

TBTC- Estudio 26

Estudio de la eficacia y tolerabilidad de una dosis semanal de rifapentina + isoniacida durante tres meses frente a una dosis diaria de isoniacida durante nueve meses para tratar la infección tuberculosa latente

Antonio Moreno
Servei d'Epidemiologia
Agència de Salut Pública de Barcelona

XV Taller Internacional sobre Tuberculosis
29 de noviembre de 2011

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



IMAS
Hospital del Mar



Sant Pau



Mútua Terrassa



Vall d'Hebron
Hospital



Bellvitge
Hospital
Hospital Català
de la Salut



Unitat TBC
Drassanes



CSB Consorci Sanitari de Barcelona

Agència de Salut Pública



TBTC

TB Trials Consortium



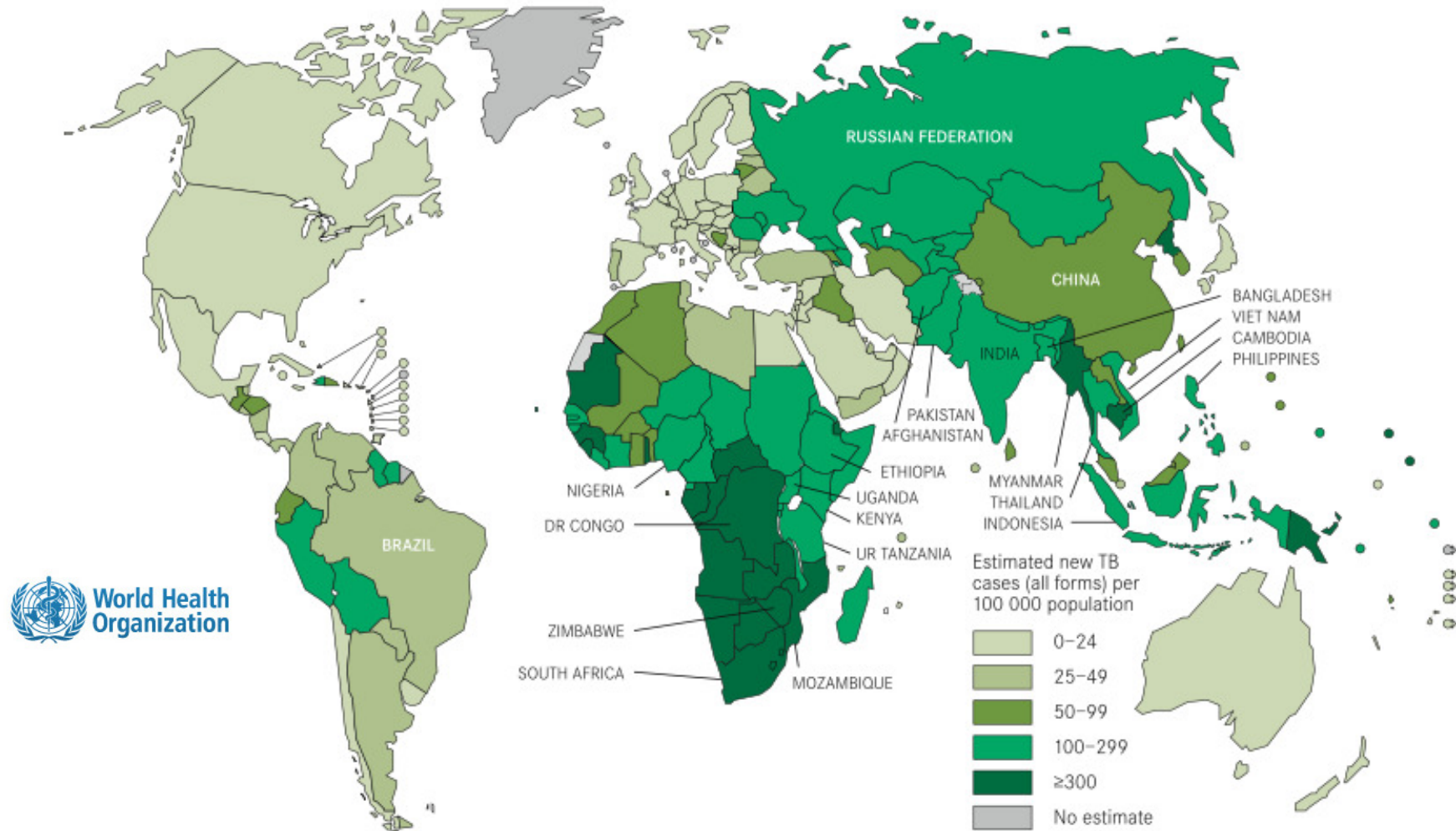
CENTERS FOR DISEASE
CONTROL AND PREVENTION



FUNDSIO CATALANA DE PNEUMOLOGIA

FIGURE 2.3

Estimated TB incidence rates, 2010

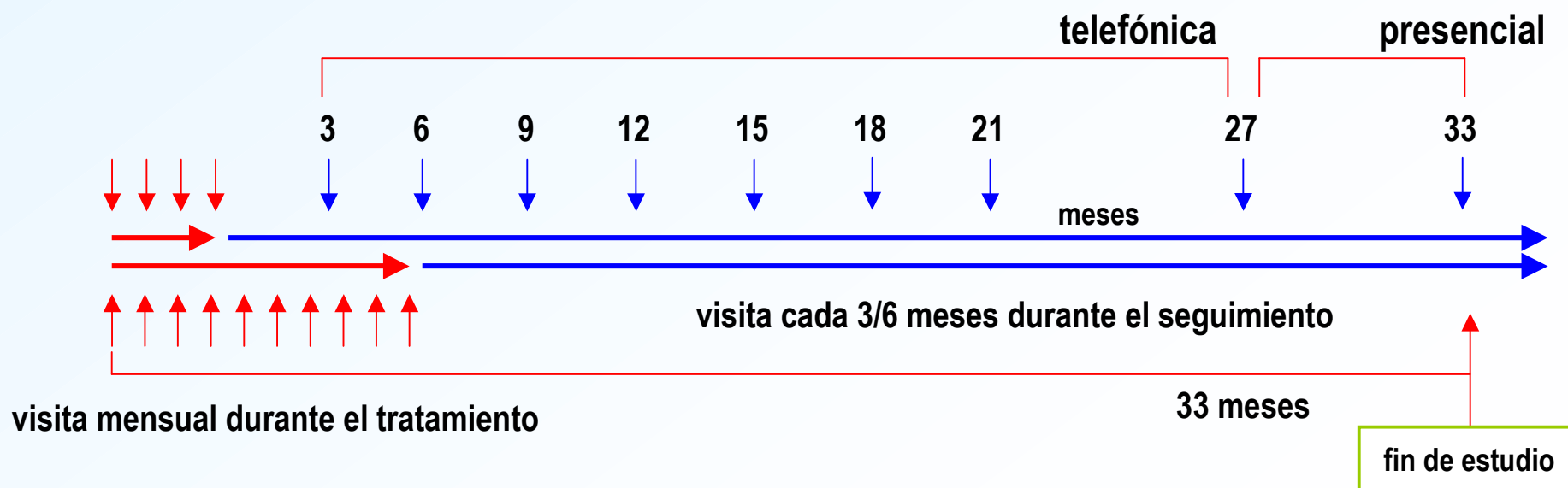


Según estimaciones de la OMS, en 2010, hubieron 8.8 millones de nuevos casos de TB.

- Fase III
- Multicéntrico
- Abierto
- Aleatorizado

RPT + INH
1 vez/sem
3 meses
(12 dosis)
TDO

INH
1 vez/día
9 meses
(270 dosis)
auto-administrado



- **Fase III**
- **Multicéntrico**
- **Abierto**
- **Aleatorizado**

RPT + INH

1 vez/sem
3 meses
(12 dosis)

TDO

INH

1 vez/día
9 meses
(270 dosis)

auto-administrado



Criterios de inclusión

Hombres o mujeres mayores de 2 años

Consentimiento informado por escrito

Reactores a la prueba de tuberculina (PT) con elevado riesgo de desarrollar TB

contactos íntimos de personas con cultivo positivo (PT \geq 5 mm)

convertores PPD negativa **en 2 años** previos (PT \geq 10 mm)

personas VIH+ con contacto positivo o sin él (PT \geq 5 mm)

personas con áreas \geq 2 cm² de **fibrosis** en la **Rx de tórax**, sin historia previa de tratamiento para la TB y con 3 cultivos de esputo negativos

niños de entre 2 y 4 años, con contacto íntimo con personas con cultivo positivo

Criterios de exclusión

TB clínica sospechada o confirmada

TB resistente a Rifampicina y/o isoniacida en caso índice

Historia de **tratamiento previo**

- > 14 días con una **Rifamicina**
- >30 días con **isoniacida** en los 2 años previos.

Tratamiento completado para TB activa o ITL en persona VIH -

Hipersensibilidad / intolerancia a isoniacida o rifamicinas

AST > 5 veces el límite superior de la normalidad, si realizado

Embarazo y lactancia

Personas VIH + con ART en los 90 días siguientes a la inclusión

Peso < 40 Kg

Objetivos del estudio

Objetivo Principal

Evaluar la eficacia de 3RPT/IHN semanal vs. 9INH diaria en la prevención de la TB en reactores tuberculínicos de alto riesgo

Primary Endpoint

**TB confirmada por cultivo en ≥ 18 años, y
TB clínica o confirmada en < 18 años**

Objetivos secundarios

Comparar tasas de abandono por reacciones adversas asociadas

Comparar tasas de abandono por cualquier motivo

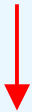
Comparar tasas de toxicidad grados 3, 4 o 5

Comparar tasas de cumplimiento

Describir patrones de resistencia de *M. tuberculosis*

Duración del estudio

Inicio de la
inclusión
junio de 2001



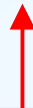
Fin de la
inclusión
15. Feb.2008



Fin del
seguimiento
30. Sep.2010



Incorporación
BCN, site 31
15. Feb.2004



H. Del Mar
H. Clínic
H. De Sant Pau
H. Vall d'Hebron
H. Mutua de Terrassa
Centro Drassanes
H. De Bellvitge

Inclusión general
8.053 pacientes

Duración del estudio

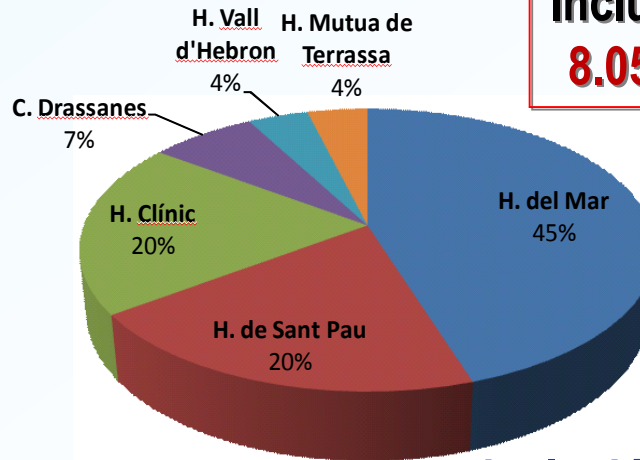
Inicio de la
inclusión
junio de 2001

Fin de la
inclusión
15. Feb.2008

Fin del
seguimiento
30. Sep.2010



Incorporación
BCN, *site 31*
15. Feb.2004



Inclusión general
8.053 pacientes

inclusión Site 31
268 (3.15%)

Duración del estudio

Inicio de la
inclusión
junio de 2001

Fin de la
inclusión
15. Feb.2008

Fin del
seguimiento
30. Sep.2010



Incorporación
BCN, *site 31*
15. Feb.2004



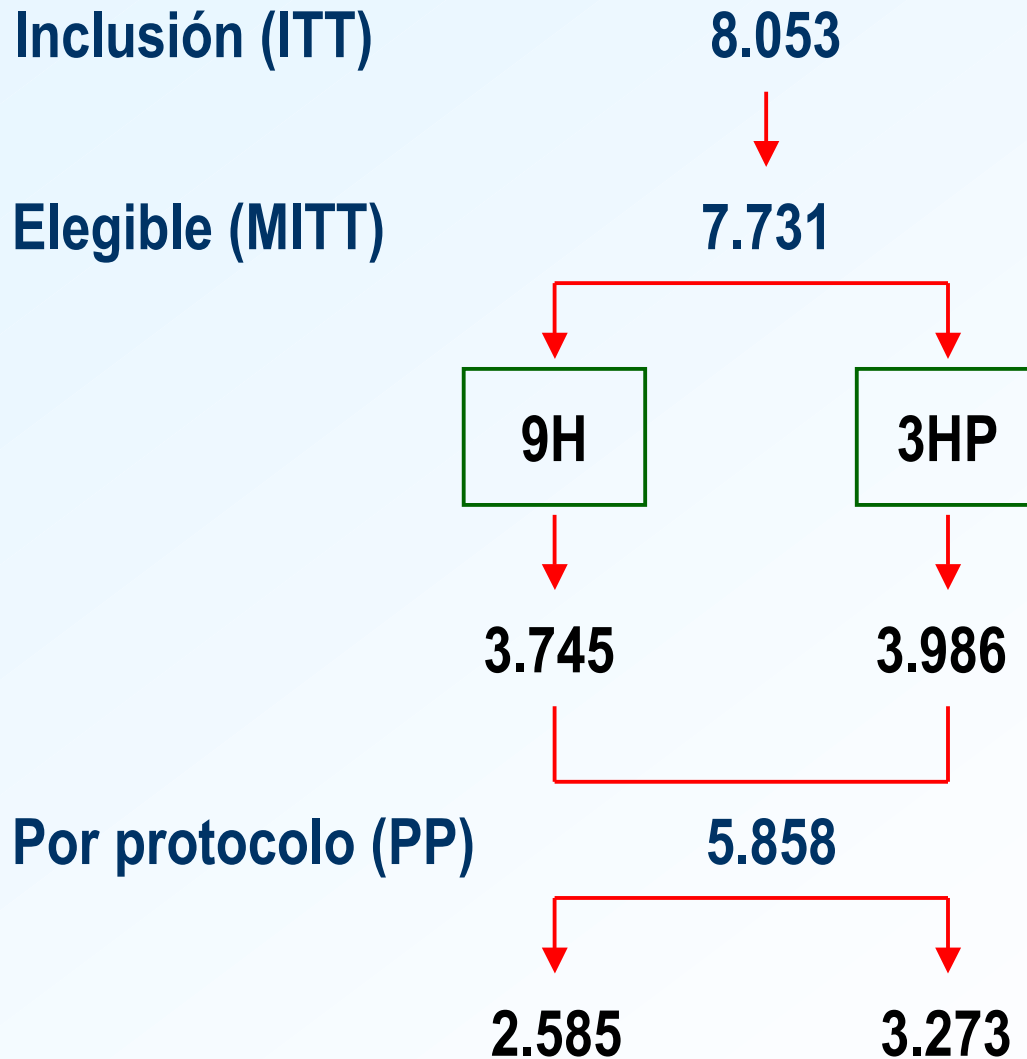
8,000

Inclusión general
8.053 pacientes

- 7,999
- 7,998
- 7,997
- 7,996
- 7,995
- 7,994

hospital del
Mar

Análisis de la población



Incluidos antes del 15.feb.2008 y que completaron el seguimiento antes del 30.sep.2010

Características clínicas y demográficas*

Características	9H N= 3.745 (%)	3HP N= 3.986 (%)
Edad (mediana)	36 (25-46)	37 (25-47)
Varón	2.004 (54)	2.210 (55)
Raza		
- blanca	2.160 (58)	2.296 (58)
- negra	947 (25)	978 (25)
- Asia /pacífico	490 (13)	492 (12)
- indio	33 (1)	84 (2)
- multirracial (brasil)	115 (3)	134 (3)
Etnia		
- hispánico	1.442 (43)	1.576 (44)
- no hispánico	1.899 (57)	1.966 (56)

* Población elegible (MITT)

Características clínicas y demográficas*

Características	9H N= 3.745 (%)	3HP N= 3.986 (%)
VIH positivos	100 (3)	105 (3)
IMC (mediana)	27 (23-30)	27 (23-31)
Región site		
- US/Canadá	3.341 (89)	3.542 (89)
- Brasil/España	404 (11)	444 (11)
Estudios universitarios	2.126 (57)	2.269 (57)
Prisión	175 (5)	221 (6)
Paro	390 (10)	424 (11)
Enol	1.888 (50)	1.929 (48)
IDU	136 (4)	149 (4)
Fumador	1.034 (28)	1.112 (28)

* Población elegible (MITT)

Características clínicas y demográficas*

Características	9H N= 3.745 (%)	3HP N= 3.986 (%)
Indicación ITL		
- contacto	2.609 (70)	2.857 (72)
- convertor reciente	972 (26)	953 (24)
- VIH positivo	74 (2)	87 (2)
- fibrosis en Rx	90 (2)	89 (2)
Co-morbilidad hepática		
- VHC	99 (3)	99 (3)
- VHB	60 (2)	42 (1)
Proporción que completaron 33 meses de seguimiento	86	88

* Población elegible (MITT)

Incidencia de TB y test de no-inferioridad en A33*

33 meses de seguimiento desde la inclusión

Population	study arms	# of patients	# TB cases	TB per 100 p-y	Cumulative TB rate (%)	Difference in cumulative TB rate	Upper bound of 95% CI of difference in cumulative TB rates*
MITT	9H	3,745	15	0.16	0.43	-0.24	0.01
	3HP	3,986	7	0.07	0.19		
Per Protocol	9H	2,585	8	0.11	0.32	-0.19	0.06
	3HP	3,273	4	0.05	0.13		

* Incluye todos los acontecimientos desde antes de la última dosis. En ambas ramas, los sujetos se siguieron el mismo tiempo

Tolerabilidad*

Outcome	9H N=3,745	3HP N=3,986	P-value
Treatment completion	2,585 (69.0%)	3,362 (82.0%)	< 0.0001
Permanent drug d/c- any reason	1,160 (31.0%)	624 (18.0%)	< 0.0001
Permanent drug d/c- due to an adverse event	135 (3.6%)	188 (4.7%)	0.004
Death	39 (1.0%)	31 (0.8%)	0.22

* Población elegible (MITT)

Hepatotoxicidad*

Durante el tratamiento o durante los 60 días siguientes a la última dosis

Toxicity	9H N=3,759	3HP N=4,040	P-value
All hepatotoxicity	113 (3.0)	24 (0.6)	<0.0001
Related to drug	103 (2.7)	18 (0.5)	<0.0001
Not related	13 (0.4)	6 (0.2)	0.08
SAE	109	64	<0.0001
Possible HS	17	152	<0.0001

* En personas que tomaron ≥ 1 dosis. Población elegible (MITT)

Limitaciones

Infrarrepresentación

Personas VIH seropositivas

La inclusión se prolongó hasta diciembre de 2010

Tolerabilidad y efectividad, pendientes

Niños

La inclusión de 2-11 años se prolongó hasta diciembre de 2010

Tolerabilidad y efectividad, pendientes

Conclusiones

La efectividad de 3HP no fue inferior a 9H

- 3HP fue, al menos, tan efectiva como 9H
- La incidencia de TB en 3HP fue, aproximadamente, la mitad que en 3H

El cumplimiento de 3HP significativamente superior a 9H

- 82% vs 69%

3HP fue segura en relación con 9H, presentando índices inferiores en:

- Cualquier tipo de acontecimiento adverso (AA)
- Hepatotoxicidad atribuible a los fármacos del estudio

La discontinuación por cualquier AA fue superior en 3HP

- 4.7% vs. 3.6%

Los índices de AA atribuible al fármaco del estudio fueron superiores en 3HP

- 8.1% vs. 5.5% (hipersensibilidad?)
-

Conclusiones

La efectividad de 3HP no fue inferior a 9H

- 3HP fue, al menos, tan efectiva como 9H
- La incidencia de TB en 3HP fue, aproximadamente, la mitad que en 3H

El cumplimiento de 3HP significativamente superior a 9H

- **82% vs 69%**

3HP fue segura en relación con 9H, presentando índices inferiores en:

- Cualquier tipo de acontecimiento adverso (AA)
- Hepatotoxicidad atribuible a los fármacos del estudio

La discontinuación por cualquier AA fue superior en 3HP

- 4.7% vs. 3.6%

Los índices de AA atribuible al fármaco del estudio fueron superiores en 3HP

- 8.1% vs. 5.5% (hipersensibilidad?)
-

Conclusiones

La efectividad de 3HP no fue inferior a 9H

- 3HP fue, al menos, tan efectiva como 9H
- La incidencia de TB en 3HP fue, aproximadamente, la mitad que en 3H

El cumplimiento de 3HP significativamente superior a 9H

- 82% vs 69%

3HP fue segura en relación con 9H, presentando índices inferiores en:

- **Cualquier tipo de acontecimiento adverso (AA)**
- **Hepatotoxicidad atribuible a los fármacos del estudio**

La discontinuación por cualquier AA fue superior en 3HP

- **4.7% vs. 3.6%**

Los índices de AA atribuible al fármaco del estudio fueron superiores en 3HP

- **8.1% vs. 5.5% (hipersensibilidad?)**
-

Consideraciones



Implicaciones

Una pauta corta 3HP puede ser una alternativa a la pauta larga 9H para el tratamiento de la ITL en personas con alto riesgo de desarrollar TB

Recomendaciones/Guías ¿?

Combinaciones de fármacos



Facilitar la implementación en los programas de Salud Pública



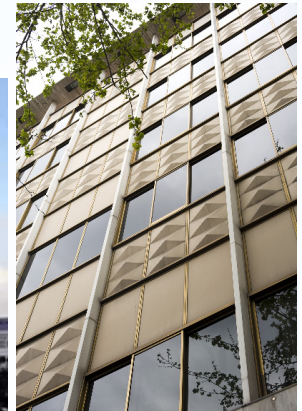
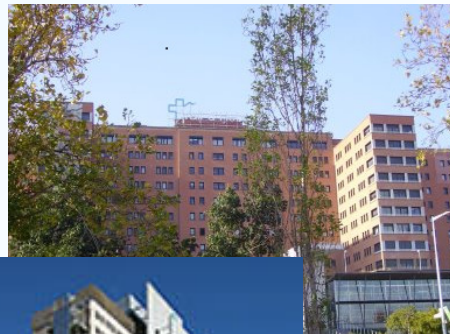
Investigadores principales

Joan A Caylà - Agència de Salut Pública

José M Miró - Hospital Clínic

En los distintos centros participantes

Neus Altet, Inma Badosa, Lucía del Baño, Ana Botía, Joan Broquetas, Adela Cantos, Teresa Carbonell, Pere Coll, Eva Cuchí, Adrià Curran, M Sol Díaz, Vicenç Falcó, Laia Fina, Laura García, Julià González, Pilar Gorrindo, María Jallas, M Ángeles Jiménez, Lourdes Jiménez, Elisa Lara, Carmen Ligeró, José L López-Colomé, Pilar Lozano, José Maldonado, M. Luisa Manzanares, Nuria Martín-Casabona, José A Martínez, Jessica Martínez, Xavier Martínez-Lacasa, Eva Masdeu, Conchita Mata, Teresa Mejías, Celia Milà, Joan P Millet, Israel Molina, M José Molina, Laura Moreno, Antonio Moreno, Jessica Muñoz, Laura Muñoz, Jeanne Nelson, Inmaculada Ocaña, Àngels Orcau, Virginia Pomar, Daniel Podzamczer, Montserrat Riera, Cristina Rius, Ana Rodríguez, Laia Ruíz, Marta Sala, Esther Salmerón, Margarita Salvadó, M Antònia Sambeat, Francesca Sánchez, Miguel Santín, Milagros Sanz, María Saumoy, Carmen Serrano, Alex Soriano, M Luiza de Souza, Omar Sued, Cecilia Tortajada, M Teresa Tórtola, Griselda Tudó, Rafael Vidal, Ana Vilella,



Muchas gracias