



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-BEDAQUILINA/V1/08062016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de bedaquilina (Sirturo®)

Fecha de publicación: 8 de junio de 2016<sup>†</sup>

La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, y su manejo adquiere una dimensión más compleja con el incremento de las resistencias a los medicamentos antituberculosos usados habitualmente. Actualmente el manejo de estas formas resistentes implica la utilización de medicamentos de segunda línea (fluoroquinolonas y fármacos inyectables como algunos aminoglucósidos), así como, en ocasiones, la cirugía resectiva (1-6). Tanto el diagnóstico de resistencia como el manejo terapéutico de la tuberculosis varían en función de los medios sanitarios disponibles en cada área. Aunque la incidencia en Europa tiene una tendencia decreciente, se mantiene estable en población coinfectada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y muestra una tendencia ascendente en personas de edad avanzada y en inmunodeprimidos por otras causas (no VIH). En España en el año 2012 se notificaron 6.019 casos de tuberculosis, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 13,04 casos por 100.000 habitantes, de los cuales 3866 presentaron cultivos positivos, estimándose que de las 871 cepas analizadas en el Centro Nacional de Microbiología, el 4,25 % fueron MDR-TB (tuberculosis resistente al menos a rifampicina e isoniazida (7). En base al escaso número de casos notificados de MDR-TB en España, y a que es una patología de declaración obligatoria, la variabilidad cuantitativa de los pacientes susceptibles a recibir este tratamiento es baja.

El tratamiento estándar de la tuberculosis incluye dos fases, una primera fase intensiva o de inducción de 2 meses de duración en la que se emplea una combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de consolidación o de continuación en la que se mantienen isoniazida y rifampicina durante, al menos de 4 meses más. La tasa de curación (éxito terapéutico) registrada en el año 2011 en España en pacientes con tuberculosis pulmonar (TB) es del 73 %, atribuyéndose el fracaso de la terapia a la presencia de resistencias a los fármacos antituberculosos, la mala adherencia terapéutica y a peores resultados en pacientes infectados por VIH debido a peor adherencia, interacciones medicamentosas y deterioro inmunológico.

En función de la resistencia a los medicamentos antituberculosos podemos clasificar las cepas resistentes en 3 grupos:

- MDR-TB: tuberculosis resistente al menos a rifampicina e isoniazida.
- Pre-XDR-TB: MDR-TB, más resistencia a uno de los dos grandes grupos de medicamentos de segunda línea (fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea), pero no a los dos.
- XDR-TB: MDR-TB, más resistencia a los dos grandes grupos de medicamentos de segunda línea, las fluoroquinolonas y los inyectables de segunda línea).

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente debería ser individualizado, debiendo guiarse por los resultados del test de susceptibilidad a fármacos de cada cepa, así como por el historial de fármacos antituberculosos utilizados por el paciente en el pasado. En estos casos existen diferentes regímenes de mayor duración que incluyen fluoroquinolonas, medicamentos inyectables (aminoglucósidos o capreomicina) y otros antibióticos orales o agentes quimioterápicos de segunda línea (cicloserina, ácido para-aminosalicílico, terizodona, linezolid, etcétera).

## BEDAQUILINA (SIRTURO®)

Sirturo® está indicado en adultos como parte de un tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multirresistente (MDR-TB) cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia y tolerabilidad (8).

### Farmacología

Bedaquilina es la primera diarilquinolina que inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa micobacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en *Mycobacterium tuberculosis*. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosos tanto en estado de replicación activa como latentes. La actividad bactericida parece dependiente de la concentración del fármaco que se alcanza y el área bajo la curva sería el parámetro que mejor define su eficacia.

Es un fármaco con alta unión a proteínas, cuya biodisponibilidad se incrementa significativamente al administrarse con alimentos y que se elimina predominantemente por heces.

Se administra vía oral, con una dosificación en la fase intensiva del tratamiento de 400 mg al día durante 2 semanas, y posteriormente se reduce a 200 mg, 3 veces por semana hasta completar 24 semanas de tratamiento. La bedaquilina se debe utilizar en combinación con al menos tres medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad in vitro frente a la cepa del paciente y que preferentemente, no se hayan utilizado previamente en el enfermo. Si no se dispone de los resultados de los análisis in vitro, se puede iniciar el tratamiento con bedaquilina en combinación con al menos otros cuatro medicamentos frente a los que la cepa del paciente es probablemente sensible.

Como en cualquier régimen alternativo a los fármacos de primera línea, se recomienda administrar bedaquilina mediante un tratamiento observado directamente (TOD).

La bedaquilina no se debe utilizar en pacientes con enfermedad hepática severa (Child-Pugh C) y se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa que requieren diálisis.

Debido al riesgo potencial de reacciones adversas asociado a un aumento de la exposición sistémica, no se recomienda la administración conjunta prolongada de bedaquilina y de inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 durante más de 12 semanas.

### Eficacia

El desarrollo clínico de bedaquilina ha incluido 4 estudios fase II, el C-202 de búsqueda de dosis, el C-208 con sus dos subestudios (etapa 1 y 2) y el estudio C-209 (9).

Estudio C208: es un estudio fase II, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en el que se evalúa la eficacia antituberculosa y la seguridad de bedaquilina en pacientes con diagnóstico de TB y cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente. Se excluyeron pacientes cuya enfermedad se había tratado previamente con fármacos de segunda línea o que presentaban resistencia a 3 de las 5 clases de medicamentos indicados para MDR-TBC. También fueron excluidos del estudio

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de febrero de 2015 (ver nota al final)

pacientes coinfectados por VIH con CD4<300, tuberculosis complicada o que presentaran manifestaciones extrapulmonares o neurológicas graves. Asimismo, se excluyeron pacientes que presentaban los siguientes criterios electrocardiográficos: arritmias, prolongación marcada del intervalo QT/QTc (ej. QTcF>450 ms), historia de factores de riesgo torsadogénico o el uso concomitante de medicaciones que pudieran prolongar el intervalo QT/QTc.

Los principales datos demográficos fueron los siguientes, El 63,1 % eran varones, con una mediana de edad de 34 años, el 35 % eran de raza negra y el 15 % VIH positivos. Se observó cavitación unilateral en parénquima pulmonar en un 58 % de los pacientes, y bilateral en un 16 %. En los pacientes con cepas cuyo antibiograma se amplió para estudiar tanto fármacos de primera como de segunda línea el 76 % (84/111) estaban infectados fundamentalmente por una cepa MDR-TB y el 22 % (24/111), por una cepa pre-XDR-TB. 3 /111 estaban infectados por una cepa XDR-TB (estos 3 pacientes se excluyeron del análisis por mITT).

Los pacientes se trataron en una primera fase intensiva durante 2 semanas con una dosis de bedaquilina de 400 mg/día y en una segunda fase de mantenimiento de 6 semanas (estadio 1) o 22 semanas (estadio 2) con 200 mg tres veces en semana, asociada a un régimen de base de 5 medicamentos que preferiblemente debía incluir kanamicina, ofloxacino, etionamidal, pirazinamida y cicloserina/terizidona, en línea con las recomendaciones de la OMS, similar en todos los pacientes desde el inicio del estudio hasta completar 18-24 meses. Sin embargo, este régimen podía modificarse por razones de intolerancia o por aparición de resistencias. El régimen finalmente utilizado fue el recomendado en la mayoría de los casos, sin diferencias significativas al inicio del estudio.

El estudio se dividió en dos subestudios, realizados en dos etapas consecutivas

- Etapa 1: se aleatorizaron a 47 sujetos en una proporción 1:1 a bedaquilina frente a placebo durante 8 semanas,
- Etapa 2: se aleatorizaron a 160 sujetos en proporción 1:1 a bedaquilina frente a placebo durante 24 semanas.

El seguimiento de los pacientes fue de al menos 12 meses tras el primer cultivo negativo.

La variable primaria fue el tiempo hasta la conversión del cultivo de esputo durante el tratamiento con bedaquilina o placebo.

Se obtiene un tiempo hasta la conversión de los cultivos de 83 frente a 125 días a favor de bedaquilina con una HR 2.44 [(1.57, 3.80) IC95 %, p<0,0001]. La tasa de conversión de cultivos de bedaquilina frente a placebo en la semana 24 fue del 79 % vs. 58 % (p = 0,008), y al final del estudio del 62 % vs. 44 % (p = 0,035). Las tasas de conversión a las 120 semanas en la población mITT, hay un 62 % (41/66) en el grupo bedaquilina frente a 44 % (29/66) en el grupo placebo.

Las tasas de respuesta en función del número de fármacos activos (en base a los análisis de sensibilidad) indican que las máximas tasas de conversión en el grupo de bedaquilina a las 24 semanas se obtuvieron al utilizar bedaquilina en combinación con al menos tres fármacos activos: 85,4 % cuando se combinó con  $\geq 3$  antituberculosos activos frente a 61,5 % cuando se combinó con <3 antituberculosos activos. Las mayores tasas de conversión se obtuvieron cuando bedaquilina se combinó con  $\geq 3$  antituberculosos activos que incluían FQ e inyectables.

**Estudio C-209:** es un estudio abierto, fase IIb que evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de 24 semanas de tratamiento con bedaquilina (como parte de un tratamiento individualizado en 233 pacientes con baciloscopia positiva en esputo en los 6 meses previos a la selección. Este estudio incluye pacientes de categorías de resistencia MDR-TB, pre-XDR- y XDR-TB. Se utilizó el mismo

esquema de tratamiento del brazo de bedaquilina del estudio C-208 Etapa 2, en función de los patrones de sensibilidad obtenidos en los estudios in vitro, lo que permitió optimizar dicho régimen desde el inicio. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del estudio C208, excepto que el estudio C209 incluyó pacientes con tratamiento previo a MDR-TB o XDR-TB.

**Tabla 1. Tasas de conversión en semana 24 por número de fármacos activos en el régimen de fondo (mITT)**

Nº de medicamentos activos al inicio del tratamiento	BDQ/RF		Placebo/RF	
	N	N (%)	N	N (%)
<b>Estudio C208, etapa 2</b>				
$\geq 3$ fármacos	41	35 (85.4)	46	27 (58.7)
< 3 fármacos	13	8 (61.5)	11	5 (45.5)
<b>Estudio C209</b>				
$\geq 3$ fármacos	92	80 (87.0)		
< 3 fármacos	72	49 (68.1)		

BQ: Bedaquilina; RF. Régimen de fondo optimizado

Los resultados obtenidos parecen ser superiores a los del estudio C-208 Etapa 2, con un tiempo hasta la conversión del cultivo de 57 días, si bien se deben tener en cuenta las limitaciones de este tipo de comparaciones. En la semana 24, se observó conversión del cultivo de esputo en 163/205 (79,5 %) de los pacientes. Las tasas de conversión en la semana 24 fueron más altas (87,1 %; 81/93) en los pacientes con MDR-TB, del 77,3 % (34/44) en los pacientes con pre-XDR-TB, y más bajas (55,6 %; 20/36) en los pacientes con XDR-TB. Al igual que se observa en el estudio C208, Las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes en los que se utilizó bedaquilina en combinación con al menos tres fármacos activos (ver tabla 1).

**Resistencia:** la bedaquilina presentó una baja tasa de aparición de resistencias. Durante todo el desarrollo clínico, sólo 2 pacientes de los 14 en los que fracasó el tratamiento por persistencia de los cultivos habían desarrollado resistencia (definida como incremento de la CMI de al menos 4 veces respecto a la basal). Por otra parte la aparición de resistencias de novo a cualquier medicamento incluido en el régimen terapéutico en el grupo de bedaquilina fue de 2/10 pacientes frente a 16/31 pacientes en el grupo placebo.

Aunque no hay datos suficientes para confirmar este hallazgo, los análisis llevados a cabo muestran que las cepas con sensibilidad reducida a bedaquilina tienden a ser menos susceptibles a clofazimina. Esto debe confirmarse durante el ensayo C209, actualmente en marcha.

### Seguridad

La tasa de acontecimientos adversos fue similar entre bedaquilina y placebo con un 97,5 % y 95,1 %, mientras que bedaquilina presentó mayor proporción de acontecimientos adversos graves (6,9 % vs. 1,9 %), sin una diferencia clara en cuanto a los acontecimientos adversos notificados. En ambos grupos la retirada del estudio debida a acontecimientos adversos fue similar (5,1 % vs. 6,2 %) (9).

Los acontecimientos adversos en la población expuesta a bedaquilina en los estudios C-208 y C-209 más frecuentes fueron gastrointestinales, principalmente náuseas (38 %) y vómitos (25 %), y se presentaron adicionalmente artralgia (33 %), cefalea (28 %),

hiperuricemia (22,5 %) incremento de las transaminasas (5 %) y anemia (6 %).

El incremento en las transaminasas fue modesto cuantitativamente (grado 1-2), con retorno a los valores basales tras la finalización del tratamiento.

La bedaquilina mostró tanto en preclínica como en pacientes expuestos un incremento del intervalo QTc en torno 15,7 ms, presentando un solo caso de QT>500 ms, sin sintomatología asociada. El 26,6 % de los pacientes tratados con bedaquilina frente a 8,6 % del grupo tratado con placebo tuvieron valores de QTcF por encima de 450 ms. La magnitud de prolongación del QTcF fue mayor en los pacientes tratados al mismo tiempo con clofazimina. Por otra parte, los pacientes tratados con bedaquilina presentaron una mayor tasa de mortalidad en el estudio C-208 con un 11,8 % (12 pacientes) frente al 3,8 % (4 pacientes) en el grupo placebo. Sin embargo estas muertes no parecieron relacionarse con el medicamento (infarto de miocardio a los 4 meses de la retirada, intoxicación alcohólica, cirrosis pre-existente, shock séptico secundario a peritonitis, accidente cerebrovascular y 6 casos de progresión de la tuberculosis tras retirada del tratamiento).

## DISCUSIÓN

La MDR-TB es un problema con limitada repercusión desde el punto de vista cuantitativo en España, pero de gran relevancia clínica y epidemiológica. Dado que el tratamiento actual de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos implica un tratamiento combinado con una duración de hasta 18-24 meses totales empleando fármacos con actividad antituberculosa de diferente clase (preferiblemente inyectables, fluoroquinolonas y bacteriostáticos de segunda línea), con administración diaria con una tasa de mortalidad para MDR-TB del 15 % en el año 2009, y con una tasa de pérdida del seguimiento de los pacientes del 28 %, la OMS considera esta patología como una necesidad médica sin cubrir, debido a la falta de estrategias que permitan simplificar, acortar la duración y mejorar el perfil de seguridad de los regímenes terapéuticos así como incrementar las opciones de tratamiento con fármacos de segunda línea. La bedaquilina aporta un enfoque distinto al tratamiento de esta entidad al ser una nueva molécula con actividad frente a cepas tanto en estado de replicación activa como latentes.

Los datos de eficacia en el estudio fase IIb C-208 mostraron una mejora significativa en los tiempos de conversión del esputo y una mejor tasa de respuesta al comparar con placebo (diferencia de 42 días y del 18 % al final del estudio, respectivamente). El estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas, como la existencia de leves diferencias en cuanto a las características basales de los grupos de bedaquilina y placebo en este estudio (en cuanto a la proporción de pacientes VIH 10 % vs. 20 %; hipoalbuminemia grado 2, 20 % vs. 36 %), aunque el impacto de esas diferencias no fue relevante al evaluar las tasas de conversión en base al grado de hipoalbuminemia.

En el estudio C-209, obtuvo resultados superiores que el estudio pivotal, probablemente debido a que el régimen de base no era el mismo para todos los pacientes, individualizándose y optimizándose en base a los análisis de sensibilidad in vitro (levofloxacino, capreomicina, ácido paraminosalicílico entre otros), lo que podría explicar parcialmente los mejores resultados obtenidos. Sin embargo, esto se asemeja en mayor medida a la práctica clínica real y se considera que el estudio C209 apoya los resultados obtenidos en el estudio controlado C208.

Debido a que la bedaquilina debe usarse en combinación con otros antituberculosos activos y que no todos los antituberculosos de segunda línea tienen la misma eficacia, se solicitó un análisis de las

tasas de conversión a las 24 semanas en función del régimen de base utilizado o de su sensibilidad confirmada. Este análisis indica que bedaquilina debe usarse al menos con otros 3 antituberculosos con sensibilidad confirmada, de los cuales al menos uno debe ser una fluoroquinolona o un medicamento inyectable.

El perfil de seguridad parece favorable con las limitaciones de la escasa población expuesta, a la espera de confirmar el perfil de seguridad con los resultados del ensayo clínico fase III STREAM. Dado que el régimen que incluye bedaquilina logra acortar el tiempo de exposición y que la toxicidad parece ser principalmente gastrointestinal, con una proporción de retirada por efectos secundarios del 5,1 % de la población expuesta a bedaquilina en el estudio C-208, que fue del 3,4 % en el estudio C-209. En los pacientes tratados será necesario un control electrocardiográfico para descartar el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias. Queda por dilucidar y confirmar los datos de mortalidad, resolución clínica de la tuberculosis y tasa de recaída en los pacientes expuestos a bedaquilina, de modo que se realizará un seguimiento de 2 años tras completar el tratamiento a los pacientes del ensayo fase III STREAM.

## CONCLUSIÓN

Se recomienda la utilización de bedaquilina en combinación con otros medicamentos antituberculosos únicamente bajo la prescripción y supervisión de un experto en el tratamiento de la TB y en régimen de TOD especialmente cuando:

- no sea posible instaurar un tratamiento estándar con 4 fármacos de segunda línea de diferente clase, incluyendo un medicamento inyectable y una quinolona con pirazinamida.
- en el caso de pre-XDR-TB a la que se añade resistencia a fluoroquinolonas.
- en el caso de XDR-TB cuando no se dispone de al menos cuatro medicamentos de segunda línea con sensibilidad confirmada.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para bedaquilina (Sirturo®).*

## REFERENCIAS

1. Global tuberculosis report 2013. WHO.
2. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO.
4. González-Martín J. et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):297.e1–297.e20.
5. Alcaide F., Santín M. Tuberculosis multiresistente. Programa Externo de Control de Calidad SEIMC. 2007. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 Supl 13:54-60
6. Navas E., Moreno S. Tuberculosis multiresistente y extremadamente resistente. *Rev Esp Sanid Penit* 2010; 12: 91-98.
7. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2012. Madrid 2013. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios->



[cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/TB\\_Informe\\_2012\\_CNE\\_8abril2014.pdf](#) (acceso febrero 2015).

8. Ficha Técnica de Sirturo disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002614/WC500163209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf)
9. EPAR de Sirturo disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002614/WC500163215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002614/WC500163215.pdf)

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Servicio Aragonés de Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

### **Modificación de 23 de junio de 2016:**

Se ha incluido la fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de febrero de 2015.