



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de delamanid (Delyba®) en tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos

IPT, 13/2018. V1

Fecha de publicación: 19 de abril de 2018¹

La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En 2015 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de los casos y de las muertes se concentran en países en desarrollo, siendo Asia (61%) y África (26%) las regiones con mayor proporción de nuevos casos. En Europa la prevalencia de tuberculosis tiene una tendencia descendente, aunque 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 2014 se notificaron 5.018 casos de tuberculosis, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 10,8 casos por 100.000 habitantes de los cuales 3.933 casos corresponden a tuberculosis respiratoria (1).

En los últimos 20 años la tuberculosis multirresistente a medicamentos (TB-MDR, resistencia al menos a isoniazida y rifampicina) y con resistencia extendida (TB-XDR, que supone TB-MDR más resistencia a alguna fluoroquinolona y al menos uno de los 3 inyectables de segunda línea) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. La resistencia a múltiples fármacos es el resultado de la utilización inadecuada de los medicamentos antituberculosos, ya sea por una prescripción incorrecta, por la mala calidad de los medicamentos o por la interrupción prematura del tratamiento. Sin embargo en la actualidad la epidemia está tan consolidada que más de la mitad de los casos de TB-MDR y TB-XDR ocurren en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento para la TB, es decir, por transmisión directa de estas cepas de *M. tuberculosis* en la comunidad (1).

Se estima que en 2015 unas 480.000 personas desarrollaron TB-MDR a nivel mundial, siendo los países con mayor incidencia China, India y Rusia. Además, cerca del 9,5% de los casos multirresistentes presentaban TB-XDR. A estos casos hay que sumarles otros 100.000 casos estimados de TB con resistencia probada a la rifampicina, que son igual de difíciles de tratar que los casos TB-MDR (1). En España en el año 2015 se estima que de los 1.632 casos analizados por el Centro Nacional de Microbiología el 2% (35 casos) fueron TB-MDR y de éstos, el 5,7% (2 casos) se consideraron TB-XDR (2).

Los tipos de tuberculosis resistente a medicamentos se definen de la siguiente manera:

- TB-MDR: tuberculosis resistente al menos a rifampicina e isoniazida.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de marzo de 2017.

- Pre-TB-XDR: TB-MDR más resistencia a uno de los dos grandes grupos de medicamentos de segunda línea: fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea (capreomicina, amikacina o kanamicina), pero no a los dos.

- TB-XDR: TB-MDR más resistencia a los dos grandes grupos de medicamentos de segunda línea, las fluoroquinolonas y al menos a uno de los tres fármacos inyectables de segunda línea.

El tratamiento de la TB-MDR ha de ser individualizado, y debe guiarse por los resultados de las pruebas de susceptibilidad a fármacos de cada cepa así como por el historial de fármacos antituberculosos utilizados por el paciente en el pasado. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, el régimen estándar de tratamiento de la TB-MDR está basado en combinaciones de 4 medicamentos de segunda línea incluyendo una fluoroquinolona, un agente inyectable de segunda línea, y otros dos fármacos que deben ser elegidos de entre los siguientes cuatro: etionamida, cicloserina, linezolid y clofazimina. Además se incluirá pirazinamida en la fase intensiva del tratamiento. La OMS, en sus últimas recomendaciones de mayo de 2016 da prioridad a los regímenes acortados de TB-MDR de 9-12 meses de duración total, sobre todo en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento previo para TB-MDR, o en los que se confirme que existe sensibilidad a las fluoroquinolonas y los inyectables de segunda línea. En el caso de la TB-XDR, la resistencia a los fármacos de primera y segunda línea deja a muchos pacientes con opciones de tratamiento bastante limitadas (3).

Por otro lado, las tasas de éxito de los tratamientos de tuberculosis resistente a medicamentos se encuentran en niveles muy bajos consideradas inaceptables por la OMS. En Europa se estima que la tasa de éxito del tratamiento (pacientes curados o que completan el tratamiento) de pacientes con TB resistente a rifampicina es del 52% y la mortalidad está en torno al 15%.

En los últimos 10 años, el aumento de las infecciones multirresistentes unido a unas tasas de curación no satisfactorias, ha acelerado el desarrollo de fármacos para la TB con mecanismos de acción novedosos. Entre estos nuevos medicamentos encontramos delamanid y bedaquilina, los dos únicos aprobados en los últimos 40 años. Ambos han recibido una autorización condicional de comercialización para el tratamiento de la TB-MDR.

Para bedaquilina, la Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia emitió una resolución de no financiación por lo que en la actualidad este medicamento no está comercializado en España.

DELAMANID (DELTYBA®)

Delamanid está indicado como parte de un régimen de combinación adecuado para la TB-MDR pulmonar en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad.

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 50 mg de delamanid. La dosis recomendada para adultos es de 100 mg dos veces al día, durante 24 semanas.

El tratamiento con delamanid se debe iniciar y monitorizar por médicos con experiencia en el manejo de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente a los medicamentos.

Delamanid siempre se debe administrar como parte de un régimen de combinación apropiado para el tratamiento de la TB-MDR. Después de completar el período de tratamiento con delamanid de 24 semanas, se debe continuar el tratamiento con un régimen de combinación apropiado, según las pautas de la OMS. Se recomienda que delamanid se administre conforme a la estrategia TOD (tratamiento con observación directa).

Delamanid recibió una autorización condicional de comercialización en 2014 que ha sido posteriormente renovada cada año.

Farmacología

Delamanid es un antibiótico antimicobacteriano en cuyo mecanismo de acción interviene la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular micobacteriana, el ácido metoximicólico y cetomicólico.

La biodisponibilidad oral de delamanid aumenta cuando se administra con las comidas. Delamanid se une en gran medida a todas las proteínas plasmáticas con una tasa de unión a proteínas totales $\geq 99,5\%$. Presenta un extenso volumen aparente de distribución (Vz/F de 2100 l). Delamanid se metaboliza principalmente en el plasma por la albúmina y, en menor medida, por el CYP3A4. Los metabolitos identificados no muestran ninguna actividad antimicobacteriana. Desaparece del plasma con una semivida t_{1/2} de 30 - 38 horas. Delamanid no se excreta en la orina.

Se sugiere que el mecanismo de resistencia contra delamanid en las micobacterias es la mutación en uno de los 5 genes coenzima F420. En las micobacterias, las frecuencias in vitro de resistencia espontánea a delamanid fueron similares a las de isoniazida, y más altas que las de rifampicina. Delamanid no muestra resistencia cruzada con ninguno de los medicamentos antituberculosos que se utilizan en la actualidad.

Eficacia

Los principales datos de eficacia de delamanid como parte de un régimen de combinación en pacientes adultos con TB-MDR derivan de dos ensayos clínicos fase 2, el estudio pivotal 242-07-204 y el 242-07-208 (extensión del 242-07-204); así como de un estudio observacional, el 242-10-116. Además, un ensayo clínico fase 3 (242-09-2013) actualmente completa y en fase de análisis de datos tiene como objetivo la confirmación de los resultados de eficacia y seguridad.

Estudio 242-07-204 (4)

El estudio pivotal para la autorización de comercialización fue el ensayo clínico fase 2 242-07-204 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la seguridad, eficacia y farmacocinética de múltiples dosis de delamanid en pacientes con TB-MDR pulmonar con cultivo de esputo positivo. Este estudio comparó delamanid 100 mg o 200 mg administrado dos veces al día frente a placebo durante 8 semanas.

Se incluyó a hombres y mujeres de entre 18 y 64 años. Los pacientes debían tener cultivo de esputo positivo para TB-MDR y resultados de radiografía de tórax consistentes con el diagnóstico de TB. Se incluyeron pacientes con frotis de esputo positivo para la prueba de detección de bacilos ácido-alcohol resistente (AFB) y confirmación mediante una prueba rápida de la resistencia a la rifampicina, pero estos se excluyeron del análisis de eficacia si presentaron un cultivo de esputo negativo para TB-MDR en el estado basal (días -1 y +1 del estudio).

Se excluyeron pacientes con alteraciones del ECG o con enfermedades cardiovasculares relevantes y aquellos con pruebas de laboratorio que indicasen disfunción renal o hepática. Sólo se incluyeron pacientes infectados por VIH con CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$ y cuando estos no necesitaban terapia antiretroviral al comienzo del estudio. No se permitió la administración concomitante de moxifloxacino.

El estudio consistió en tres periodos: periodo pre-tratamiento (días -12 a -1) en el que se estableció el estado basal de los cultivos, el periodo de tratamiento (días 1 a 56) en el que se administró

delamanid o placebo + el régimen de base optimizado (OBR) y el periodo postratamiento (días 57-84) en el que se administró el OBR. El régimen OBR se administró, siguiendo las recomendaciones de la OMS, a criterio del investigador. Todos los pacientes fueron hospitalizados durante el periodo de tratamiento y pudieron ser dados de alta, según la decisión del investigador, el día 57.

Los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1:1 para recibir en el periodo de tratamiento delamanid 100 mg dos veces al día + OBR, delamanid 200 mg dos veces al día + OBR o placebo + OBR.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron la conversión (de positivo a negativo) en cultivo de esputo (*Sputum Culture Conversion-SCC*) en el día 57 usando el sistema de determinación de medio líquido en tubo indicador de multiplicación de micobacterias (*Mycobacteria Growth Indicator Tube-MGIT*). El momento de la SCC se definió como el día que se recogió la primera muestra de esputo de una serie de 5 determinaciones de cultivo de esputo consecutivas, llevadas a cabo con periodicidad semanal, todas ellas con resultado negativo para el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Las muestras de esputo se recogieron en los días 8, 15, 22, 29, 36, 43 y 50 durante el periodo de tratamiento, y en los días 63, 70, 77 y 84 durante el periodo postratamiento.

La población evaluada fue la población por intención de tratar modificada (MITT) definida como todos los pacientes que presentaron cultivos de esputo positivo para TB-MDR en el estado basal usando el sistema MGIT.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron análisis de la SCC en medio sólido y otras medidas del efecto antimicobacteriano.

Se reclutaron un total de 481 sujetos. Las características basales estuvieron equilibradas en los distintos brazos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 35 años [18-63]. La composición según las regiones fue la siguiente: 92 pacientes de Europa/Mediterráneo, 133 de América, 106 del noreste de Asia y 150 del sureste de Asia.

Más del 63% de los pacientes presentaron cavitación y en el 24% fue cavitación bilateral. Los signos y síntomas fueron comparables entre los brazos de tratamiento excepto la hemoptisis que se registró en un 32,9% y 37,5% en los brazos de tratamiento con delamanid y en un 46,9% en el brazo placebo.

De acuerdo con la prueba de susceptibilidad del día 1, disponible para 399/481 pacientes, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento en relación a la proporción de pacientes que presentaron TB-XDR. Esta fue superior en el brazo placebo (22%) que en los brazos de tratamiento con delamanid (17% y 13%). La proporción de pacientes con TB-XDR en las distintas regiones fue del 17,4%, 6,9%, 59,8% y 0% en Europa/Mediterráneo, América, noreste de Asia y sureste de Asia, respectivamente.

Un 90% de los pacientes habían recibido tratamiento previo para TB durante al menos 30 días. Un 50,5% de los pacientes habían recibido tratamiento sólo con un régimen de primera línea. En el momento de la aleatorización los cambios de tratamiento implicaron principalmente la incorporación de más medicamentos. Durante el estudio la mayoría (51%) de los pacientes no presentaron cambios en el OBR.

De los 481 sujetos incluidos, completaron el estudio 434 (90%), distribuidos de forma equilibrada en los 3 brazos de tratamiento. Un total de 402/481 (83,6%) de los sujetos se consideraron dentro de la población MITT.

Las tasas de SCC determinadas por el sistema MGIT hasta el día 57 fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los dos brazos de tratamiento con delamanid comparados con placebo (100 mg dos veces al día 45,4% p=0,0083; 200 mg dos veces al día

41,9% $p=0,0393$). En individuos con cavitación la diferencia en las tasas de SCC también fue estadísticamente significativa favorable para delamanid. Sin embargo, para aquellos individuos que no presentaban cavitación las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

Las tasas de SCC en medio sólido también fueron superiores en los brazos de tratamiento con delamanid. En este caso ambos brazos mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo independientemente de la presencia o ausencia de cavitación (Tabla 1).

Tabla 1. SCC en el día 57 en la población MITT usando MGIT y medio sólido

	Pacientes aleatorizados a recibir 100 mg de delamanid dos veces al día + OBR	Pacientes aleatorizados a recibir 200 mg de delamanid dos veces al día + OBR	Pacientes aleatorizados a recibir placebo + OBR
SCC en MGIT n/n (%)			
Total n/N (%)	64/141 (45,4%)	57/136 (41,9%)	37/125 (29,6%)
RR media (IC 95%) vs. PLB	1,534 (1,107-2,124)	1,416 (1,012-1,980)	
Sin cavitación	18/41 (43,9%)	15/41 (36,6%)	12/38 (31,6%)
RR media (IC 95%) vs. PLB	1,390 (0,777-2,488)	1,159 (0,625-2,148)	
Con cavitación	46/100 (46,0%)	42/95 (44,2%)	25/87 (28,7%)
RR media (IC 95%) vs. PLB	1,601 (1,080-2,372)	1,539 (1,031-2,297)	
SCC en medio sólido n/n (%)			
SCC en medio sólido n/N (%)	64/119 (53,8%)	75/115 (65,2%)	38/113 (33,6%)
RR media (IC 95%) vs. PLB	1,599 (1,175-2,177)	1,939 (1,449-2,595)	
Sin cavitación	20/34 (58,8%)	22/32 (68,8%)	10/32 (31,3%)
RR media (IC 95%) vs. PLB	1,882 (1,048-3,382)	2,200 (1,251-3,869)	
Con cavitación	44/85 (51,8%)	53/83 (63,9%)	28/81 (34,6%)
RR media (IC 95%) vs. PLB	1,497 (1,041-2,153)	1,847 (1,314-2,597)	

Los distintos análisis de sensibilidad llevados a cabo: última observación realizada (LOCF), casos observados (OC) y análisis por protocolo (PP), tanto con el sistema MGIT como en medio sólido estuvieron en línea con los resultados originales la población MITT.

La mediana de tiempo a SCC no se había alcanzado en el día 57. Sin embargo, la curva de Kaplan-Meier mostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento con delamanid y el brazo placebo desde el día 36 al día 57. El hazard ratio (HR) del tiempo a SCC fue de 0,58 (IC 95%: 0,39-0,89) para delamanid 100 mg dos veces al día y de 0,63 (IC 95%: 0,42 – 0,96) para delamanid 200 mg dos veces al día frente a placebo cuando se usó el sistema de determinación MGIT. Para la determinación por medio sólido el HR del tiempo a SCC fue de 0,54 (IC 95%: 0,36 – 0,81) para delamanid 100 mg dos veces al día y de 0,44 (IC95%: 0,29 – 0,64) para delamanid 200 mg dos veces al día.

Un análisis de subgrupos evaluó los resultados del estudio de acuerdo con la región geográfica de los pacientes. En la región de Europea/Mediterránea (n=92) la proporción de pacientes que alcanzaron la SCC a las 8 semanas de tratamiento determinado por el sistema MGIT fue superior para delamanid 200 mg dos veces al día (~55%) frente a delamanid 100 mg dos veces al día (~49%) y a placebo (~25%). En América (n=133) el resultado también fue favorable para delamanid 200 mg dos veces al día. En la región del noreste de Asia (n=106) no se observó beneficio para ninguna de las dosis de delamanid frente a placebo. Mientras que en la región del sureste de Asia (n=150) delamanid 100 mg dos veces al día mostró tasas de SCC superiores (~64%) a delamanid 200 mg (~35%) y a placebo (~40%).

Los resultados del mismo análisis de subgrupos empleado el medio sólido mostraron diferencias comparado con el sistema MGIT. En este caso delamanid 100 mg fue el brazo con mayores tasas de SCC en Europa. Mientras que delamanid 200 mg dos veces al día fue superior en América, en el sureste asiático y también en el noreste asiático.

El subgrupo de pacientes con TB-XDR presentó tasas de SCC tras 8 semanas de tratamiento del 17% (4/24), 28% (5/18) y 7% (2/27) para los brazos de tratamiento de delamanid 100 mg dos veces al día, 200 mg dos veces al día y placebo, respectivamente.

Estudios 242-07-208 y 242-10-116 (5)

El estudio 242-07-208 fue un ensayo clínico fase 2 multicéntrico, abierto, sin brazo control que evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de delamanid 100 mg dos veces al día, con posibilidad de escalado a 200 mg (determinado por el clínico) dos veces al día, durante 6 meses en pacientes con TB-MDR. El estudio reclutó pacientes voluntarios que habían participado en el 242-07-204, independientemente del brazo de tratamiento al que habían sido asignados. De los pacientes aleatorizados en el estudio 242-07-204, 213/481 eligieron participar en el 242-07-208, aunque no todos ellos habían presentado TB-MDR en la determinación basal.

Por otro lado, se llevó a cabo un estudio observacional, (242-10-116) que registró datos de pacientes que habían participado en los estudios 242-07-204 y 242-07-208. El registro recogió datos del 87,5% (421/481) de los pacientes aleatorizados inicialmente en el 242-07-204.

Se llevó a cabo un análisis del efecto a largo plazo de delamanid en la población MITT (i.e. con cultivo positivo de TB-MDR en el estado basal) usando medio sólido (en lugar del sistema MGIT). En el análisis se combinaron los resultados de delamanid independientemente de la dosis empleada. Los 421 pacientes incluidos en el registro 242-10-116 fueron clasificados de acuerdo con la duración del tratamiento con delamanid: ≥ 6 meses (n=192), que incluyó a los participantes en el estudio 242-07-208 (6 meses de tratamiento con delamanid) independientemente del tratamiento que habían recibido previamente (delamanid o placebo); ≤ 2 meses (n=229), que incluyó a los participantes en el estudio 204 (independientemente del tratamiento recibido) pero que no participaron en el estudio 242-07-208. En este último grupo 80 pacientes habían sido asignados a recibir delamanid 100 mg en el 242-07-204, 76 delamanid 200 mg y 73 placebo.

El resultado evaluado fue la proporción de pacientes que alcanzó éxito del tratamiento que se definió, de acuerdo con los criterios de la OMS, como curación confirmada microbiológicamente en medio sólido o pacientes que completaron el tratamiento. Esta variable se midió tras 24 meses de tratamiento para la TB-MDR en la población ITT y fue determinada por el clínico en cada caso. Otro resultado evaluado fue la tasa de SCC sostenida, definida como la proporción de pacientes sin cultivos positivos durante el tratamiento completo tras haber alcanzado un primer cultivo negativo. Además se midió la tasa de mortalidad.

De acuerdo con los resultados presentados por la compañía, en el grupo de tratamiento ≥ 6 meses un 74,5% (IC 95%: 67,7 – 80,5) alcanzó éxito del tratamiento y un 1% (IC 95%: 0,1 – 3,7) presentó evento mortal. En el grupo de tratamiento ≤ 2 meses un 55% (IC95%: 48,3-61,6) alcanzó éxito del tratamiento y un 8,3% (IC95%: 5,1-12,7) presentó evento mortal.

Dentro de los pacientes que alcanzaron éxito del tratamiento podemos distinguir aquellos pacientes que se consideraron curados y los pacientes que completaron el tratamiento. Los pacientes se consideraron curados si completaron el tratamiento con al menos 5 cultivos consecutivos negativos en los últimos 12 meses. El análisis de resultados mostró que se curaron el 57,3% (IC 95%: 50 – 64,4) de

los pacientes con tratamiento ≥ 6 meses y el 48,5% (IC95%: 41,8 – 55,1) en el grupo de tratamiento ≤ 2 meses.

En el análisis de las tasas de SCC, el 90,9% (130/143) de los pacientes que habían recibido delamanid + OBR ≥ 6 meses alcanzaron la SCC comparado con un 70,9% (112/158) en el grupo tratado ≤ 2 meses.

En la población de pacientes con TB-XDR, en el grupo de tratamiento ≥ 6 meses un 61,4% (IC 95%: 45,5 – 75,6) alcanzó éxito del tratamiento y ningún paciente presentó evento mortal. En el grupo de tratamiento ≤ 2 meses un 50% (IC95%: 21,1-78,9) alcanzó éxito del tratamiento y un 25,0% (IC95%: 5,5-57,2) presentó evento mortal.

Estudio 242-09-213

El estudio 242-09-213, actualmente en marcha, es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego que tiene como objetivo evaluar la eficacia del tratamiento con delamanid durante 6 meses en combinación con otras terapias en TB-MDR.

Los criterios de inclusión y exclusión son similares a los del estudio 242-07-204. Los pacientes son aleatorizados (2:1) a recibir delamanid 100 mg dos veces al día + OBR durante 2 meses seguido de delamanid 200 mg una vez al día + OBR durante 4 meses, o placebo dos veces al día + OBR durante dos meses seguido de placebo una vez al día + OBR durante 4 meses. Tras completar los 6 meses de tratamiento con delamanid o con placebo los pacientes reciben OBR durante 12-18 meses más. Después, los pacientes son seguidos durante 6-12 meses para evaluar la recaída o la recurrencia.

La variable principal de eficacia será la distribución del tiempo a SCC durante los 6 primeros meses de tratamiento. Las variables secundarias serán, entre otras, la distribución del tiempo a SCC durante los 2 primeros meses de tratamiento, la mortalidad a los 30 meses, y las tasas de SCC a los 2 y a los 6 meses de tratamiento.

La presentación de los resultados de este estudio es una de las obligaciones de la compañía de acuerdo con la autorización condicional de comercialización. Sin embargo, el objetivo del estudio no era dar respuesta a los interrogantes sobre la adecuación del régimen de tratamiento.

Resistencias

Cuatro de 205 pacientes parece que desarrollaron resistencias in vitro a delamanid durante el tratamiento, aunque no se determinó los mecanismos de desarrollo de estas resistencias.

Seguridad

El perfil de seguridad de delamanid se basa principalmente en el ensayo clínico 242-07-204 en el que 321 pacientes recibieron delamanid en combinación con un OBR. Dado el diseño de este estudio no es posible diferenciar la terapia causante de los acontecimientos adversos, OBR o delamanid.

En el ensayo 242-07-204, la tasa de acontecimientos adversos en los brazos de tratamiento con delamanid + OBR y placebo + OBR fue de 92,8% vs. 94,4%, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron del 91,6% vs. 93,1%, la tasa de acontecimientos adversos graves fue de 11,2% vs. 8,8%, la tasa de acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento fue de 5,9% vs. 5% y la tasa de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue de 3,1% vs. 2,5%.

Las reacciones adversas que se registraron con mayor frecuencia fueron náuseas (38,3%), vómitos (33%) y mareo (30,2%). Otras reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) fueron reticulocitosis, hipopotasemia, reducción del apetito, hiperuricemia, insomnio, cefalea, parestesias, temblor, acúfenos, palpitaciones, hemoptisis,

diarrea, dolor abdominal superior, artralgias, mialgias, astenia y prolongación del intervalo QT.

Los acontecimientos adversos graves que ocurrieron con una tasa superior al 1% fueron los siguientes: prolongación del intervalo QT (5%), anemia (1,6%), trastornos psicóticos (1,2%) y hemoptisis (1,2%). También se registró un acontecimiento mortal.

En el estudio 242-07-204 las tasas de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron comparables entre los brazos de tratamiento excepto en el caso de la prolongación del intervalo QT (delamanid: 7,2% vs. placebo: 1,3%).

La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma es el problema más destacado en el tratamiento con delamanid. La prolongación del intervalo QTc en el ECG se manifestó en un 9,9% de pacientes que recibieron 100 mg de delamanid dos veces al día y en un 13,1% para delamanid 200 mg dos veces al día, en comparación con un 3,8% de los pacientes que recibieron OBR + placebo. Esta reacción adversa no se vio acompañada de síntomas clínicos. La media del aumento de QTcF ajustada por la comparación con placebo fue de 7,6 ms al mes de tratamiento y de 12,1 ms a los 2 meses. Un 3% de los pacientes presentaron un aumento mayor o igual a 60 ms y 1 paciente mostró un intervalo QTcF > 500 ms. Se observa una relación dosis-respuesta para este acontecimiento que se incrementa de forma progresiva en las primeras 6-10 semanas tras las que alcanza un estado de equilibrio. Un factor que contribuye a la prolongación del intervalo QTc es la hipoalbuminemia. Por este motivo, el uso de delamanid está contraindicado con niveles de albumina sérica $< 2,8$ g/dl, así como con la administración concomitante de medicamentos inductores potentes del CYP3A4.

Otra reacción adversa destacada fue la aparición de palpitaciones. Un 8,1% de pacientes que recibieron delamanid 100 mg dos veces al día sufrieron palpitaciones, en comparación con un 6,3% de pacientes en el brazo placebo. Otras reacciones importantes detectadas fueron la ansiedad, parestesia y temblor.

El estudio 242-07-208 aportó información de la exposición a largo plazo de delamanid sin un brazo control. En este estudio no hubo acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento distintos a los reportados en el estudio 204 y tampoco hubo un incremento relevante en la incidencia de los mismos.

En el estudio 208 se registraron 4 pacientes con alteraciones hepáticas posiblemente relacionadas con el tratamiento. Para uno de ellos se registró un evento mortal.

Los acontecimientos adversos se presentaron más frecuentemente en mujeres que en hombres. Además, la incidencia también fue superior en pacientes del sudeste asiático comparado con el resto de regiones. Los análisis farmacocinéticos llevados a cabo al respecto sugieren que podría haber relación entre los niveles plasmáticos de delamanid y la frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

No hay experiencia de uso de delamanid en pacientes que estén recibiendo terapia concomitante frente al VIH. En los estudios clínicos de interacción en individuos sanos la exposición a delamanid se vio inalterada (< 25 % de diferencia) con los medicamentos antiVIH, tenofovir y efavirenz, pero se asoció a una exposición 30 % mayor al metabolito DM-6705, el cual se ha relacionado con la prolongación del QTc cuando se administraba concomitantemente delamanid con un inhibidor potente del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir).

No se dispone de datos de la administración de delamanid en individuos menores de 18 años ni en mayores de 65. Tampoco se ha establecido su eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática moderada o grave.

DISCUSIÓN

La TB-MDR representa un problema de salud pública para el que existen limitadas opciones de tratamiento. Generalmente, los pacientes con TB-MDR requieren tratamiento con un régimen de combinación de al menos 4-5 fármacos con acción frente a *M. tuberculosis*, administrados durante largos periodos de tiempo. La tasa de éxito de los tratamientos administrados en la actualidad se considera inadecuada, con una alta proporción de pacientes que mueren, en los que falla el tratamiento, o que se pierde su seguimiento. Por este motivo, se considera necesario el desarrollo de nuevos medicamentos que mejoren los resultados en pacientes con TB-MDR.

Los principales resultados de eficacia de delamanid derivan de un estudio pivotal fase 2, el 242-07-204. Todos los pacientes fueron diagnosticados de tuberculosis pulmonar con cultivo de esputo positivo para TB-MDR y recibieron un OBR. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 brazos de tratamiento: 100 mg de delamanid dos veces al día, 200 mg de delamanid dos veces al día, o placebo; en combinación con un OBR. La variable principal de eficacia analizada fue la tasa de SCC tras dos meses de tratamiento.

Delamanid 100 mg demostró un aumento estadísticamente significativo de la tasa de SCC en el día 57 frente a placebo en la población general (45,4%, vs. 29,6%). Sin embargo, los resultados presentaron cierta variabilidad en función de los subgrupos evaluados. Es posible que las diferencias en las tasas de SCC encontradas frente a placebo estuviesen determinadas por la dosis administrada de delamanid, por el subgrupo TB-MDR vs. TB-XDR, la presencia de cavitación, la región y por el tipo de análisis realizado MGIT o cultivo en medio sólido.

Por otro lado, este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la duración del tratamiento con delamanid fue de tan solo 8 semanas, por lo que no se puede interpretar con absoluta certeza cuál es el beneficio potencial de delamanid combinado con OBR durante 6 meses sin interrupción como se establece en Ficha Técnica.

Con el fin de determinar la eficacia y seguridad de delamanid administrado durante 6 meses en combinación con un OBR, se llevó a cabo el estudio de extensión 242-07-208. Tras completar el ensayo clínico 242-07-204 los pacientes fueron elegibles para participar en el ensayo clínico 242-07-208 abierto, sin brazo control, en el que recibieron hasta 6 meses de tratamiento adicional (o 6 primeros meses de tratamiento para los pacientes que habían recibido placebo previamente) con delamanid 100 mg dos veces al día o delamanid 200 mg dos veces al día + un OBR que fue administrado durante 24 meses.

Un análisis retrospectivo del registro de pacientes incluidos en los estudios 242-07-208 y 242-07-204 mostró una tasa de éxito del tratamiento de 74,5% (IC 95%: 67,7 – 80,5) en el grupo de pacientes tratados con delamanid ≥ 6 , frente al 55% (IC95%: 48,3-61,6) de tasa de éxito en el grupo de pacientes tratados con delamanid ≤ 2 meses.

Sin embargo, el estudio 242-07-208 también presentó ciertas limitaciones metodológicas que no permiten la evaluación de las tasas de SCC vs. placebo en el tiempo de 6 meses de tratamiento como había sido propuesto. El estudio estaba sesgado por causa de un diseño inadecuado. Algunas de las potenciales causas de sesgo fueron las siguientes: los pacientes se autoseleccionaron, no hubo aleatorización, hubo periodos de no tratamiento entre el estudio 242-07-204 y 242-07-208 variables entre los pacientes y la selección de las dosis de delamanid se hizo a criterio del clínico independientemente de la dosis recibida en el estudio 242-07-204. Además, la agrupación de pacientes que se realiza en el estudio de registro es cuestionable dada la variabilidad en las dosis empleadas y en la duración del tratamiento de los pacientes incluidos en cada grupo.

Debido a las limitaciones de los estudios descritas previamente, no podemos hacer interpretaciones concluyentes sobre la eficacia sostenida de delamanid tras un periodo de administración de 6 meses, de forma que las conclusiones sobre la eficacia de delamanid están basadas principalmente en los resultados del estudio pivotal 242-07-204 que evaluó un tratamiento de dos meses. Será necesario disponer de los resultados del ensayo clínico fase 3 para poder confirmar los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo.

En relación a la posología, la dosis propuesta de 100 mg dos veces al día se considera aceptable, sin embargo existen dudas de que esta sea la dosis de uso apropiada. Es posible que sea necesaria la administración de una dosis diaria superior para alcanzar la eficacia completa. Esto implica que la dosis de uso propuesta actualmente podría dar lugar a tasas sub-óptimas de curación y al desarrollo de resistencias microbiológicas. Será necesario disponer de resultados que exploren la relación exposición – respuesta óptima y el impacto sobre la aparición de resistencias.

En relación al perfil de seguridad, se considera que en general, delamanid es bien tolerado, sin embargo sí debe tenerse en cuenta el efecto de prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT aumentó al incrementarse la dosis de fármaco. Además, es importante tener en cuenta que los pacientes candidatos a recibir delamanid recibirán en muchos casos tratamiento concomitante con fluoroquinolonas que pueden interactuar con delamanid por inducción del CYP3A4 dando lugar a la prolongación del intervalo QT. En los ensayos clínicos descritos no se permitió la administración concomitante de moxifloxacino. La potencial prolongación del intervalo QT debe ser vigilada y se deben monitorizar los niveles de potasio.

Otro acontecimiento adverso preocupante sería la relación potencial entre delamanid y un riesgo incrementado de hepatotoxicidad, aunque no es posible confirmarlo dada la limitada evidencia derivada de los pacientes expuestos a delamanid.

Bedaquilina se considera el comparador natural de delamanid puesto que ambos han recibido la misma indicación. Bedaquilina se administra en adultos como parte de un tratamiento combinado de la TB-MDR pulmonar cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia o tolerabilidad. Bedaquilina recibió autorización condicional de comercialización en la Unión Europea en 2014.

Los datos de eficacia de bedaquilina derivan principalmente de dos ensayos clínicos fase 2, el C-208 y el C-209. El C-208 fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en el que se evaluó la eficacia y seguridad de bedaquilina en pacientes con cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Se excluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con fármacos de segunda línea o que presentaban resistencia a 3 de las 5 clases de medicamentos indicados para TB-MDR. Otros criterios de exclusión fueron coinfección por VIH (CD4<300) y tuberculosis complicada. Asimismo, se excluyeron pacientes que presentaban ciertas alteraciones electrocardiográficas y que estuviesen en tratamiento con medicaciones que pudieran prolongar el intervalo QT.

El estudio se dividió en dos etapas consecutivas. Etapa 1: se aleatorizaron 47 sujetos para recibir bedaquilina o placebo durante 8 semanas. Etapa 2: se aleatorizaron 160 sujetos para recibir bedaquilina o placebo durante 24 semanas. El seguimiento fue de al menos 12 meses tras el primer cultivo negativo.

La mediana de tiempo hasta la SCC fue de 83 vs. 125 días en los brazos de bedaquilina y placebo, respectivamente (HR=2,44; IC 95%: 1,57-3,80). La tasa de SCC en la semana 24 fue de 79% vs. 58% (p=0,008) y del 62% vs. 44% (p=0,035) al final del estudio. Las tasas de SCC a las 120 semanas fueron del 62% vs. 44% en el brazo de bedaquilina y placebo respectivamente.

El estudio C-209 es un estudio abierto, fase 2b que evaluó la seguridad, tolerabilidad y la eficacia de 24 semanas de tratamiento con bedaquilina. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del estudio C-208, excepto que el estudio C-209 incluyó pacientes con tratamiento previo para TB-MDR o XDR-RB.

El estudio incluyó 205 pacientes. En este caso, la tasa de SCC en la semana 24 fue del 79,5%.

La bedaquilina presentó una baja tasa de aparición de resistencias. Durante todo el desarrollo clínico, sólo dos pacientes de los 14 en los que fracasó el tratamiento habían desarrollado resistencia.

En cuanto al perfil de seguridad de bedaquilina, la tasa de acontecimientos adversos fue del 97,5% vs. 95,1% en el brazo placebo y del 6,9% vs. 1,9% para acontecimientos adversos graves. Los acontecimientos adversos muy frecuentes fueron náuseas (38%) y vómitos (25%), así como artralgia (33%), cefalea (28%), hiperuricemia (22,5%). La bedaquilina mostró una prolongación del intervalo QTcF por encima de los 450 ms en el 26,6% de pacientes vs. 8,6% en el brazo placebo.

Los acontecimientos adversos más destacados que aparecieron en los estudios con bedaquilina son la prolongación del intervalo QT y el aumento de la mortalidad (11,8%).

No existen estudios comparativos de delamanid frente a bedaquilina, por lo que no podemos caracterizar la eficacia relativa de delamanid frente a esta alternativa. Además, la comparación indirecta de los ensayos clínicos de los que disponemos conlleva grandes limitaciones debido a las diferencias en el diseño de los estudios. En primer lugar, el estudio 242-07-204 con delamanid midió la tasa de SCC tras 8 semanas de tratamiento por lo que no es posible comparar estos resultados con los ensayos clínicos de bedaquilina en los que el tratamiento duró 24 semanas. El estudio 242-07-208 sí evaluó la eficacia del tratamiento con delamanid durante 24 semanas. Sin embargo, tanto el diseño del estudio como la variable principal de eficacia evaluada fueron considerablemente distintas para poder establecer la eficacia relativa entre ambos tratamientos. El estudio C-208, doble ciego y controlado frente a placebo, presentó menor riesgo de sesgo lo cual permite una mejor interpretación de los resultados comparado con el estudio 242-07-208 de delamanid. Por otro lado, en el estudio C-208 de bedaquilina la SCC se definió como dos cultivos de esputo negativos recogidos en dos visitas consecutivas con un intervalo de al menos 25 días entre ambos cultivos negativos, mientras que en los estudios con delamanid la SCC se definió como 5 cultivos de esputo negativos consecutivos.

En cuanto al perfil de seguridad, parece que ambos medicamentos son en general bien tolerados. El acontecimiento adverso que requiere una mayor vigilancia es la prolongación del intervalo QT. Si bien es cierto que en el caso de bedaquilina se registró una tasa de mortalidad relativamente elevada que deberá ser esclarecida por la compañía en estudios posteriores.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS delamanid juega un papel para reforzar el régimen de tratamiento en aquellos pacientes que presenten resistencia o intolerancia a las fluoroquinolonas o a los inyectables de segunda línea, dando así lugar a regímenes de tratamiento de al menos cuatro medicamentos que resulten efectivos y reduciendo el riesgo de desarrollo de resistencias adicionales y la progresión a XDR-TB (6).

Delamanid solamente se debe utilizar en un régimen de combinación apropiado para el tratamiento de la MDR-TB que incluya un mínimo de 4 medicamentos posiblemente efectivos, tal y como recomienda la OMS, con el fin de evitar que se pueda desarrollar de resistencia a delamanid. (FT) Nunca se debe introducir sólo delamanid en un régimen que este fracasando o que no resulte

efectivo (6). Grupos de expertos recomiendan que delamanid también se podría añadir a un régimen de tratamiento que demora en negativizar, siempre y cuando este no se administre como único medicamento; y siempre para evitar que el esquema que se está administrando fracase completamente (7,8).

CONCLUSIÓN

A pesar de las limitaciones de la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de delamanid, si tenemos en cuenta las limitadas opciones de tratamiento de los pacientes con TB-MDR así como los resultados de eficacia de los regímenes de tratamiento disponibles en la actualidad, podemos considerar que la adición de delamanid a un régimen OBR representa una opción de tratamiento cuando de otra forma no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Después de la decisión de financiación y precio y del análisis del impacto presupuestario, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico de delamanid. Las comunidades Autónomas y mutualidades deberán establecer un registro con la información de los pacientes que inicien tratamiento y con el resultado terapéutico al final del mismo.

REFERENCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2016. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>. Accedido en noviembre de 2016.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015. Disponible en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf Accedido en noviembre de 2016.
3. WHO Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. October 2016 Revisión. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf?ua=1>.
4. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2151–60. (204).
5. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1393–400. (208).
6. Use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim Policy Guidelines. OMS 2014.
7. Kwon Y, Jeong BH, Koh WJ. Delamanid when other anti-tuberculosis-treatment regimens failed due to resistance or tolerability. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16 (2):253-61.
8. Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. End TB.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

José Antonio Caminero Luna. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

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.