



CARTA N° 478 -IETSI-ESSALUD-2017

Lima, 15 MAR 2017.

Doctora  
**LUCY NANCY OLIVARES MARCOS**  
Gerente Central de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud  
Presente. -

Asunto: Autorización de uso del producto farmacéuticos fuera de Petitorio Bedaquilina como prioridad o intervención nacional

Referencia: a) Carta N° 470-GCPS-ESSALUD-2017  
b) Informe Técnico N° 028-SDEPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017

De mi consideración,



Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente y en atención al documento de la referencia, remitirle el Informe Técnico N° 028-SDEPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2017, elaborado por el equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, el mismo que evalúa el uso de Bedaquilina en EsSalud, y en base al cual este Despacho APRUEBA el uso del producto farmacéutico BEDAQUILINA para el tratamiento de pacientes con Tuberculosis Extensamente Resistente (TB XDR) en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud-ESSALUD, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico institucional, considerando lo solicitado por la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, lo establecido por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis, y de acuerdo al numeral 8.15 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



Asimismo, se recomienda que la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través del Programa de Control de Tuberculosis de EsSalud establezca un Plan de Atención de pacientes con TBC, en el que delimite lo relacionado al uso del medicamento Bedaquilina en los usuarios del Seguro Social de Salud, considerando las condiciones de uso, población estimada a coberturar, y su aplicabilidad en los establecimientos de salud de EsSalud, según corresponda; y supervise el cumplimiento de las condiciones incluidas en la "Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente" recomendada por la Organización Mundial de la Salud, de acuerdo a lo recomendado en el Informe Técnico.

Sin otro particular, me despido de ustedes.

Atentamente,

  
Dr. VICTOR ALEJANDRO DOMINGO ZEGARRA  
Director del Instituto de Evaluación  
de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)  
EsSaludVADZ/FAFS/MMCR  
NIT: 992/2016/300

P: 141 F: 19

**INFORME TÉCNICO N° 28-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-ESSALUD-2017**

Para: **Dr. Fabian Alejandro Fiestas Saldarriaga**  
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI

Asunto: Evaluación de Uso de Bedaquilina para pacientes con tuberculosis XDR como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico

Referencia: Carta N° 470-GCPS-ESSALUD-2017

Fecha: Lima, 15 MAR 2017

Tengo el agrado de dirigirme a usted a fin de saludarlo cordialmente, y en atención al asunto y documento de la referencia informarle lo siguiente

**1. ANTECEDENTES**

- 1.1 Mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015, de fecha 23 de febrero del 2015, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), cuya naturaleza es definida como responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación en la institución.
- 1.2 En el numeral d) del artículo 5° del Reglamento de Organización y funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Instituto tienen entre sus funciones generales "d) Evaluar de forma sistemática y objetiva las tecnologías sanitarias aplicadas para la salud, basándose en evidencia científica, teniendo en cuenta aspectos de seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia e impacto económico en ESSALUD".
- 1.3 Mediante Resolución Ministerial 399-2015/MINSA, del 25 de junio del 2015, se aprobó el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, el que contempla una selección de variedad limitada de medicamentos esenciales que permiten mejorar la calidad de atención, la gestión de los medicamentos y el aprovechamiento adecuado de los recursos sanitarios.
- 1.4 Mediante Resolución de Gerencia General N° 944-GG-ESSALUD-2011, de fecha 17 de junio del 2011, se aprobó el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, el que contienen todos los productos farmacéuticos que ESSALUD dispone.
- 1.5 Mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°1-IETSI-ESSALUD-2015, del 05 de agosto del 2015 aprueba la "Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de ESSALUD".
- 1.6 Mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2016, del 11 de mayo del 2016, se aprueba la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD".
- 1.7 Mediante Carta N° 1891-IETSI-ESSALUD-2016 de fecha 15 de noviembre de 2016 dirigida a la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se solicita que el Programa de Control de Tuberculosis evalúe la pertinencia de solicitar los productos bedaquilina para TBC XDR y Linezolid para TBC pre XDR como prioridad o intervención sanitaria (numeral 8.15. Directiva N° 03-IETSI-ESSALUD-2016), dado que se recibieron diferentes solicitudes de dichos productos farmacéuticos fuera de petitorio para pacientes individuales desde diferentes Redes Asistenciales, precisándose los documentos que necesarios.



- 1.8 Mediante Carta N° 2076-IETSI-ESSALUD-2016 de fecha 16 de diciembre de 2016 dirigida a la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se reitera la necesidad que el Programa de Control de Tuberculosis evalúe la pertinencia de solicitar los productos bedaquilina para TBC XDR y Linezolid para TBC pre XDR como prioridad o intervención sanitaria (numeral 8.15. Directiva N° 03-IETSI-ESSALUD-2016), dado que se recibió una nueva solicitud para un paciente en particular de la Red Asistencial Almenara.
- 1.9 Mediante Carta N° 39-IETSI-ESSALUD-2017 de fecha 12 de enero de 2017, luego de coordinar con la Subgerencia de Normas de Atención de Prioridades Sanitarias se solicita a la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se reitera lo solicitado en los documentos mencionados en los puntos 1.8 y 1.7.
- 1.10 Mediante Carta N° 222-GCPS-ESSALUD-2017 de fecha 07 de febrero de 2017, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud remite al IETSI el Acta de Reunión de MINSA y ESSALUD de fecha 19 de enero de 2017.
- 1.11 Mediante Carta N° 415-IETSI-ESSALUD-2017 de fecha 01 de marzo de 2017, se reitera la necesidad que el Programa de Control de Tuberculosis de la Sede Central de ESSALUD emita un informe técnico que respalde la procedencia de las solicitudes realizadas por las Redes Asistenciales para casos particulares, de forma que se dé un trámite más rápido como solicitud de producto fuera de Petitorio en el marco de una prioridad o intervención sanitaria de acuerdo a lo normado en el numeral 8.15. de la Directiva N° 03-IETSI-ESSALUD-2016, debiendo adjuntarse documentación que la Autoridad Nacional en Salud (MINSA) o la Autoridad Nacional en Medicamentos (DIGEMID) haya emitido al respecto, ya sean Normas Técnicas en Salud o Informes elaborados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis.
- 1.12 Mediante Carta N° 470-GCPS-ESSALUD-2017 de fecha 15 de marzo de 2017, luego de adicionales coordinaciones y gestiones realizadas por el IETSI, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud remite al IETSI la información solicitada, precisando que los expedientes de pacientes con el mencionado diagnóstico serán evaluados por el Comité Nacional de Evaluación de Retratamiento (CNER) de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, quienes determinarán el tratamiento respectivo.



## 2. ANALISIS

- 2.1. La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa que afecta principalmente el aparato respiratorio, causando una enfermedad crónica incapacitante, altamente transmisible de persona a persona por vía aérea y potencialmente letal. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que la tercera parte de la población mundial está infectada por el bacilo de Koch por lo que el año 1993 es declarada como una emergencia sanitaria mundial, siendo uno de los problemas más importantes de salud pública a escala mundial. En el Perú se ha reportado una tasa de incidencia de TB de 90.3 casos por 100 mil habitantes; en el año 2013 se notificaron 31 052 casos de TB en todas sus formas, de estos, 1281 casos fueron tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR, resistente a isoniacida y rifampicina) y 77 casos tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR, resistente a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona (ofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina) y un agente inyectable de segunda línea (kanamicina, amikacina o capreomicina)<sup>1</sup>.
- 2.2. La Ley N° 30287, Ley de prevención y control de la tuberculosis en el Perú, establece lo siguiente:
- Art 3° de Capítulo II Derechos de la persona afectada por tuberculosis:

<sup>1</sup> Documento Técnico: "Plan de Emergencia para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Lima Metropolitana y el Callao, 2015-2017" aprobado mediante RM N° 193-2015/MINSA



3.1 La persona afectada por tuberculosis tiene derecho a acceder a una atención integral, continua, gratuita y permanente de salud brindada por el Estado, a través de todos los establecimientos de salud donde tenga administración, gestión o participación directa o indirecta y a la prestación provisional que el caso requiera.

- Capítulo VII Atención de la Tuberculosis en el Seguro Social de Salud:  
 Art 19° El asegurado y derechohabiente del Seguro Social de Salud (EsSalud) afectado por tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas goza del derecho a recibir tratamiento gratuito para contrarrestar la enfermedad, así como atención integral para alcanzar la rehabilitación o mejora de su salud.
- Capítulo X Tratamiento Antituberculosis,  
 Art 29° Esquemas de Tratamiento: Los esquemas de tratamiento sobre prevención y control de la tuberculosis que apruebe el Ministerio de Salud deben ser implementados en todos los establecimientos de salud públicos y privados del país  
 Art 30°. Reserva garantizada y estándares de calidad de medicamentos  
 30.1 El Ministerio de Salud, a través de sus órganos desconcentrados, los gobiernos regionales y los otros subsectores de salud garantizan, bajo responsabilidad, la disponibilidad nacional de medicamentos antituberculosis, en la forma y plazos que establece el reglamento.  
 30.2 Los medicamentos antituberculosis deben cumplir los estándares normados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).  
 Art 31°. Reporte de reacción adversa a medicamentos antituberculosis  
 Los establecimientos y servicios de salud deben reportar toda reacción adversa de las personas a los medicamentos antituberculosis, a través de los procedimientos aprobados por el Ministerio de Salud.



2.3. El Decreto Supremo N° 021-2016-SA que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30287, Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú.

- Artículo 4.- De la atención integral de salud  
 4.1 El Ministerio de Salud establece mediante Norma Técnica de Salud la atención integral de salud de las personas afectadas por tuberculosis, que comprende la promoción de la salud, la prevención, el diagnóstico, tratamiento supervisado, control, seguimiento y rehabilitación de la persona afectada por tuberculosis, y su estricta aplicación en los establecimientos de salud públicos y privados. La atención especializada es parte de la atención integral, según lo requiera el estado de la persona afectada por tuberculosis, y lo establecido por la Norma Técnica de Salud correspondiente.  
 4.2 La atención integral y el tratamiento para tuberculosis, en todas sus formas, bajo el esquema que aprueba el Ministerio de Salud es gratuito en los establecimientos de salud públicos, de conformidad con lo establecido en el numeral 3.1 del artículo 3 de la Ley N° 30287.
- Artículo 9.- De los derechos de las personas afectadas por Tuberculosis durante el tratamiento.  
 9.5 Acceder al esquema de tratamiento según lo establecido por el Ministerio de Salud, independientemente de si cuenta o no con un Seguro Integral de Salud financiado por una IAFAS.
- **CAPÍTULO IX TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS**  
 Artículo 25.- Del Esquema de Tratamiento  
 25.1 En todos los establecimientos de salud públicos, el tratamiento para la tuberculosis es gratuito, según esquema aprobado por el Ministerio de Salud.  
 25.2 Los esquemas de tratamiento para la tuberculosis son establecidos por el Ministerio de Salud en las Normas Técnicas de Salud y son de cumplimiento obligatorio en los establecimientos públicos y privados, bajo responsabilidad.

25.3 El Ministerio de Salud supervisa que los establecimientos de salud públicos y privados apliquen los esquemas de tratamientos dispuestos según la Norma Técnica de Salud vigente.

25.4 El Ministerio de Salud, el Instituto de Gestión de Servicios de Salud (IGSS) y las DISAs/DIRESAs/GERESAs o las que hagan sus veces, suscribirán convenios con los sub sectores públicos en el ámbito de su jurisdicción, a fin de establecer las estrategias necesarias para garantizar el tratamiento gratuito a los pacientes con tuberculosis en el territorio nacional, incluyendo aspectos vinculados a la gestión de suministro, gestión de la información, entre otros.

25.5 El Seguro Social de Salud (ESSALUD) es responsable de garantizar el esquema de tratamiento, según lo indicado en la Norma Técnica de Salud de la Autoridad Nacional de Salud, para el asegurado y en caso lo requiera para sus derechohabientes.



- Artículo 30.- De los medicamentos antituberculosos y otros productos necesarios para la atención integral de los pacientes afectados por la tuberculosis

30.2 ESSALUD a través de sus dependencias de abastecimiento, gestiona la programación, adquisición, almacenamiento y distribución de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos e insumos necesarios para la atención integral de sus asegurados y derecho habientes afectados por tuberculosis y garantizan bajo responsabilidad, su abastecimiento a través de sus redes, asociaciones público-privadas y entidades prestadoras de servicios de salud en todos los niveles regionales.

- Artículo 33.- Del reporte de reacciones adversas a los productos farmacéuticos antituberculosis

33.1 En los establecimientos de salud públicos y privados donde se brinde el tratamiento antituberculosis, los profesionales de la salud, deberán notificar toda sospecha de reacción adversa a productos farmacéuticos dentro de las 24 horas en los formatos establecidos según Norma Técnica de Salud vigente del Ministerio de Salud.

33.2 El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia informará mensualmente las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis.

- 2.4. De acuerdo al Informe Operacional de Tuberculosis 2015, EsSalud tuvo un total de 5280 casos nuevos durante el 2015, con una morbilidad total de 5941 casos. De éstos, 314 fueron diagnosticados con Tuberculosis Multi-drogoresistente (MDR) y 11 con Tuberculosis con resistencia extendida a drogas (XDR), de los cuales 7 fueron casos nuevos el 2015 y 4 fueron antes tratados. En el 2013 se diagnosticaron en total 5 pacientes con XDR en EsSalud y en el 2014 10 pacientes<sup>2</sup>.
- 2.5. De acuerdo a las Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de los 10 indicadores prioritarios para la estrategia de eliminación de tuberculosis es la cobertura de tratamiento con drogas antituberculosis nuevas (aprobadas luego del 2010)<sup>3</sup>.
- 2.6. De acuerdo a la Norma Técnica de Salud NTS N°101-1 - MINSA/DGSP V.01 Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis <sup>4</sup> **"Para el uso de aquellos medicamentos que no se encuentren en el PNUME, la ESN**

<sup>2</sup> Informe Operacional de Tuberculosis, EsSalud

<sup>3</sup> Reporte Global de Tuberculosis 2016, Organización Mundial de la Salud

<sup>4</sup> Norma Técnica de Salud NTS N°101-1 - MINSA/DGSP V.01 "Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, emitida mediante RM No 713-2013, MINSA

**PCT deberá gestionar su autorización ante la DIGEMID de acuerdo a la normativa vigente para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Los esquemas de tratamiento para TB resistente son de tres tipos: estandarizado, empírico e individualizado."**

- 2.7. Asimismo, dicha norma establece que "El esquema individualizado para el paciente con TB MDR/XDR debe elaborarse considerando los siguientes principios: -Incluir por lo menos 4 medicamentos antituberculosis de segunda línea a los que son sensibles o nunca fueron administrados en el paciente (dentro de ellos debe indicarse una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea). -Debe incluir pirazinamida por su potencial beneficio clínico. -Usar etambutol cuando se demuestre que la cepa es sensible. -La historia de exposición a medicamentos antituberculosis: Evaluación detallada de los medicamentos utilizados, dosificaciones recibidas, historial de adherencia, uso de terapia directamente observada en boca, otros. -Los resultados de las PS a medicamentos de primera y segunda línea disponibles. -El historial de contactos y sus perfiles de sensibilidad a medicamentos. -Los antecedentes de abandono o tratamiento irregular. -Utilizar medicamentos del quinto grupo solamente en los casos de TB XDR en los que no se puede elaborar un régimen efectivo con medicamentos de los grupos 1 al 4."



- 2.8. Si bien la Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, no considera el uso de bedaquilina para pacientes con TB-XDR, la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, ha implementado el uso de dicho producto farmacéutico, habiéndose gestionado ante DIGEMID la autorización del uso de bedaquilina como medicamento no incluido en el Petitorio, de acuerdo a la RM N° 540-2011/MINSA. Así, mediante Informe Técnico de Medicamentos No Considerados en el PNUME de Medicamentos Esenciales suscrito por la Dra. Valentina Antonieta Alarcón Guizado (Coordinadora Nacional de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis), la Lic. Eliana Leyva Puente (Equipo Técnico de la ESN Tuberculosis) y el Dr. Dante Vargas Vásquez (Equipo Técnico de la ESN Tuberculosis), la ESN TBC manifiesta lo siguiente:

- *"La TB XDR constituye un problema mayor de salud pública que merece una intervención de urgencia, al ser una enfermedad transmisible y potencialmente incurable. La resistencia a medicamentos progresa de cepas MDR a cepas MDR con resistencia a inyectables, a fluoroquinolonas (TB pre-XDR) y luego a ambas, si no se utilizan en forma oportuna y suficientes esquemas apropiados de tratamiento. Estos esquemas deben incluir según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo menos 4 medicamentos efectivos. Hay una necesidad médica urgente no satisfecha de nuevos tratamientos en pacientes pre-XDR y XDR. Al no disponer de medicamentos de 1° y 2° línea por la ampliación de resistencia, se requiere el uso de medicamentos del 5° grupo de la OMS. En este grupo destacan el linezolid, bedaquilina y carbapenem y de menor efectividad se cuentan: clofazimina y tioridazina, (...).  
(...)"*
- *La OMS en sus guías de manejo del 2008 y 2014 establece que tanto la TB MDR como la TB XDR son enfermedades que amenazan la vida y para las cuales los medicamentos aprobados por sí solos pueden ser inefectivos. En este contexto, cuando los tratamientos disponibles han fallado o cuando ninguna combinación de medicamentos autorizados estén disponibles, la utilización de un medicamento "no aprobado" como el Linezolid o Bedaquiline, debe contemplarse siempre y cuando sea incorporado a un protocolo de manejo en el cual estén incluidos medicamentos del 1 al 4° grupo que puedan demostrar su utilidad según las recomendaciones de la OMS para elaborar esquemas de tratamiento, así como al menos 2 o más medicamentos del grupo 5 de la clasificación OMS. En ese mismo, anexo, la OMS reconoce que estos programas podrían representar para este grupo de pacientes su última esperanza, y bajo ninguna circunstancia deben utilizarse de manera rutinaria. Se menciona que dichas consideraciones incluyen a medicamentos como las*

*fluoroquinolonas, linezolid, bedaquilina, clofazimina e imipenem. Se remarca que nunca debería usarse un medicamento como monoterapia sino en conjunto con otros medicamentos con probable o comprobada eficacia a fin de prevenir la aparición de resistencia y maximizar el poder antibiótico del esquema (...) La dosis recomendada de Bedaquilina recomendada por la OMS para adultos es de 400 mg/día, durante dos semanas y luego una fase de continuación de 22 semanas, con 200 mg/día, 3 veces por semana (...)"*

- Asimismo, se detalle el Protocolo de Intervención por el que los pacientes con TB MDR/XDR deben pasar de acuerdo a la NTS para la Atención Integral de la Persona afectada por Tuberculosis.

2.9. El Informe Técnico N° 001-2016 DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA, emitido por DIGEMID acerca de la autorización del uso de bedaquilina para el tratamiento de pacientes con Tb XDR como medicamento no incluido en el PNUME, concluye lo siguiente:



- Bedaquilina es una diarilquinolina que inhibe específicamente la adenosina 5'-trifosfato (ATP) sintasa microbacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en *M. tuberculosis*. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosis tanto replicantes como no replicantes.
- La dosificación recomendada de bedaquilina para el tratamiento de la TB-XDR se inicia con 400 mg por vía oral una vez al día durante 2 semanas, luego 200 mg por vía oral 3 veces por semana (por lo menos 48 horas entre las dosis) durante 22 semanas. La administración del medicamento es con alimentos y bajo observación directa; los comprimidos deben tragarse enteros.
- En la actualidad la evidencia disponible sobre el uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) es de baja calidad, pero los resultados disponibles de los ensayos clínicos de fase II indicarían que bedaquilina podría contribuir a la curación y control de la tuberculosis; por lo que la OMS, las Agencias Reguladoras y otras organizaciones han solicitado al laboratorio fabricante a llevar a cabo ensayos clínicos de fase III con la finalidad de obtener mayor claridad sobre la posición de la bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis.
- El ensayo clínico de fase II TMC207 en su primera etapa señala que en la semana 24, el tiempo para la conversión a un cultivo de esputo negativo permaneció significativamente reducida en el grupo bedaquilina en comparación con el grupo placebo, las tasas de conversión a un cultivo negativo fueron del 81% en el grupo bedaquilina y 65.2% en el grupo placebo, lo que dio lugar a una diferencia no significativa del 15.8%, IC 95% -11.9 a 41.9;  $p = 0.32$ . En la semana 104, la tasa de éxito del tratamiento fue de 52,4% en el grupo bedaquilina y 47.8% en el grupo de placebo; no se proporcionó valor del P. Es importante señalar que, durante este ensayo, un paciente (4.8%) del grupo de bedaquilina adquirió resistencia en comparación con los 5 pacientes (21.7%) del grupo placebo; sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística;  $p = 0.18$ .
- El ensayo clínico de fase II TMC207 en su segunda etapa indican que la mediana del tiempo hasta la conversión del esputo fue de 12 semanas en el grupo de bedaquilina y 18 semanas en el grupo de placebo  $p=0.003$ . En la semana 24, la tasa de conversión del esputo fue de 79% en el grupo de bedaquilina y el 58% en el grupo de placebo;  $p = 0.008$ . Durante las 72 semanas de seguimiento, 57 pacientes abandonaron el estudio, 29 del grupo de bedaquilina y 31 del grupo de placebo. En cuanto al análisis por intención de tratar modificada, la mediana del tiempo hasta la conversión del esputo fue de 86 días para el grupo bedaquilina y 168 días para el grupo placebo;  $p=0.029$ . En cuanto a los datos disponibles en la semana 88, las tasas de conversión a un cultivo negativo fueron de 66.7% en el grupo de bedaquilina y el 47% en el grupo placebo. Lo que dio lugar a una diferencia de 19.7%;  $p=0.021$ .





- El ensayo clínico de fase II TMC209 señala que el tiempo hasta la conversión de cultivos fue de 57 días, el porcentaje de pacientes que convirtieron el cultivo a negativo durante el estudio antes de las 24 semanas fue de 79,5%.
- En los ensayos clínicos revisados las medidas de las variables de eficacia no coinciden con las establecidas por la OMS en la que define la curación como: Paciente de categoría IV que ha completado el tratamiento según el protocolo del programa con al menos cinco cultivos consecutivos negativos a partir de las muestras recogidas con 30 días de diferencia, realizados en los últimos 12 meses de tratamiento.
- Bedaquilina presenta algunos efectos adversos graves, aunque poco frecuentes como la prolongación del intervalo QT y la posible alteración de la función hepática.
- En los estudios se observó incremento de la mortalidad con bedaquilina, según los resultados del análisis combinado realizada por el grupo GENESIS-SEFH, las diferencias de mortalidad entre los grupos activo y control fue de 11,8% frente a 3,8%, con un NND de 14 (IC95% 7-334), a este resultado si se admite las tasas de curación de acuerdo con los criterios de la OMS (57,6% frente a 31,8%, NNT 4, IC95% 3-11), se puede calcular el LHH, en este caso sería 3,5, es decir, por cada 3,5 pacientes que curen con bedaquilina se producirá un fallecimiento.
- Según la información brindada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, el tratamiento de 50 pacientes con TB-XDR con bedaquilina representaría un presupuesto adicional de S/ 565 410.00, en este contexto la Estrategia Sanitaria debe evaluar el resultado de este tratamiento en relación a su impacto sanitario y presupuestal.
- **En base a la evidencia encontrada, el uso de bedaquilina 100 mg tabletas por parte de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis debe limitarse al tratamiento en pacientes adultos con TB-XDR pulmonar confirmada por laboratorio cuando no se puede proporcionar otro régimen de tratamiento.**
- La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis para la aplicación de este tratamiento debe cumplir las condiciones incluidas en la "Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente" recomendada por la Organización Mundial de la Salud:
  - o La administración de bedaquilina debe realizarse en condiciones de monitoreo estricto.
  - o Inclusión adecuada de pacientes: adultos ( $\geq 18$  años) con enfermedad pulmonar; especial cautela en personas mayores de 65 años de edad y en adultos con VIH que no responden a otros regímenes de tratamiento. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños.
  - o Obtención del consentimiento informado del paciente o su apoderado antes del inicio de su tratamiento con bedaquilina.
  - o Seguimiento y evaluación de la adherencia por los pacientes al régimen establecido para el tratamiento de la TB-XDR y su resultado terapéutico.
  - o Implementación de la Farmacovigilancia intensiva para bedaquilina y el reporte obligatorio de las reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de DIGEMID, así como el establecimiento de acciones orientadas al control y minimización de los riesgos que se presentan por el uso este medicamento.

2.10. El Informe Técnico N° 007-2016 DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA, en el cual la DIGEMID hace una nueva evaluación sobre el uso de bedaquilina, concluye que "en la



búsqueda bibliográfica realizada hasta la fecha, sobre la eficacia y seguridad del medicamento bedaquilina 100 mg tableta se ha encontrado escasa evidencia del uso de bedaquilina en pacientes con tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR); sin embargo, debido a que la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis argumenta la creciente recurrencia de casos de resistencias a los esquemas de primera línea se considera justificar el uso de bedaquilina 100 mg tableta como una alternativa en el tratamiento de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) con las siguientes condiciones incluidas en la "Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente" recomendada por la Organización Mundial de la Salud" y a continuación precisa las condiciones bajo las cuales se debe usar el fármaco<sup>5</sup>.



2.11. Mediante Acta de Reunión de fecha 19 de enero de 2017 remitido por la GCPS, suscrito por los representantes de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud y del Programa de Control de Tuberculosis de EsSalud acuerdan lo siguiente:

- Todos los casos de TBC XDR pasarán por el CNER
- ESSALUD emitirá la relación de médicos que conformarán el CNER
- ESSALUD deberá reportar el seguimiento de los casos de TBC XDR a MINSA
- MINSA se compromete a capacitar nuevamente al equipo de ESSALUD en el SIGTR
- MINSA mandará los requisitos para la emisión de las resoluciones de consultor nacional en el CNER a ESSALUD
- MINSA enviará la Lista de Chequeo para presentación de caso al CNER y les enviará las indicaciones del proceso a seguir.
- Para el uso de bedaquilina, ESSALUD deberá incluirse al proceso de atención y notificación de seguimiento de caso del MINSA.

1.13 Así, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través de la Carta N° 470-GCPS-ESSALUD-2017, precisa que, los expedientes de pacientes con el diagnóstico de TB XDR serán evaluados por el Comité Nacional de Evaluación de Retratamiento (CNER) de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, quienes determinarán el tratamiento respectivo. Asimismo, mediante el Informe Técnico N° 04-SGNAPS-GCPS-ESSALUD-2017, respalda la solicitud de uso de bedaquilina como producto no incluido en el Petitorio para el tratamiento de pacientes con TB XDR, informando además que en Reunión del Comité Nacional de Evaluación de Retratamiento (CNER N° 09) del 03 de marzo de 2017, se evaluó el caso del paciente V.A.E del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de ESSALUD, recomendando el esquema empírico incluyendo el fármaco bedaquilina.

### 3. CONCLUSIONES

- 3.1. La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud norma el tratamiento de los pacientes con tuberculosis a nivel nacional, incluyendo el ámbito de EsSalud; por lo que ha realizado las gestiones ante DIGEMID para la autorización de uso de bedaquilina, como medicamento no incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME.
- 3.2. La bedaquilina es un fármaco con alta toxicidad, cuyo uso debe ser restringido a los casos estrictamente necesarios.
- 3.3. La bedaquilina ha sido aprobada por la DIGEMID para el tratamiento de la tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR), bajo condiciones especificadas, dentro de las cuales se encuentra el

<sup>5</sup> INFORME TÉCNICO N° 007- 2016 DIGEMID-DAUS-SEMETS/MINSA de la DIGEMID

consentimiento informado del paciente y una farmacovigilancia activa y estrecha para monitorizar la aparición de efectos adversos y controlarlos.

- 3.4. La Gerencia Central de Prestaciones de Salud respalda la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico Bedaquilina No incluido en el Petitorio, de acuerdo a lo coordinado con la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, precisando que los expedientes de pacientes con el diagnóstico de TB XDR serán evaluados por el Comité Nacional de Evaluación de Retratamiento (CNER) de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, quienes determinarán el tratamiento respectivo.
- 3.5. Por lo expuesto, se considera procedente la aprobación del uso de Bedaquilina como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, para el tratamiento de pacientes con Tuberculosis Extensamente Resistente (TB XDR), considerando lo solicitado por la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, lo establecido por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis, y de acuerdo al numeral 8.15 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

#### 4. RECOMENDACIONES

- 4.1. La Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través del Programa de Control de Tuberculosis en EsSalud debe establecer un Plan de Atención de pacientes con Tuberculosis, en el que delimite claramente lo relacionado al uso del medicamento Bedaquilina en los usuarios del Seguro Social de Salud, considerando las condiciones de uso, población estimada a coberturar, estudio de posibilidades de mercado y su aplicabilidad en los establecimientos de salud de EsSalud, según corresponda.
- 4.2. La Gerencia Central de Prestaciones de Salud debe considerar para el uso del medicamento bedaquilina cumplir las condiciones incluidas en la "Guía provisional de políticas sobre el Uso de bedaquilina en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente" recomendada por la Organización Mundial de la Salud:
- La administración de bedaquilina debe realizarse en condiciones de monitoreo estricto.
  - Inclusión adecuada de pacientes: adultos ( $\geq 18$  años) con enfermedad pulmonar; especial cautela en personas mayores de 65 años de edad y en adultos con VIH que no responden a otros regímenes de tratamiento. No se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños.
  - Obtención del consentimiento informado del paciente o su apoderado antes del inicio de su tratamiento con bedaquilina.
  - Seguimiento y evaluación de la adherencia por los pacientes al régimen establecido para el tratamiento de la TB-XDR y su resultado terapéutico.
  - Implementación de la Farmacovigilancia intensiva para bedaquilina y el reporte obligatorio de las reacciones adversas al IETSI, al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de DIGEMID, así como el establecimiento de acciones orientadas al control y minimización de los riesgos que se presentan por el uso este medicamento.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,



MARIBEL MARILU CASTRO REYES  
Sub-Che de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos  
y Otras Tecnologías Sanitarias  
Gerencia de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
IETSI - ESSALUD