un mayor riesgo de sesgo de selección y de introducción de confusión que el modelo 1, lo cual hace que la validez de sus resultados sea menor al que se esperaría encontrar en un ensayo clínico aleatorizado.




Con relación a los eventos adversos, este estudio encuentra que la frecuencia fue bastante similar y sin diferencias estadísticamente significativas. Adicionalmente, se menciona que de los 31 pacientes que reportaron algún evento adverso en el grupo de DFC, se tuvo que tomar acción en 16 de ellos, interrumpiendo la intervención en seis y deteniendo por completo el tratamiento en 10, mientras que en el grupo de TS, de los 36 pacientes que presentaron eventos adversos, se tuvo que tomar acción solo en nueve de ellos, interrumpiendo el tratamiento en seis de estos y deteniendo el tratamiento por completo en tres. Es decir que, si bien los porcentajes de pacientes con presencia de algún evento adverso fue similar en ambos grupos, existe una diferencia en el número de pacientes en los cuales dichos eventos requirió de una acción, observándose un mayor número de eventos que requieren acción en el grupo de DFC. No se mencionan resultados respecto a eventos adversos serios. Finalmente, con respecto a este ensayo existe un estudio de seguimiento a los 30 meses de Nunn et al., 2014, el cual no ha sido considerado en la descripción de los resultados por ser un estudio de carácter observacional que concluye que no es necesario un seguimiento de tantos meses para un ensayo de no inferioridad, ya que los resultados son consistentes con la publicación previa de los resultados reportados por Lienhardt et al.



En el ensayo publicado por Aseffa et al., a diferencia del ensayo por Lienhardt et al., se evaluaron desenlaces más específicos, tales como la cura a las 24 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes con tratamiento completo, la proporción de recurrencia luego de las 72 semanas después de finalizado el tratamiento, y la proporción de eventos adversos serios. Así, con relación a la cura a las 24 semanas se observó que el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia estaba dentro del margen de no inferioridad (4 %), el cual fue igual al establecido en el estudio C de Lienhardt et al. Asimismo, la proporción de pacientes con tratamiento completo fue similar en ambos grupos y lo mismo ocurrió con la recurrencia a las dos semanas de haber finalizado el tratamiento. Finalmente, con respecto a los eventos adversos serios, estos también fueron similares en ambos grupos.



Es menester notar algunas limitaciones del ensayo de Aseffa et al. Entre éstas se considera el hecho que luego de la aleatorización se excluyeron a 41 y 35 pacientes en cada brazo (8 % del total de pacientes aleatorizados), lo cual aumenta el riesgo de sesgo por selección y puede ocasionar un desbalance en la aleatorización, con lo cual se perdería una de las características centrales de los ensayos clínicos aleatorizados, restándole validez a sus resultados. Esto cobra especial relevancia bajo la presencia de resultados muy marginales con respecto a la significancia estadística y al límite de no inferioridad. Adicional a ello, no se reportan los resultados de los análisis hechos en toda la población por intención a tratar, el cual mantendría la ventaja de la aleatorización. En su lugar, solo se presenta 1) el análisis realizado en la población por mITT, el cual excluye a todos aquellos pacientes aleatorizados que no tuvieran resultados positivos en el cultivo en la línea de base y que no hubieran recibido por lo menos una dosis del tratamiento (41 en el grupo de DFC y 35 en el de TS, como se menciona al inicio del párrafo); 2) el análisis en la población por intención a tratar pero con casos completos (mITTcc), el cual incluye un subgrupo de pacientes de la mITT con información del cultivo al final del tratamiento; y 3) el análisis por protocolo, el cual considera a los pacientes mITTcc con al menos el 95 % de las dosis completas. Dada la necesidad de estas consideraciones en las poblaciones analizadas (cultivo positivo al inicio, cultivos al final del tratamiento, y adherencia, respectivamente) hubiera sido importante incluir los resultados de la población por intención a tratar general (ITT) para poder realizar un análisis de sensibilidad con respecto a esta. Con respecto al análisis de la población mITTcc se menciona que esta se realizó para poder valorar el efecto de la imputación de datos realizada en la población mITT, donde los pacientes que no tuvieron un cultivo al final del tratamiento se consideraron como fallas. Así, en la población mITTcc, estos pacientes fueron excluidos del análisis.



Con relación al desenlace principal de eficacia denominado como "cura a las 24 semanas", este se definió como cultivo negativo en paciente que no hubiera fallado al tratamiento. Es decir, que, si se consideraba que el paciente había fallado al tratamiento, así este tuviera un cultivo negativo a las 24 semanas, este no era considerado como curado. Esto debido a que la definición de cura estuvo condicionada a no haber fallado





DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS


al tratamiento, lo cual es de especial relevancia al ser la definición de falla al tratamiento altamente subjetiva a diferencia de la presencia de un cultivo negativo. Con lo cual, habría un potencial riesgo de sesgo.

En relación a los ensayos de Aseffa et al., y Lienhardt et al., el primero fue financiado por un programa de la OMS y el segundo por *The Union*, de manera general los investigadores concuerdan y son consistentes con lo recomendado por la OMS, en que las DFC serían similares a las TS. No obstante, el diseño y análisis de ambos ensayos les restan validez a los resultados obtenidos, lo cual es de especial relevancia cuando estos son cercanos al margen de no inferioridad y de hecho uno de los análisis en la población por mITT preespecificado cruza dicho margen, apoyando la hipótesis de que las DFC serían inferiores a las TS.




Con respecto al ensayo de Bartacek et al., este evaluó cura como tasa de conversión de baciloscopia al final del tratamiento (6 meses). En este ensayo se considera también algunas preguntas con respecto a la satisfacción del paciente con aspectos que incluyen la dificultad en la deglución, el número y sabor de las pastillas. Sin embargo, es de notar que este ensayo tiene un margen de no inferioridad de 10 % para el desenlace principal de eficacia considerado como tasa de respuesta bacteriológica (i.e., tasa de conversión de baciloscopia) con lo cual se declara no inferioridad de manera más flexible que en los dos ensayos discutidos previamente. Esto es de especial relevancia, ya que los especialistas de EsSalud consideran que de por sí el margen de no inferioridad de 4 % ya es bastante flexible para el contexto peruano donde las tasas de curación para casos nuevos son consideradas altas, de 86 %, según lo reportado por la OMS con la información de casos nuevos identificados en el 2016. Así, se observa que el límite inferior del intervalo del desenlace principal de cura en el ensayo de Bartacek et al., para la población por intención a tratar cruza el valor de 4 % establecido en los otros dos ensayos por más de 2 puntos porcentuales; a pesar de ello se declara no inferioridad al establecer un margen de no inferioridad de 10 %. Con respecto a las tasas de recaída, éstas solo se evaluaron en los casos considerados completos de la población por intención a tratar, sobre la cual no se tiene la proporción de características basales para cada grupo. La población por mITTcc, son todos aquellos que recibieron por lo menos una dosis del tratamiento y que además tuvieron un esputo válido al final del tratamiento. Así, no es posible saber si éstas se encontraban balanceadas al momento de línea base. Adicionalmente, se incluye un análisis de sensibilidad con respecto a las recaídas también en los casos considerados completos de la población por intención a tratar, pero se menciona que estos son iguales a los de la población por intención a tratar total (sin embargo, no se presentan dichos resultados en el artículo), resultando además con un límite inferior del intervalo de confianza bastante cercano al punto de corte de 4 % (siendo declarado como no inferior ya que en este ensayo se considera 10 % el punto de corte para declarar no inferioridad con el desenlace principal de cura). Con respecto a los eventos adversos se observan diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos totales asociados al medicamento ( $p < 0.001$ ) y en los trastornos






generales ( $p=0.03$ ), con una mayor proporción de eventos adversos en el grupo de DFC. Por otro lado, con respecto a los trastornos biliares y hepáticos se observó una diferencia estadísticamente significativa, con una mayor proporción en el grupo de TS ( $p=0.04$ ). Con respecto a los eventos adversos serios, estos se observaron en un total de 47 pacientes, 29 del grupo de DFC y 18 de TS. Asimismo, 40 pacientes (25 en el grupo de DFC y 15 en el grupo de TS) discontinuaron el tratamiento de manera prematura debido a eventos adversos. Además, se reportaron 15 muertes, 11 en el grupo de DFC y cuatro en el de TS. El perfil de seguridad observado genera preocupación con respecto a la seguridad de las DFC, ya que se observa un mayor número de eventos adversos en este grupo y de manera consistente un mayor número de eventos adversos serios, mayor discontinuación y muerte.



Por último, con respecto a la satisfacción del paciente en la población por intención a tratar, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación al número y sabor de tabletas beneficiando a las DFC, pero no con respecto a la deglución. Es de notar que la satisfacción del paciente para el número y sabor de las tabletas se midió con respuesta de "conveniente" o "no", y "aceptable" o "no", respectivamente. Con ello, se considera que este desenlace es bastante subjetivo por la misma naturaleza de la variable y que además existe un alto riesgo de sesgo, ya que, al ser un ensayo de etiqueta abierta, no solo el paciente sino el investigador tuvo conocimiento del grupo de asignación.



Con todo lo expuesto previamente, se observa que el diseño y análisis de los ensayos evaluados restan validez a sus resultados, lo cual es de especial relevancia con límites inferiores de intervalos de confianza tan cercanos al margen de no inferioridad, con uno de los análisis de un ensayo que llega a cruzar este margen (modelo 1 de Lienhardt et al., 2011) y con un ensayo (Bartacek et al., 2009) cuyos límites inferiores de intervalo de confianza no cruzan el margen de no inferioridad solo por considerar márgenes de no inferioridad más flexibles (10 %) que los establecidos en los otros dos ensayos (4 %). A esto se le suma que en el ensayo de Bartacek et al., se observa un perfil de seguridad para las DFC que genera preocupación al presentar un mayor número de eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento y muertes en este grupo. De hecho, esto va en línea con lo reportado en el ensayo de Lienhardt et al., donde también se observa aun mayor número de pacientes en el grupo de DFC en el cual se tiene que detener o discontinuar el tratamiento a comparación de las TS. Adicional a lo discutido con respecto a los tres ensayos considerados y evaluados en el presente documento, se suma la preocupación de un grupo de especialistas de EsSalud, quienes expresan que el uso de DFC no tiene evidencia sólida que respalde su efectividad y que más bien podrían no tener la misma tasa de éxito de curación que la terapia convencional. Asimismo, algunos de los especialistas autores mencionan que el margen de no inferioridad establecido de 4 % sería poco conservador para un país cuya tasa de curación de casos nuevos es bastante alta, tal como se menciona previamente.



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEFFYOTS-DETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FLUAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

Por último, con respecto a los ensayos de no inferioridad, los tres ensayos que evalúan DFC vs TS presentan ese diseño. Es de importancia mencionar que el ensayo de no inferioridad lo que busca es evaluar si es que el tratamiento de interés es no inferior al tratamiento de comparación en términos de eficacia. Es decir, no tiene como finalidad concluir que el medicamento a evaluar (en este caso las DFC) sea o no superior a las TS. Así, en este tipo de ensayos, la selección del margen de no inferioridad es crítico para poder establecer si las DFC son o no consideradas no inferiores con respecto a las TS. Con ello, es de gran relevancia entender el criterio de selección del margen de no inferioridad.



El margen de inferioridad puede establecerse clínica o estadísticamente. Usualmente se establece según el efecto encontrado en estudios anteriores con respecto al control activo (las TS en este caso). Dado que el margen de no inferioridad es el que permite concluir si la alternativa evaluada es o no inferior a la de comparación, la elección del margen debe estar acompañado de una certeza razonable de que ese efecto ocurrirá en el actual ensayo. De lo contrario, el ensayo podría llevar a una conclusión falsa (error de tipo I) con relación a la nueva droga evaluada. En el caso de los tres ensayos evaluados en el presente documento se observa que los márgenes de no inferioridad seleccionados son de 4 % y 10 %. No se ha identificado evidencia sólida que sustente la selección de dichos márgenes de no inferioridad, más bien estos parecen presentarse como un acuerdo entre los investigadores de los distintos estudios. Así, no se tiene certeza de que dichos límites sean razonables y consensuados. De hecho, algunos de los médicos especialistas de la institución consideran que estos serían bastante flexibles en un contexto como el peruano donde el porcentaje de curación ha sido reportado como alto.



Por otro lado, de manera adicional a la evidencia de eficacia y seguridad mencionada, se consideraron las principales posibles ventajas por parte de la DFC frente a las TS, mencionadas por la OMS, tal como se describen al inicio de la discusión, como, por ejemplo, que el paciente pueda tomar un menor número de tabletas, lo cual, en teoría, mejorarían la adherencia al tratamiento y preferencia del paciente. Sin embargo, no es posible establecer que las DFC sean superiores a las TS en lo que respecta a la adherencia, ya que si bien se considera el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento, ninguno de los ensayos tuvo como objetivo evaluar superioridad ni presentó intervalos de confianza para dicho desenlace. Asimismo, ninguno de los ensayos tiene el diseño adecuado ni hace una evaluación exhaustiva de las preferencias o calidad de vida de los pacientes, con lo cual tampoco se puede observar una posible ganancia. El único ensayo que evalúa de manera parcial la satisfacción del paciente es el ensayo de Bartacek et al., cuyas limitaciones y resultados se han discutido previamente. Por último, otra de las ventajas que también menciona la OMS es el hecho de que la DFC, al tener ya todo el tratamiento combinado, prevendrían la monoterapia y consecuentemente contribuirían a disminuir el riesgo de resistencia a los medicamentos, así como a restringir el uso de rifampicina para el tratamiento de otras condiciones distintas a la



tuberculosis. Sin embargo, la evidencia para sostener esta hipótesis es muy escasa y, a opinión de algunos especialistas, cobra aún menos relevancia para el contexto peruano cuando se toma en cuenta que dentro del sistema de salud peruano la administración de las tabletas, tanto en la fase inicial intensiva como en la de continuación, se hace bajo observación directa.



Por otro lado, en contraste a las posibles ventajas asociadas a la DFC, las cuales a la fecha no han sido sustentadas con evidencia científica sólida, algunos especialistas consideran que en pacientes con un peso mayor a 70 kg no se podría alcanzar la dosis óptima con el uso de pastillas con DFC. Además, especialistas y literatura identificada en esta evaluación también mencionan la preocupación en torno a la biodisponibilidad de los fármacos incluidos en estas DFC, sobre todo con respecto a la rifampicina, siendo uno de los fármacos de mayor relevancia en el tratamiento de la TB sensible. Se ha mencionado que podría haber una baja biodisponibilidad de rifampicina al estar combinada con otros fármacos en una misma tableta en comparación a su presentación separada, lo que podría llevar a que finalmente el paciente no estuviese recibiendo la dosis de tratamiento adecuada, llevando a una disminución en la cura y con ello un aumento en las recaídas y resistencia al medicamento. Con respecto al tema de biodisponibilidad, la guía de la OMS menciona que si bien en la evidencia en la cual se basan sus recomendaciones de uso de DFC no se realiza un estudio de biodisponibilidad, estudios previos no indican que hubiera algún problema con ésta. No obstante, en dicha guía se menciona que es necesario que se realicen estudios farmacocinéticos que permitan evaluar la biodisponibilidad entre las DFC y los fármacos por separado. Por otro lado, en el 2018, la directora de prevención y control de TB del MINSA, Dra. Julia Ríos Vidal, en la mesa redonda de manejo de la tuberculosis sensible con medicamentos DFC organizada por la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis del MINSA, mencionó que las compras de DFC se realizarían a través del *Global Drug Facility (GDF) Stop TB Partnership/OPS/OMS*. Esto justo con la finalidad de garantizar que los medicamentos adquiridos sean de fabricantes que hayan realizado pruebas de biodisponibilidad de rifampicina, a raíz de que décadas atrás existió gran preocupación por parte de la OMS y la IUATLD al encontrar DFC en el mercado que parecían ser de baja calidad lo cual parecía estar asociado a la baja biodisponibilidad de la rifampicina y por ello ambas entidades emitieron una declaración que recomendó adquirir solo tabletas que contuvieran rifampicina con adecuada biodisponibilidad comprobada.



Con respecto a estudios diseñados específicamente en relación a la biodisponibilidad de rifampicina, si bien no se realizó una búsqueda específica para dichos estudios por no ser un desenlace de interés de la pregunta PICO, se identificaron dos de interés para la presente discusión, con respecto a la DFC de cuatro fármacos (Agrawal et al. 2002) y de dos fármacos (Wang et al. 2013). En ambos estudios se concluye que la biodisponibilidad de rifampicina en ambas presentaciones es la misma. Sin embargo, estos estudios no evalúan el impacto de la biodisponibilidad en desenlaces clínicos de




relevancia para el paciente con TB, con lo cual no se tiene certeza en torno a si una menor disponibilidad de rifampicina realmente tendría un impacto en las tasas de curación, falla, o recaída al tratamiento.


Por otro lado, se revisó la evidencia proporcionada por los especialistas que dan soporte a las dudas mencionadas con relación a la eficacia de la DFC. Estas no han sido consideradas en la sección de resultados por no cumplir con los criterios de inclusión de la búsqueda sistemática realizada para el presente documento. Sin embargo, se discuten en esta sección. Con respecto al estudio de Court et al., 2018, este tuvo como objetivo evaluar las concentraciones de rifampicina en las tabletas DFC de cuatro medicamentos, con la finalidad de descartar la hipótesis que la baja exposición a rifampicina se deba a un problema en la calidad de la DFC. Este estudio comparó las DFC de rifampicina e isoniazida (Rimactazid®) y la DFC de rifampicina, isoniazida, pirazinamida, y etambutol (Rifafour e-275®) con un producto de referencia de rifampicina sola (Rimactane®). La concentración de rifampicina en plasma se evaluó mediante el uso de espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida. Así, en este artículo, los autores concluyen en recomendar un aumento de la dosis para los pacientes de menos peso en el estudio (30-37 kg) y utilizar de manera suplementaria rifampicina sola en conjunto con el esquema de DFC utilizado en África, hasta que dicho esquema de DFC de cuatro medicamentos sea reemplazado por uno que demuestre bioequivalencia. Es de notar que en este estudio no se han evaluado desenlaces clínicos, cuyas diferencias puedan ser correlacionados o asociados a las bajas concentraciones de rifampicina. Por último, en este artículo se menciona que concentraciones bajas de rifampicina en plasma han sido asociados a pobres desenlaces clínicos y se referencian dos artículos y se menciona el informe de tuberculosis del 2013 de la OMS (Pasipanodya et al. 2013; World Health Organization 2013; McIlleron et al. 2006).




Brevemente, con respecto a los dos artículos citados en el estudio de Court et al., 2018, se observa lo siguiente: el artículo de Pasipanodya et al., 2013 tiene como objetivo evaluar el rol de la concentración de los fármacos utilizados en el tratamiento de primera línea para TB sensible como predictor de desenlaces clínicos. El desenlace clínico primario se compuso de falla al tratamiento, recaída, o muerte, en un periodo de dos años de seguimiento; el segundo desenlace fue la conversión del cultivo a los dos meses. Así, en este estudio los autores concluyen que una pequeña área bajo la curva de concentración (AUC) de los fármacos predicen desenlaces clínicos en los pacientes con TB. Es de notar que a pesar de que se incluyen algunos pacientes que han utilizado DFC (aproximadamente un 20 % de pacientes) no existe una comparación entre las DFC y las TS, que permita evaluar si existen diferencias en las concentraciones de los fármacos en las diferentes presentaciones. Solo se evalúa de manera general que bajas concentraciones de los fármacos utilizados de primera línea de tratamiento para TB sensible (específicamente isoniazida, pirazinamida, y rifampicina) en categorías de uno, dos, o tres fármacos en concentraciones menores al umbral de AUC estaría asociado a



falla y farmacorresistencia. Con respecto al artículo de McIlleron et al., 2013, este tuvo como objetivo describir la farmacocinética de rifampicina, isoniazida, pirazinamida, y etambutol en una cohorte de pacientes con tuberculosis cuyo régimen establecido fue la primera línea de tratamiento con dichos fármacos. Asimismo, también tuvo como parte de su objetivo evaluar los determinantes de la variación farmacocinética, para lo cual los autores evaluaron factores asociados al tratamiento y factores asociados a los pacientes, como posibles fuentes de variación farmacocinética. No obstante, no se hacen conclusiones en torno a la relación entre los desenlaces clínicos y las concentraciones de los diferentes fármacos, de hecho, los autores mencionan en la discusión que a la fecha de dicha publicación no se ha definido una relación entre en las concentraciones de rifampicina (que resultó ser el fármaco con concentraciones más bajas) y respuesta al tratamiento, en humanos.




Por otro lado, también se revisó la carta al editor enviada por *The Union* en respuesta al artículo de Court et al., mencionado previamente, la cual esgrime los argumentos mencionados por los especialistas. En esta carta se refuerza el llamado de atención que realiza el artículo de Court et al., mencionado previamente. Según los autores de la carta al editor, la evidencia acumulada iría en línea con lo encontrado en el estudio de Court et al., en el cual se recomienda una revisión de las dosis recomendadas y contar con un proceso continuo que asegure la biodisponibilidad de los productos vendidos a través de las *Global Drug Facility* o precalificados por la OMS. Por último, los autores de esta carta al editor mencionan que consideran inaceptable la probabilidad de una disminución en la exposición de rifampicina en plasma, que pueda empeorar los desenlaces del tratamiento o generar farmacorresistencia, a cambio de obtener un beneficio secundario como la disminución de la carga de tabletas otorgado por el uso de las DFC.





Otros documentos, mencionados por los especialistas, de especial relevancia fueron el estudio de impacto realizado en Brasil por Rabahi et al., 2017 luego de los cambios en tratamiento de TB, los cuales incluyen la implementación de las DFC para TB sensible; y los seis informes con relación a la evidencia del uso de DFC para la revisión y actualización del PNUME y la elaboración de las listas complementarias, realizados por DIGEMID en el 2015.

El artículo de Rabahi et al., 2017 tuvo como objetivo estudiar el impacto luego que se implementara la adición de etambutol y la DFC de 4 fármacos (incluyendo etambutol), en el 2009, en tasas de cura, recurrencia de tuberculosis, abandono de tratamiento, TB-MDR, y mortalidad. En este estudio se observa que no hay diferencias entre ambos periodos pre y post intervención con respecto a los casos nuevos, los cuales en ambos periodos tuvieron una tendencia a disminuir; lo mismo ocurre con las tasas de curación y se menciona que en ambos casos no se vio una asociación con la intervención. Con respecto a las tasas de abandono de tratamiento, estas fueron altas durante todo el periodo de estudio independiente de la intervención, sin embargo, se observa una disminución significativa durante el periodo en el que se implementó la intervención. Con




relación a los casos de TB-MDR, se observó un incremento estadísticamente significativo tanto en periodo pre como post implementación de la intervención; sin embargo, tampoco se observa una asociación estadísticamente significativa con los cambios en el tratamiento. Es de notar que con relación a la variable mortalidad, sí se observó una asociación estadísticamente significativa entre la intervención y las muertes atribuibles a TB. Con estos resultados, los autores concluyeron que los cambios en el tratamiento de TB no lograron contener la disminución de las tasas de curación, ni el incremento en las tasas de abandono y de TB-MDR, y que finalmente esto se asoció a un incremento en la mortalidad por TB pulmonar durante el periodo de estudiado, la cual se asoció estadísticamente al cambio en la intervención. No obstante, este estudio presenta limitaciones para establecer causalidad asociada a la DFC, las cuales son inherentes al diseño del estudio. Además, en este estudio se evalúa la implementación de etambutol junto con la DFC de cuatro fármacos, ya que previo a la implementación de la DFC, el esquema de tratamiento en Brasil solo incluía tres fármacos (i.e., isoniazida, rifampicina, y pirazinamida). No obstante, este estudio gana relevancia al evaluar la implementación de DFC de cuatro fármacos en condiciones reales en un país con un contexto similar al nuestro con una historia de la enfermedad más cercana que otros países fuera del continente.



Por otro lado, en relación con los informes realizados por DIGEMID con respecto a la DFC, cuyas conclusiones son inconsistentes entre sí. Esto último se observa en la medida en que los informes de evaluación para la revisión y actualización del PNUME 2015 concluyeron no incluir a la DFC debido a diversas razones, entre ellas que los estudios de no inferioridad con respecto a las tabletas sueltas no han logrado establecer de manera sólida dicha condición de no inferioridad y que las ventajas de mayor simplicidad no se reflejan en una mayor eficacia en las DFC; mientras que los informes para la inclusión a listas complementarias del mismo año concluyeron que estas debían ser incluidas.

Así con la evidencia científica generada a partir de tres ensayos clínicos con múltiples limitaciones, no es posible establecer consistentemente que las DFC sean no inferiores en comparación a las TS en desenlaces de eficacia y seguridad. Adicional a ello, existe un vacío en la evidencia en torno a los supuestos beneficios mencionados por la OMS atribuibles a la simplicidad de la presentación combinada. Con ello no es posible establecer qué beneficios netos trae consigo el uso de la DFC con respecto a las TS tanto para pacientes individuales como para los sistemas de salud. De hecho, se observa que los resultados de estos estudios llevan a conclusiones que no son uniformes a través de diferentes actores de la salud. Por último, la información observada referida por los especialistas genera aún mayor incertidumbre con respecto al perfil de eficacia y seguridad de la DFC. Con ello, a la fecha no es posible establecer de manera certera que las DFC sean no inferiores a las TS en desenlaces clínicos de relevancia para el paciente o que brinden un beneficio neto adicional al obtenido con las TS.

## VI. CONCLUSIONES

- 
- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada con respecto al uso del esquema de DFC (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol /isoniazida y rifampicina), en comparación con sus presentaciones separadas (tabletas sueltas), para el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible al tratamiento en adultos
  - A la fecha la evidencia de eficacia y seguridad identificada e incluida en el presente dictamen de recomendación se basó en dos GPC (OMS - actualización del 2017 y *The American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, e Infectious Diseases Society of America* 2016), en dos RS, de Cochrane de Gallardo et al., 2016 y de Lima et al., 2017 y en los ensayos clínicos de fase III de Aseffa et al., 2016, el ensayo The Study C de Lienhardt et al., 2011, y en el ensayo de Bartacek et al., 2009. Adicionalmente, se incluye los resultados de la evaluación de impacto de la inclusión de DFC de 4 fármacos realizado en Brasil, sugerido por los especialistas (Rabahi et al., 2017).
  - La GPC de la OMS recomienda el uso de DFC por encima de las TS, sin embargo, esta recomendación es condicional y se menciona que existe baja certeza en torno a la evidencia. Por otro lado, la GPC de la Sociedad Americana Torácica 2016, no hace recomendaciones específicas en torno al uso de DFC, pero sí menciona que, en los ensayos clínicos y una revisión sistemática, se concluye de manera general que no existen diferencias significativas entre las DFC y las TS con respecto a desenlaces clínicos de relevancia. Con respecto a la evidencia considerada por la OMS se menciona la RS Cochrane de Gallardo et al., la cual a su vez incluye los resultados del ensayo *Study C*. Ambos documentos fueron incluidos dentro de la evidencia considerada en el presente dictamen.
  - Además de las RS consideradas (Gallardo et al., y Lima et al.), el presente dictamen incluye la evaluación de los tres ensayos más grandes identificados en los últimos 10 años que permiten responder a la pregunta PICO de interés de manera separada (Aseffa et al., Lienhardt et al., y Bartacek et al.). Se ha considerado necesario evaluar los ensayos identificados en la presente búsqueda sistemática que permitan responder de manera específica a la pregunta PICO de interés de manera separada a las RS. No obstante, la RS de Gallardo et al., y Lima et al., también han sido incluidas por ser referenciadas por la OMS, pero se considera que por sí solas no son suficientes ya que 1) el ensayo de Aseffa et al., no está incluido en ninguna de las dos RS descritas en el presente documento (i.e., Gallardo et al., y Lima et al.); 2) La RS de Gallardo et al., presenta la información de manera conjunta con respecto a DFC de 2, 3, o 4 medicamentos de manera indistinta, cuando la de interés son la DFC de 4 medicamentos; 3) la RS de Lima et al., solo se realiza para la fase inicial (fase







intensiva) de tratamiento (i.e., los primeros dos meses con las DFC de 4 fármacos) y 4) se considera más apropiado evaluar los ensayos que permiten responde la pregunta PICO de interés del presente dictamen por separado al ser estos de no inferioridad, de una sola cola, y donde el ensayo de Bartacek et al., tiene un margen de no inferioridad para el desenlace principal (i.e., 10 %) distinto al de los ensayos de Aseffa et al., y Lienhardt et al., (Study C) (i.e., 4 % para ambos).



- Así, con respecto a los ensayos publicados por Lienhardt et al., 2011 (Study C), Aseffa et al., 2016 y Bartacek et al., 2009, los autores de estos consideran que las DFC son no inferiores a las TS para los diferentes desenlaces de eficacia y seguridad evaluados en los tres ensayos. No obstante, en los resultados publicados por Lienhardt et al., 2011 se observa que, en el análisis realizado en la población por mITT preespecificado, se cruza el margen de no inferioridad para el desenlace de proporción de pacientes con desenlace favorable<sup>14</sup>, en el cual hay una menor proporción de pacientes en el grupo de DFC que presentan un desenlace favorable, en comparación al grupo de TS. De igual modo, para todos los resultados evaluados del ensayo Lienhardt et al y Aseffa et al., se observa que los intervalos son bastante cercanos al límite de no inferioridad de 4 %. Adicional a ello, el diseño y análisis de ambos ensayos les restan validez a los resultados obtenidos, lo cual es de especial relevancia al haberse obtenidos resultados cercanos al margen de no inferioridad y más aún cuando el desenlace principal de uno de los ensayos analizados (Lienhardt et al.) en la población por mITT preespecificado cruza dicho margen.



- Por último, con respecto al ensayo de Bartacek et al., 2009 este establece un margen de inferioridad más flexible (10 %) para el desenlace principal de cura que los establecidos por Lienhardt et al., y Aseffa et al., (4 %), los cuales de por sí han sido considerados como poco conservadores dada la tasa de curación de TB sensible en el país (86 % de los casos nuevos registrados en el 2016, según la OMS). De hecho, en el ensayo de Bartacek et al., el límite inferior del intervalo de confianza del estimado del desenlace principal de eficacia en la población por intención a tratar en relación a la tasa de conversión de baciloscopia cruzaría el margen de no inferioridad establecido los estudios de Lienhardt et al., y Aseffa et al., por 2.72 puntos porcentuales.

<sup>14</sup> Un desenlace favorable se definió como tener un cultivo negativo a los 18 meses luego de la aleatorización (o a los 24 meses en caso no hubiera información a los 18 meses) y no haber sido previamente calificado con un desenlace desfavorable. Por su parte, un desenlace desfavorable se definió como cualquiera de los siguientes 1) falta bacteriológica o recaída luego de 18 meses de iniciado el tratamiento (definido como un cultivo con un crecimiento de al menos 20 colonias o 2 cultivos con un crecimiento de 10 o más colonias al final del tratamiento o en la fase de seguimiento, que no hayan sido identificadas como reinfección a través de tipificación por MIRU-VNTR; 2) pacientes en quienes el tratamiento haya sido modificado luego de 5 meses de tratamiento a causa de un resultado positivo de esputo, o por deterioro clínico o radiológico en ausencia de confirmación bacteriológica; y 3) en pacientes en quienes la causa de muerte fue definitiva o posiblemente atribuible a TB activa.



- Por otro lado, con respecto a las potenciales ventajas asociadas a la DFC mencionadas por la OMS, tales como la satisfacción del paciente y la adherencia al tratamiento, la mejora en la logística de distribución y almacenamiento de las tabletas, y la disminución en el riesgo de resistencia a los medicamentos, no se ha identificado evidencia que sustente que las DFC serían superiores a las TS para tales desenlaces. Por otro lado, algunos especialistas mencionan potenciales problemas de las DFC con respecto a alcanzar la dosis óptima en pacientes con un peso superior a 70 kg, y a la falta de estudios de biodisponibilidad de las DFC en comparación a las TS que evalúen su impacto en desenlaces clínicos de relevancia para el paciente.



- Adicionalmente, se revisó la evidencia sugerida por los especialistas. Específicamente, el estudio de impacto en Brasil por Rabahi et al., 2017 realizado para estudiar el impacto luego que se implementaran las DFC, en donde los autores concluyen que los cambios en el tratamiento de TB no permitieron contener la disminución de las tasas de curación, el incremento en las tasas de abandono, ni el incremento en las tasas de TB-MDR, observándose un incremento en la mortalidad considerada por TB pulmonar durante el período de estudio luego de la implementación de la DFC; y los informes de DIGEMID con respecto a la DFC, cuyas conclusiones son inconsistentes entre sí. Esto último se observa en la medida en que los informes de evaluación para la revisión y actualización del PNUME 2015 concluyeron no incluir a la DFC debido a diversas razones, entre ellas que los estudios de no inferioridad con respecto a las tabletas sueltas no han logrado establecer de manera sólida dicha condición de no inferioridad y que las ventajas de mayor simplicidad no se reflejan en una mayor eficacia en las DFC; mientras que los informes para la inclusión a listas complementarias del mismo año concluyeron que estas debían ser incluidas.



- Así, en base a la evidencia existente, se observan limitaciones metodológicas en los ECA identificados, los cuales ponen en riesgo la validez interna de los mismos además de mostrar resultados marginales a la no inferioridad o que la cruzan (en el análisis preespecificado del ensayo de Lienhardt et al.); con lo cual la presente evaluación encuentra incertidumbre respecto a la no inferioridad de las DFC frente a las TS en desenlaces de eficacia y seguridad. Por otro lado, tampoco se ha identificado evidencia que sustente que la DFC tengan una ventaja adicional a la obtenida con las TS, en términos de logística, satisfacción del paciente, disminución de riesgo de resistente a los medicamentos, entre otros, tal como se propone por la OMS y otras instituciones. Asimismo, existe evidencia adicional, de un estudio de impacto realizado en Brasil, que sugeriría que las DFC podrían estar asociadas a un aumento en la mortalidad considerada a causa de TB.

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-SDEFFYOTS-OETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETS, en base a la evidencia disponible, recomienda preferir el uso de TS sobre DFC para el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en adultos. Se requieren de futuros estudios internacionales y locales que comparen ambas presentaciones con un diseño adecuado que permita asegurar la no inferioridad de la DFC en comparación con las TS en términos de eficacia y seguridad. Asimismo, se requieren de estudios que permitan evaluar que efectivamente existe un beneficio adicional desde la perspectiva del paciente con respecto a la simplicidad de la presentación de DFC y así resolver las incertidumbres aún persistentes. No obstante, los pacientes que cumplan con los criterios definidos en la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01 pueden recibir la DFC según la valoración de su médico especialista tratante, previa consejería acerca de los beneficios y riesgos de este tipo de tratamiento.





DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEPPYOTS-DETS-IETS-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

## VII. RECOMENDACIÓN

No es posible recomendar el uso de DFC sobre el uso de TS. Se espera nueva evidencia de alta calidad que permita concluir de manera sólida que las DFC no son inferiores a las TS y que adicionalmente se publiquen estudios donde se evalúe el potencial beneficio adicional que la DFC supone frente a las TS. Asimismo, la presente evaluación se pondrá a disposición de la Autoridad Nacional de Salud para que, junto con la información operacional obtenida, use esta información, de considerarla conveniente, para sus planes y programas relacionados al tratamiento de TB en el país.





## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agrawal, S., I. Singh, K. J. Kaur, S. R. Bhade, C. L. Kaul, and R. Panchagnula. 2002. "Bioequivalence Assessment of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in a Fixed Dose Combination of Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol vs. Separate Formulations." *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 40 (10): 474–81.

Alarcón, Valentina, Edith Alarcón, Cecilia Figuerca, and Alberto Mendoza-Ticona. 2017. "Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 34 (2): 299–310.



Albanna, Amr S., Benjamin M. Smith, Deanna Cowan, and Dick Menzies. 2013. "Fixed-Dose Combination Antituberculosis Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The European Respiratory Journal* 42 (3): 721–32. <https://doi.org/10.1183/09031936.00180612>.

Aseffa, Abraham, Joseph N. Chukwu, Mahnaz Vahedi, Emmanuel N. Aguwa, Ahmed Bedru, Tesfamariam Mebrahtu, Oliver C. Ezechi, et al. 2016. "Efficacy and Safety of 'Fixed Dose' versus 'Loose' Drug Regimens for Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Two High TB-Burden African Countries: A Randomized Controlled Trial." *PloS One* 11 (6): e0157434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157434>.



Bartacek, A., D. Schütt, B. Panosch, M. Borek, and Rimstar 4-FDC Study Group. 2009. "Comparison of a Four-Drug Fixed-Dose Combination Regimen with a Single Tablet Regimen in Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 13 (6): 760–66.

"CDC | TB | Hoja Informativas - Información General." 2018. Accessed August 23, 2018. [https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/general/tb\\_es.htm](https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/general/tb_es.htm).

Court, R., M. T. Chirehwa, L. Wiesner, B. Wright, W. Smythe, N. Kramer, and H. McIlleron. 2018. "Quality Assurance of Rifampicin-Containing Fixed-Drug Combinations in South Africa: Dosing Implications." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 22 (5): 537–43. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0697>.

Gallardo, Carmen R., David Rigau Comas, Angélica Valderrama Rodríguez, Marta Roqué i Figuls, Lucy Anne Parker, Joan Caylà, and Xavier Bonfill Cosp. 2016. "Fixed-Dose Combinations of Drugs versus Single-Drug Formulations for Treating Pulmonary Tuberculosis." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5 (May): CD009913. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009913.pub2>.

Lienhardt, Christian, Sharlette V. Cook, Marcos Burgos, Victoria Yorke-Edwards, Leen Rigouts, Gladys Anyo, Sang-Jae Kim, et al. 2011. "Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared with Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis: The Study C Randomized Controlled Trial." *JAMA* 305 (14): 1415–23. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.436>

Lima, Glaucia C., Emilia V. Silva, Pérola de O. Magalhães, and Janeth S. Naves. 2017. "Efficacy and Safety of a Four-Drug Fixed-Dose Combination Regimen versus Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-



Analysis." *Brazilian Journal of Microbiology* 48 (2): 198–207.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.12.003>.

McIlleron, Helen, Peter Wash, André Burger, Jennifer Norman, Peter I. Folb, and Pete Smith. 2006. "Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50 (4): 1170–77. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1170-1177.2006>.

Ministerio de Salud- Dirección General de Epidemiología. 2015. "Análisis de La Situación Epidemiológica de La Tuerbculosis En El Perú 2015." [http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=599&Itemid=204](http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=599&Itemid=204).



Ministerio de Salud (MINSa). 2018a. "Nota de Prensa: Expertos Respaldan Evidencia Científica a Favor Del Tratamiento de Dosis Fijas Combinadas Contra La Tuberculosis." <http://www.minsa.gob.pe/?op=51&nota=27382>.

Ministerio de Salud (MINSa) 2018b. "Nota de Prensa: Pacientes Con Tuberculosis Podrán Acceder a Tratamiento Que Disminuye Consumo de Pastillas." <http://www.minsa.gob.pe/?op=51&nota=27252>.

Minnesota Department of Health. 2016. "Directly Observed Therapy (DOT) for the Treatment of Tuberculosis." 2016. <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/lph/dot.html>.



Nahid, Payam, Susan E. Dorman, Narges Alipanah, Pennan M. Barry, Jan L. Brozek, Adithya Cattamanchi, Lelia H. Chaisson, et al. 2016. "Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 63 (7): e147–95. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>.


Nunn, A. J., S. V. Cook, M. Burgos, L. Rigouts, V. Yorke-Edwards, G. Anyo, S.-J. Kim, et al. 2014. "Results at 30 Months of a Randomised Trial of FDCs and Separate Drugs for the Treatment of Tuberculosis." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 18 (10): 1252–54. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0281>.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2017. "Informe Mundial Sobre La Tuberculosis 2017-Sinopsis." [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_es.pdf?ua=1).

Organización Mundial de la Salud OMS. 2018. "Tuberculosis - Datos y Cifras." <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.


Pasipanodya, Jotam G., Helen McIlleron, André Burger, Peter A. Wash, Peter Smith, and Tawanda Gumbo. 2013. "Serum Drug Concentrations Predictive of Pulmonary Tuberculosis Outcomes." *The Journal of Infectious Diseases* 208 (9): 1464–73. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit352>.

Pramudita, Arvin, Cleopas M. Rumende, and Ardi Findyartini. 2017. "Fixed-Dose Combination Antituberculosis Therapy as a Risk Factor for Tuberculosis Recurrence: An Evidence-Based Case Report." *Acta Medica Indonesiana* 49 (2): 175–82.




Rabahi, Marcelo Fouad, José Laerte Rodrigues da Silva Júnior, and Marcus Barreto Conde. 2017. "Evaluation of the Impact That the Changes in Tuberculosis Treatment Implemented in Brazil in 2009 Have Had on Disease Control in the Country." *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia* 43 (6): 437–44. <https://doi.org/10.1590/S1808-37562017000000004>.

Schwarzer, Guido, James R. Carpenter, and Gerta Rücker. 2015. "Small-Study Effects in Meta-Analysis." In *Meta-Analysis with R*, 107–41. Use R! Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0_5).



Suryanto, A. A., J. van den Broek, M. Hatta, R. de Soldenhoff, and M. J. van der Werf. 2008. "Is There an Increased Risk of TB Relapse in Patients Treated with Fixed-Dose Combination Drugs in Indonesia?" *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 12 (2): 174–79.

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2011. "Fixed Dose Combination versus Single Drug Formulation for the Treatment of Tuberculosis: Comparative Clinical Evidence, Safety, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Rapid Response Report." <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/nov-2011/RB0436-000%20TB%20Treatment.pdf>.



Toujani, Sonia, Boutheina Ben Safta, Nozha Ben Salah, Meriem Mjid, Yacine Ouahchi, Béchir Louzir, Jalloul Daghfous, Jouda Cherif, Nadia Mehiri, and Majed Beji. 2016. "Contribution of Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Tuberculosis." *La Tunisie Medicale* 94 (7): 401–5.

"Tratamiento para la enfermedad de la TB | Tratamiento | TB | CDC." 2018. May 1, 2018. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/tbdisease.htm>.

Velásquez, Gustavo E., Geraint R. Davies, and Carole D. Mitnick. 2018. "Making up the Difference: Ensuring the Bioequivalence of Fixed-Dose Combinations for Tuberculosis." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 22 (5): 473–74. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0210>.

Wang, H. F., R. Wang, M. O'Gorman, P. Crownover, A. Naqvi, and I. Jafri. 2013. "Bioequivalence of Fixed-Dose Combination Myrin®-P Forte and Reference Drugs in Loose Combination." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 17 (12): 1596–1601. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0190>.

World Health Organization. 2013. *Global Tuberculosis Report 2013*. World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>.

World Health Organization (WHO). 1999a. "Fixed-Dose Combination Tablets for the Treatment of Tuberculosis : Report of an Informal Meeting Held in Geneva, Tuesday, 27 April 1999." <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65981>.

World Health Organization (WHO). 1999b. "What Is DOTS? A Guide to Understanding the WHO-Recommended TB Control Strategy Known as DTOS." [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65979/WHO\\_CDS\\_CPC\\_TB\\_99.270.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65979/WHO_CDS_CPC_TB_99.270.pdf?sequence=1).



World Health Organization (WHO). 2017. "Guidelines for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care." [https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/).

World Health Organization (WHO). 2019. "Tuberculosis Country Profile." [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PE&LAN=EN&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PE&LAN=EN&outtype=html).

Wu, Jiun-Ting, Chien-Tung Chiu, Yu-Feng Wei, and Yung-Fa Lai. 2015. "Comparison of the Safety and Efficacy of a Fixed-Dose Combination Regimen and Separate Formulations for Pulmonary Tuberculosis Treatment." *Clinics* 70 (6): 429–34. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(06\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(06)08).



Zaka-Ur-Rehman, Zeba, Mohammad Jamshaid, and Akram Chaudhry. 2008. "Clinical Evaluation and Monitoring of Adverse Effects for Fixed Multidose Combination against Single Drug Therapy in Pulmonary Tuberculosis Patients." *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 21 (2): 185–94.

Zhang, H. Q., X. E. Xi, Y. L. Wang, W. Han, C. X. Zhang, and J. H. Jiao. 2015. "SIDE EFFECTS OF TUBERCULOSIS TREATMENT WITH FIXED-DOSE COMBINATIONS." *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 29 (2): 379–88.







## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

| Base de datos | PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )<br>Fecha de búsqueda: 01 de junio de 2018   | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia    | #1 Tuberculosis[mesh] OR tuberculos*[tiab] OR Koch*[tiab] OR Mycobacterium tuberculosis[tiab]  | 243147    |
|               | #2 "Antitubercular Agents"[mesh] OR "Antibiotics, Antitubercular"[mesh] OR Isoniazid[Mesh] OR Isoniazid[tiab] OR Rifampin[Mesh] OR rifampin[tiab] OR Pyrazinamide[Mesh] OR pyrazinamide[tiab] OR Ethambutol[Mesh] OR ethambutol[tiab]                        | 78244     |
|               | #3 "Drug Combinations"[mesh] OR drug combinatio*[tiab] OR fixed drug*[tiab] OR fixed dose[tiab] OR FDC[tiab] OR "isoniazid, pyrazinamide, rifampin drug combination"[supplementary concept]  | 100630    |
|               | #4 cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] | 2267636   |
|               | #5 Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]  | 955317    |
|               | #6 Systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR "Meta-Analysis as Topic"[mesh]  | 425209    |
|               | #7 "Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Gude Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti]   | 310326    |
|               | #8 Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]   | 15120     |
|               | #9 #1 OR #2  | 276750    |
|               | #10 #3 AND #9  | 1984      |
|               | #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 3493208   |
|               | #12 #10 AND #11  | 519       |
|               | #13 Filters: published in the last 10 years  | 217       |

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en MEDLINE via OVID

| Base de datos | MEDLINE via OVID ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )<br>Fecha de búsqueda: 29 de mayo de 2018         | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia    | #1 Tuberculosis/exp OR tuberculos*.ti.ab OR Koch*.ti.ab OR Mycobacterium tuberculosis.ti.ab   | 179176    |
|               | #2 (exp "Antitubercular Agents"/ OR "Antibiotics, Antitubercular") OR isoniazid.ti.ab.kw OR rifampin.ti.ab.kw OR pyrazinamide.ti.ab.kw OR ethambutol.ti.ab.kw | 92037     |
|               | #3 Drug Combinations.ti.ab OR drug combinatio*.ti.ab OR fixed drug*.ti.ab OR fixed dose.ti.ab OR FDC.ti.ab  | 20705     |

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-SCEPFYOTS-DETS-IETS-2019  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
 COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUeltas), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
 PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS

|     |  |         |
|-----|--|---------|
| #4  | cohort studies/ OR longitudinal studies/ OR follow-up studies/ OR prospective studies/ OR retrospective studies/ OR cohort.ti.ab OR longitudinal.ti.ab OR prospective.ti.ab OR retrospective.ti.ab | 2239200 |
| #5  | Controlled Clinical Trial.pt OR clinical trial.pt OR Randomized controlled trial.pt OR Random*.ti OR Controlled Trial*.ti.ab,kw OR Control Trial*.ti.ab,kw   | 928124  |
| #6  | Systematic.mp.pt OR Systematic Review.ti.ab OR Meta-Analysis.pt OR Meta-Analysis*.ti.ab OR Cochrane.tw OR MEDLINE.tw OR Metaanalysis.ti.ab OR Metanalysis.ti.ab                                    | 400314  |
| #7  | guideline.pt OR practice guideline.pt OR guideline.ti OR consensus.tw OR recommendation.ti   | 172271  |
| #8  | technology assessment.mp. OR technology appraisal.mp. OR HTA.tw  | 13693   |
| #9  | #1 OR #2   | 233869  |
| #10 | #3 AND #9  | 783     |
| #11 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 3350708 |
| #12 | #10 AND #11  | 221     |
| #13 | Filters: published in the last 10 years  | 124     |

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

| Base de datos | EMBASE   | Resultado |
|---------------|--|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 29 de mayo de 2018  |           |
| Estrategia    | #1 'Tuberculosis'/exp OR tuberculos*.ti.ab OR Koch*.ti.ab OR 'Mycobacterium tuberculosis'.ti.ab  | 296164    |
|               | #2 ('Antitubercular Agents'/exp OR 'Antibiotics, Antitubercular'/exp) OR isoniazid.ti.ab OR rifampin.ti.ab OR pyrazinamide.ti.ab OR ethambutol.ti.ab   | 156996    |
|               | #3 'Drug Combinations'.ti.ab OR 'drug combinatio*.ti.ab OR 'fixed drug*.ti.ab OR 'fixed dose*.ti.ab OR FDC.ti.ab   | 31588     |
|               | #4 'cohort studies'/exp OR 'longitudinal studies'/exp OR 'follow-up studies'/exp OR 'prospective studies'/exp OR 'retrospective studies'/exp OR cohort.ti.ab OR longitudinal.ti.ab OR prospective.ti.ab OR retrospective.ti.ab | 3206715   |
|               | #5 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'.ti.ab OR random*.ti  | 1439332   |
|               | #6 'systematic review'/exp OR 'systematic review'.ti.ab OR 'meta analysis'/exp OR 'Medline'/exp OR 'Cochrane Library'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp   | 337447    |
|               | #7 'practice guideline'/exp OR guideline.ti OR consensus.ti.ab OR recommendation.ti  | 613033    |
|               | #8 'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment'.ti.ab OR 'technology appraisal'.ti.ab OR HTA.ti.ab  | 20338     |
|               | #9 #1 OR #2  | 383514    |
|               | #10 #3 AND #9  | 1346      |
|               | #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 4885305   |
|               | #12 #10 AND #11  | 435       |
|               | #13 Filters: published in the last 10 years  | 266       |



**Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Web of Science**

| Base de datos | Web of Science                        |  | Resultado |
|---------------|---------------------------------------|--|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 29 de mayo de 2018 |  |           |
| Estrategia    | #1                                    | TS=(“Tuberculosis” OR “tuberculos” OR “Koch” OR “Mycobacterium tuberculosis”) OR TI=(“Tuberculosis” OR “tuberculos” OR “Koch” OR “Mycobacterium tuberculosis”)                       | 140549    |
|               | #2                                    | TS=(“Antitubercular Agents” OR “Antitubercular Antibiotics” OR isoniazid OR rifampin OR pyrazinamide OR ethambutol)  | 19866     |
|               | #3                                    | TS=(“Drug Combination” OR “fixed drug” OR fixed dose OR FDC)   | 33731     |
|               | #4                                    | TS=(“cohort studies” OR “longitudinal studies” OR “follow-up studies” OR “prospective studies” OR “retrospective studies” OR cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective) | 1500996   |
|               | #5                                    | TS=(random* OR “clinical trial” OR “randomized controlled trial” OR “random allocation” OR “single blind” OR “double blind”)   | 1667754   |
|               | #6                                    | TS=(Systematic OR “Systematic Review” OR “Meta-Analysis” OR Meta-Analys* OR “Cochrane Database Syst Rev” OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))                   | 684510    |
|               | #7                                    | TS=(guideline* OR “practice guideline” OR “guide line” OR consensus OR recommendation*)  | 773747    |
|               | #8                                    | TS=(“technology assessment” OR “technology appraisal” OR HTA)  | 8234      |
|               | #9                                    | #1 OR #2   | 149312    |
|               | #10                                   | #3 AND #9  | 632       |
|               | #11                                   | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 3992075   |
|               | #12                                   | #10 AND #11  | 200       |
|               | #13                                   | Filters: published in the last 10 years  | 130       |

**Tabla 5. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Scopus**

| Base de datos | Scopus                                |   | Resultado |
|---------------|---------------------------------------|---|-----------|
|               | Fecha de búsqueda: 29 de mayo de 2018 |   |           |
| Estrategia    | #1                                    | INDEXTERMS (“Tuberculosis” OR “Koch” OR “Mycobacterium tuberculosis”) OR TITLE-ABS-KEY (“Tuberculosis” OR “tuberculos” OR “Koch” OR “Mycobacterium tuberculosis”)                               | 330631    |
|               | #2                                    | TITLE-ABS-KEY (“Antitubercular Agents” OR “Antitubercular Antibiotics” OR (isoniazid AND rifampin AND pyrazinamide AND ethambutol))   | 31626     |
|               | #3                                    | TITLE-ABS-KEY (“Drug Combination” OR “fixed drug” OR “fixed dose” OR FDC)   | 132496    |
|               | #4                                    | TITLE-ABS-KEY (“cohort studies” OR “longitudinal studies” OR “follow-up studies” OR “prospective studies” OR “retrospective studies” OR cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective) | 2761537   |
|               | #5                                    | TITLE-ABS (random* OR “clinical trial” OR “randomized controlled trial” OR “random allocation” OR “single blind” OR “double blind”)   | 2100405   |
|               | #6                                    | TITLE-ABS (Systematic OR “Systematic Review” OR “Meta-Analysis” OR Meta-Analys* OR “Cochrane Database Syst Rev” OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))                       | 747590    |

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSII-2019  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESQUEMA DE DOSIS FUJAS COMBINADAS (FASE INICIAL Y FASE DE CONTINUACIÓN) EN  
 COMPARACIÓN CON SUS PRESENTACIONES POR SEPARADO (TABLETAS SUELTAS), PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS  
 PULMONAR SENSIBLE AL TRATAMIENTO EN ADULTOS



|     |  |         |
|-----|--|---------|
| #7  | TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*) | 1097894 |
| #8  | TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)                             | 10496   |
| #9  | #1 OR #2   | 331412  |
| #10 | #3 AND #9  | 3820    |
| #11 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8   | 6054775 |
| #12 | #10 AND #11  | 947     |
| #13 | Filters: published in the last 10 years  | 430     |



**Tabla 6. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library**

| Base de datos | Cochrane Library ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> )<br>Fecha de búsqueda: 30 de enero de 2018 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia    | #1 Tuberculosis:ti,ab,kw OR Mycobacterium tuberculosis:ti,ab,kw  | 5407      |
|               | #2 Drug Combination:ti,ab,kw OR fixed drug:ti,ab,kw OR fixed dose:ti,ab,kw OR FDC:ti,ab,kw   | 397       |
|               | #3 #1 AND #2   | 25        |



**Tabla 7. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS**

| Base de datos | LILACS ( <a href="http://pesquisa.bvsalud.org/">http://pesquisa.bvsalud.org/</a> )<br>Fecha de búsqueda: 30 de enero de 2018 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia    | #1 (tw:(dosis fija)) OR (tw:(fixed dose))  | 175       |
|               | #2 (tw:(tuberculosis))   | 7727      |
|               | #3 #1 AND #2   | 9         |