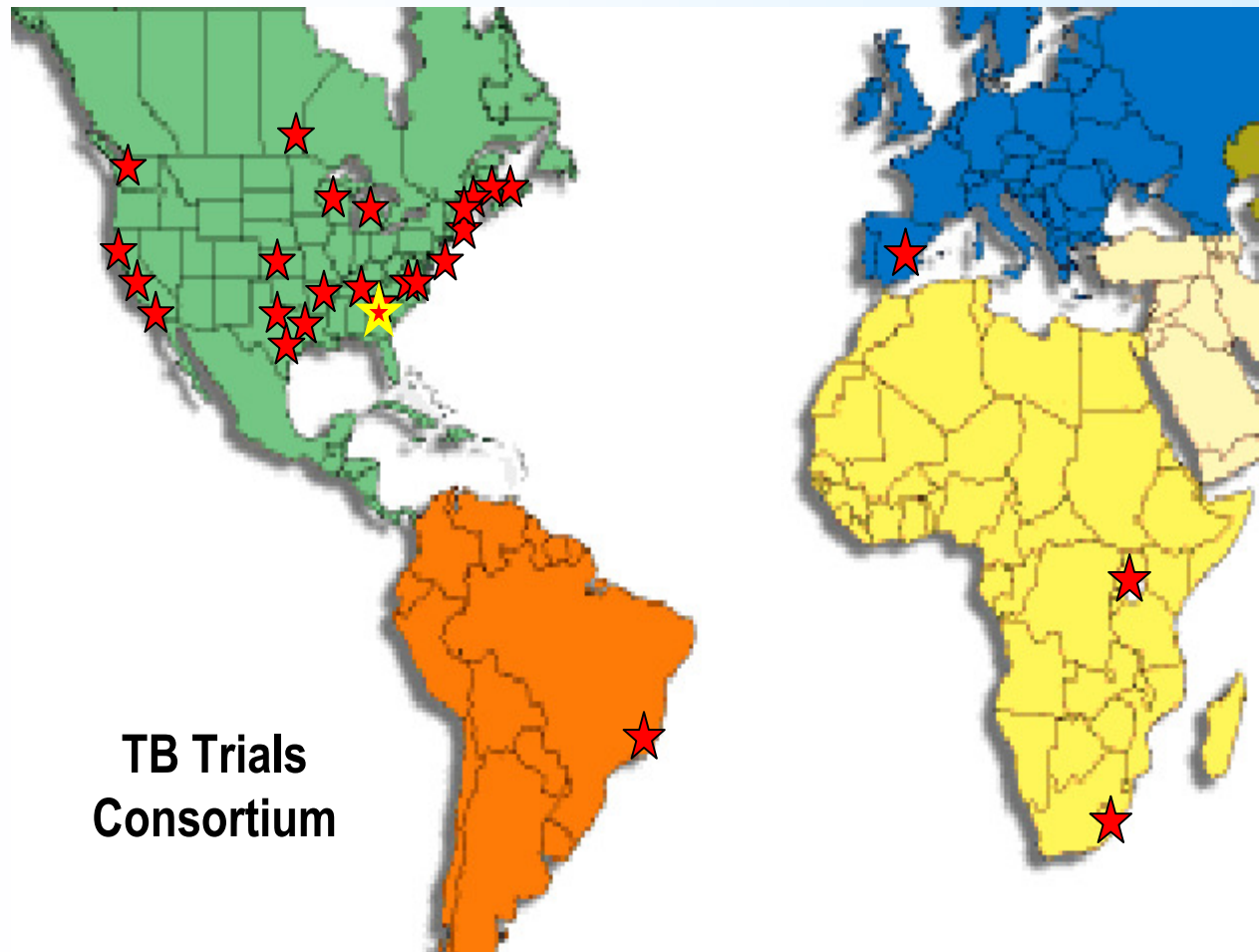

Ensayos clínicos en tuberculosis

(estudios S28, S29 y S30)

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



UITB/TBTC



TB Trials Consortium



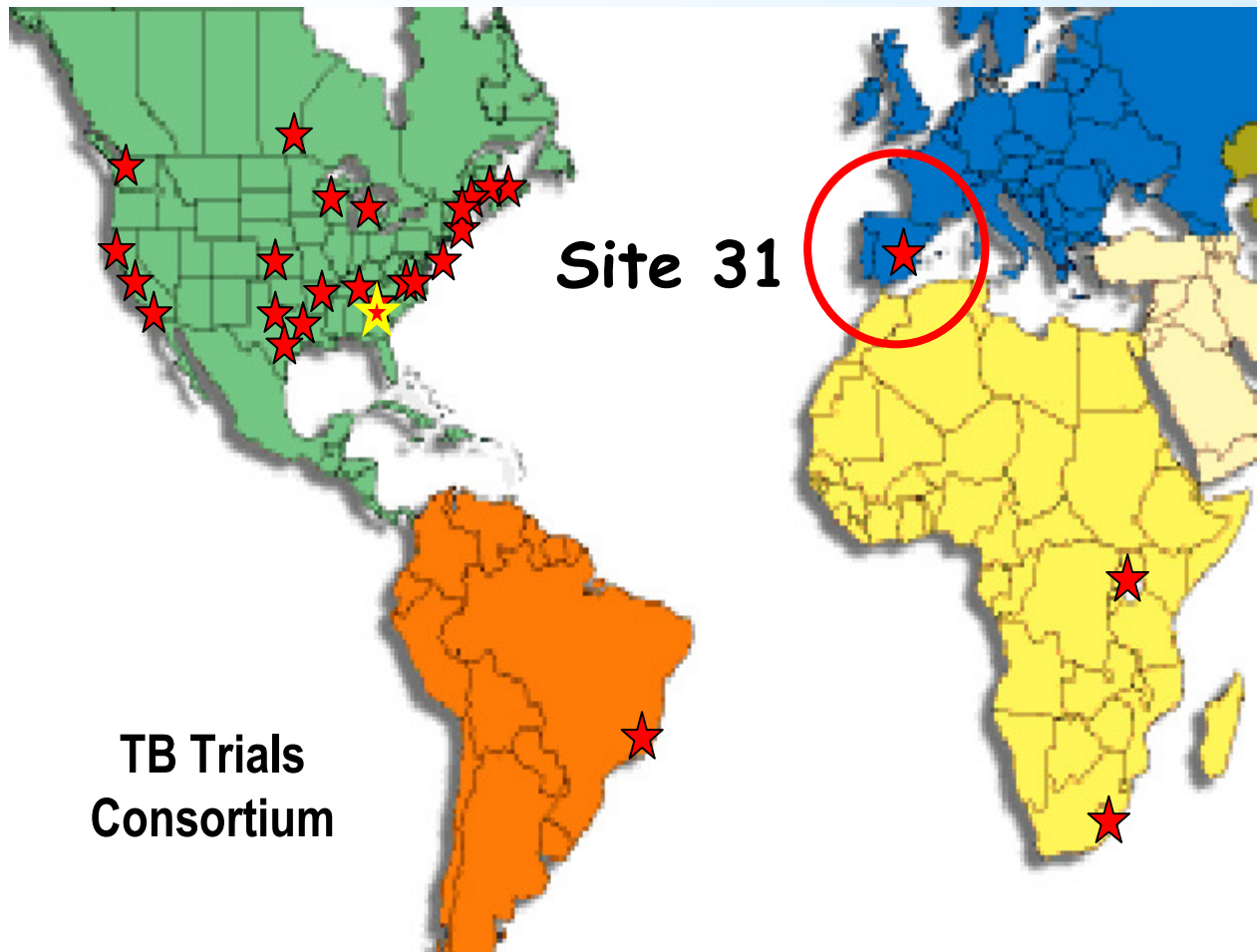
Unidad de investigación en Tuberculosis de Barcelona



UNIVERSITY of NORTH TEXAS
HEALTH SCIENCE CENTER at Fort Worth



UITB/TBTC



Agència de Salut Pública

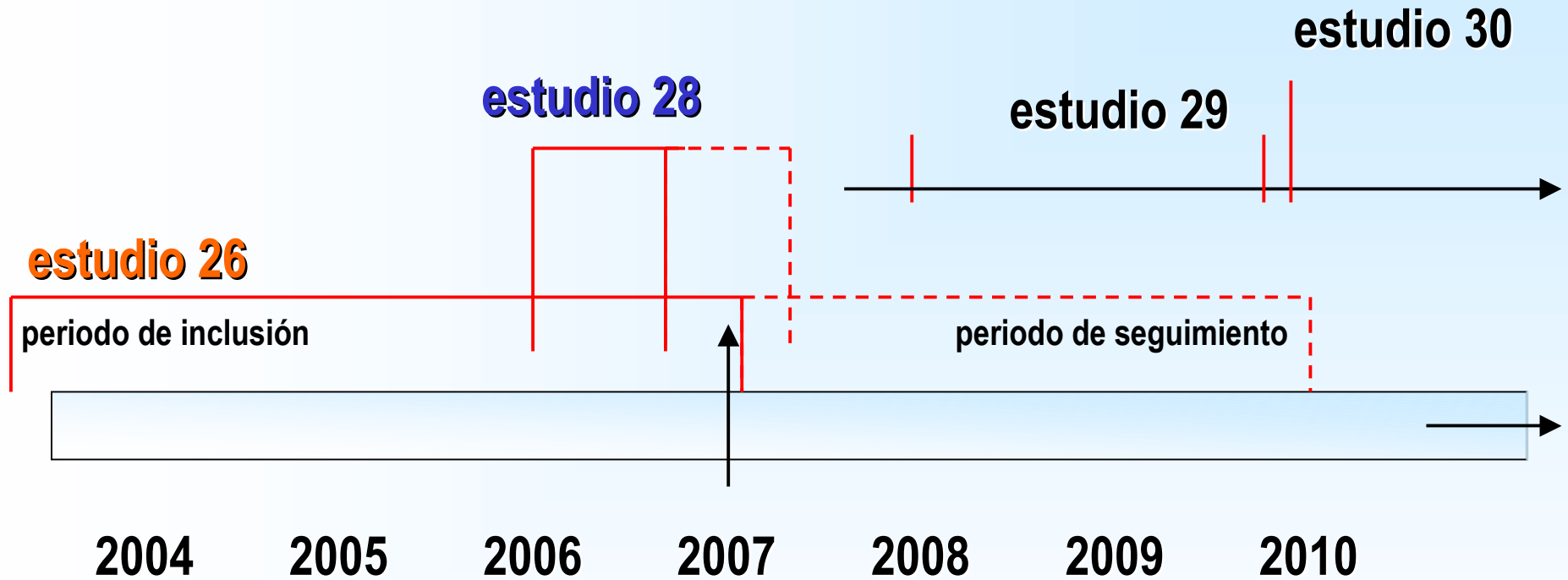
- H. del Mar
- H. de Sant Pau
- H. de la Vall d'Hebron
- H. Mutua de Terrassa
- H. Clínic
- C. Drassanes



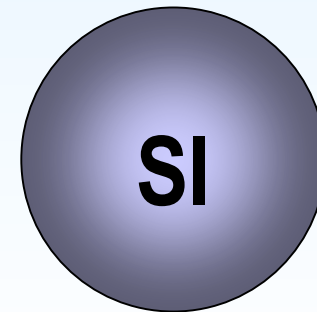
Unidad de investigación en Tuberculosis de Barcelona



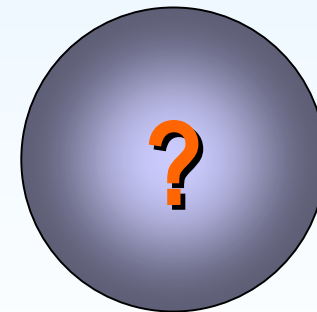
UITB/TBTC



¿Podemos seguir acortando
la duración del tratamiento
de la tuberculosis?

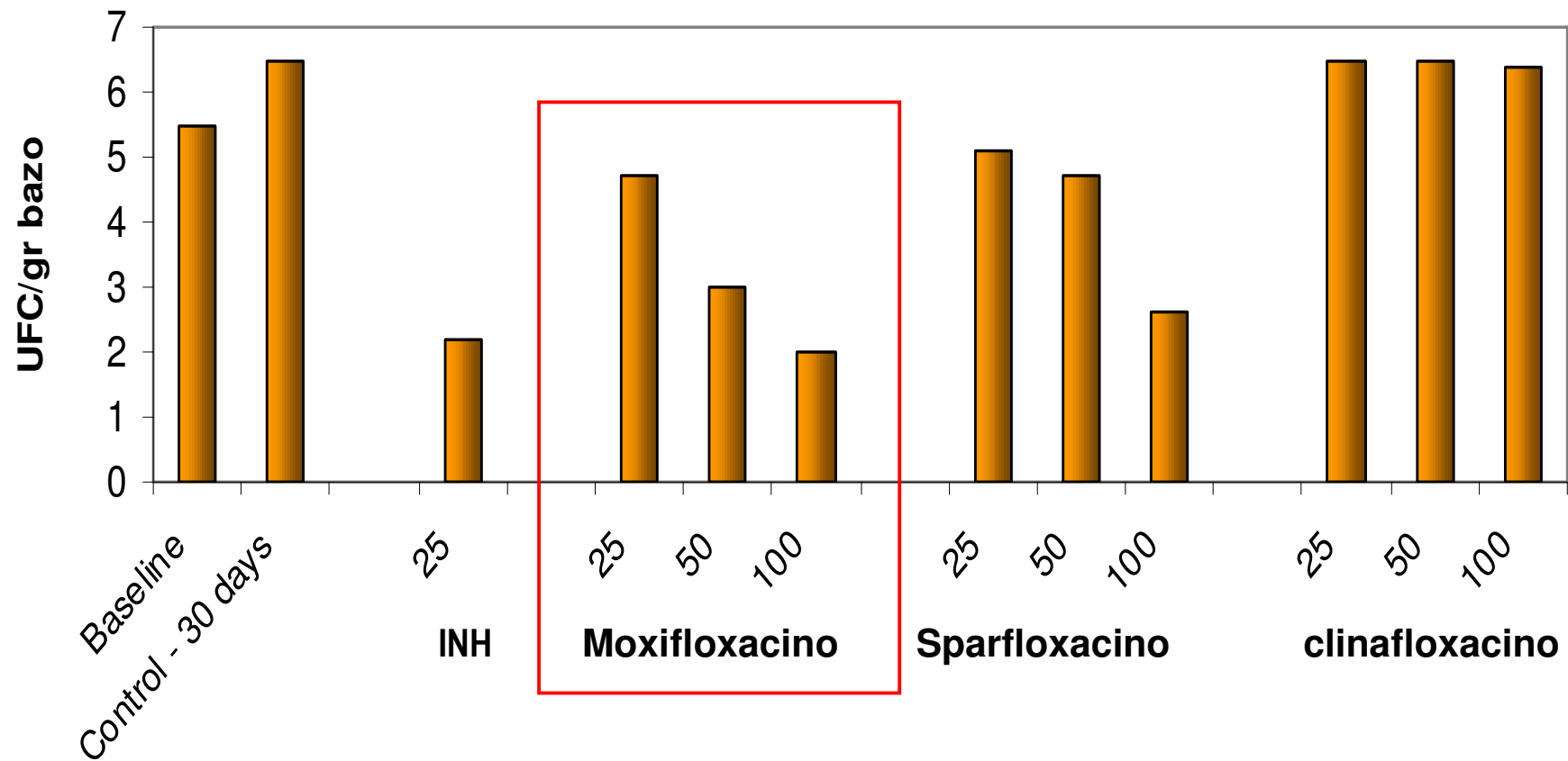


¿Podría **moxifloxacino** acortar
la duración del tratamiento
de la tuberculosis?



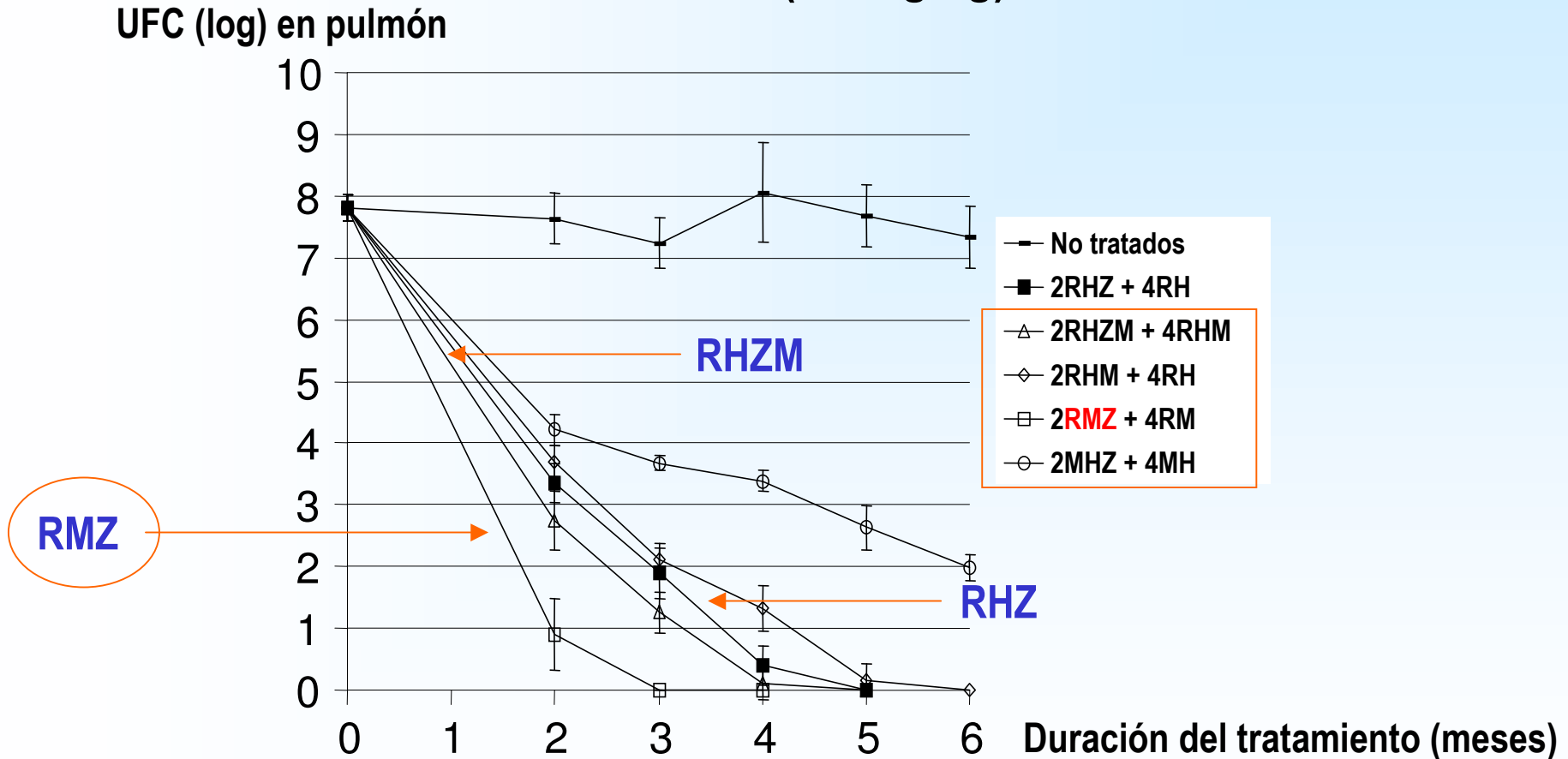
UITB/TBTC

Actividad de algunas fluoroquinolonas frente a *M. Tuberculosis* en ratones infectados i.v. con *M. Tuberculosis* H37RV



UITB/TBTC

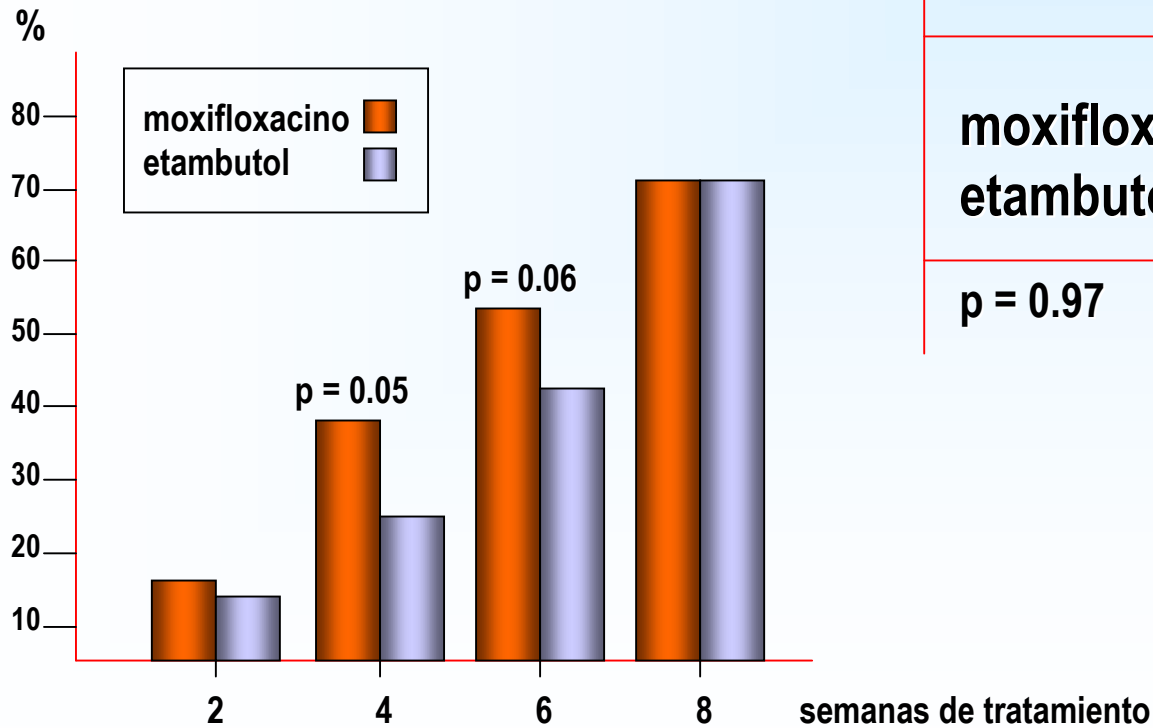
Recuento de UFC durante el tratamiento combinado con moxifloxacino.
Dosis (en mg/kg): R 10, H 25, Z 150, M 100.



Estudio 27

H + R + Z + MOX vs **H + R + Z + EMB**

cultivos de esputo negativos



| tratamiento | combinado |
|---------------|--------------|
| moxifloxacino | 99/139 (71%) |
| etambutol | 98/138 (71%) |
| p = 0.97 | |



UITB/TBTC. Estudio 28

Objetivo primario

Comparar la conversión del cultivo de esputo al final de la fase intensiva de tratamiento de la TB pulmonar, entre una pauta que contiene **moxifloxacino** frente a otra que contiene **isoniacida**.

Objetivos secundarios

comparar seguridad, tolerabilidad, acontecimientos adversos, tiempo de negativización, fracaso, toxicidad... de ambas pautas



UITB/TBTC. Estudio 28

estudio en fase II
aleatorizado
doble ciego
en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa

Criterios de inclusión

BK de esputo positivo
sospecha de TB clínica
≤ 7 días de tto. anti-TB, en los 6 meses previos
≤ 7 días de tto. con fluoroquinolonas en los 3 meses previos
compromiso a realizar serología **VIH** durante el estudio
Karnofski ≥ 60
AST ≤ 3xLSN

Aleatorización

Región geográfica, África vs no-África
Cavitación basal, presencia vs ausencia



UITB/TBTC. Estudio 28

Fase intensiva

Fase consolidación

RIF-PZA-EMB-MOX*

VS

RIF-PZA-EMB-INH*

Recomendaciones de la ATS/CDC/SEPAR

2 meses

4 - 7 meses **

5 d/sem
40 dosis (máximo 44)
DOT

pauta variable
De 54 a 150 dosis
libre

* más B6

** Si cavitación basal y esputo positivo a la 8ª semana de tratamiento



UITB/TBTC. Estudio 28

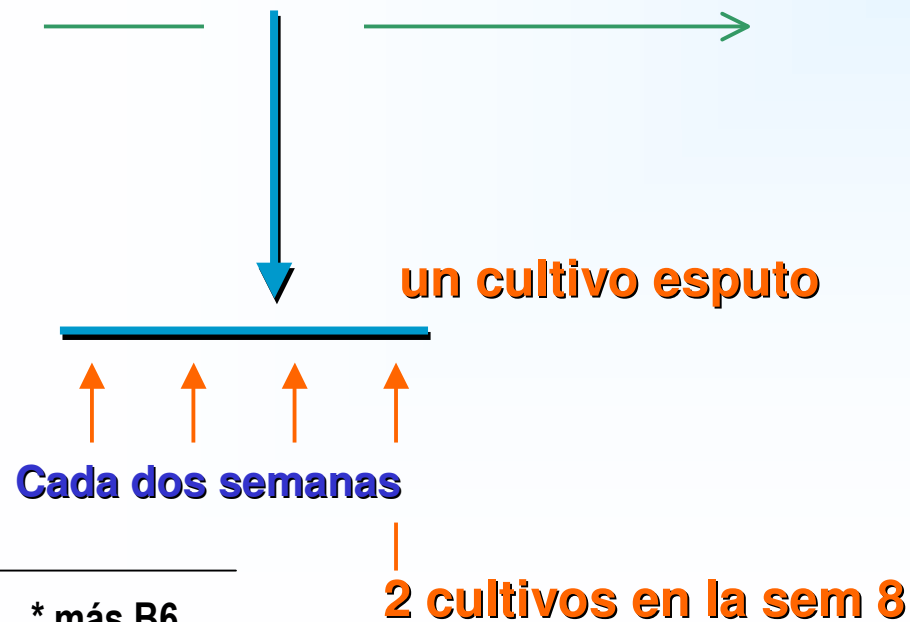
Seguimiento microbiológico

RIF-PZA-EMB-MOX*

VS

RIF-PZA-EMB-INH*

Fase intensiva



* más B6

2 cultivos en la sem 8



UITB/TBTC. Estudio 28

Seguimiento microbiológico

RIF-PZA-EMB-MOX*

VS

RIF-PZA-EMB-INH*



UITB/TBTC. Estudio 28

Medidas de la eficacia:

Primaria: proporción de pacientes con cultivo negativo después de 2 meses de tratamiento

Secundaria: tiempo transcurrido hasta el primer cultivo negativo

Tolerabilidad

tratamiento completo al final de la fase intensiva (2 primeros meses)

Seguridad

efectos adversos

alteraciones clínicas y/o analíticas durante la fase intensiva

UITB/TBTC. Estudio 28

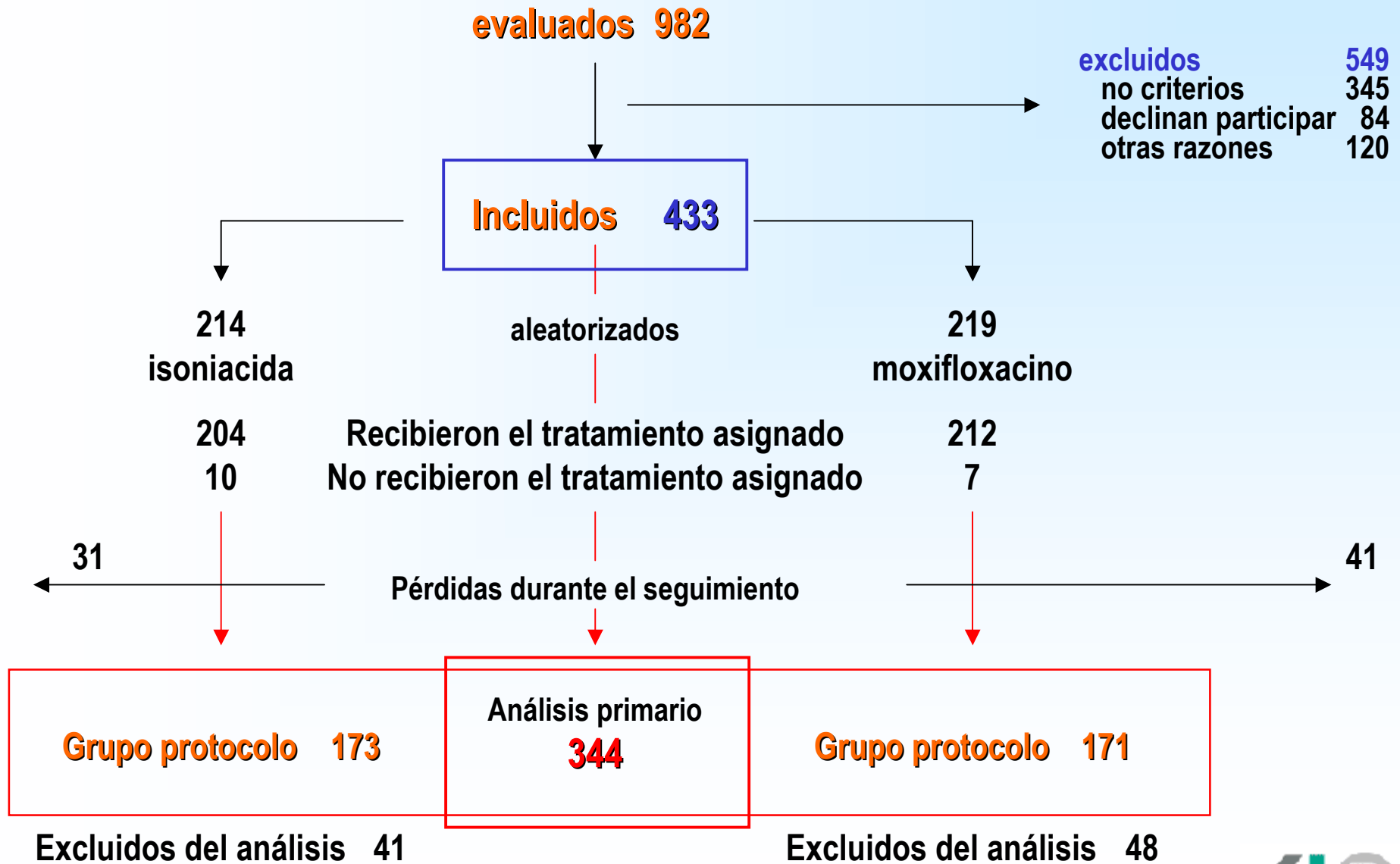
| fármaco | Dosis diaria (mg) | |
|----------------------|-------------------|--------------|
| moxifloxacino | | 400 |
| isoniacida | | 300 |
| Rifampicina | ≤ 45 kg | 450 |
| | > 45 kg | 600 |
| Pirazinamida | ≤ 40 kg | 500 |
| | 40-55 kg | 1.000 |
| | $> 55-75$ kg | 1.500 |
| | > 75 kg | 2.000 |
| Etambutol | < 40 kg | 100 |
| | 40-55 kg | 800 |
| | $> 55-75$ kg | 1.200 |
| | > 75 kg | 1.600 |



UITB/TBTC. Estudio 28

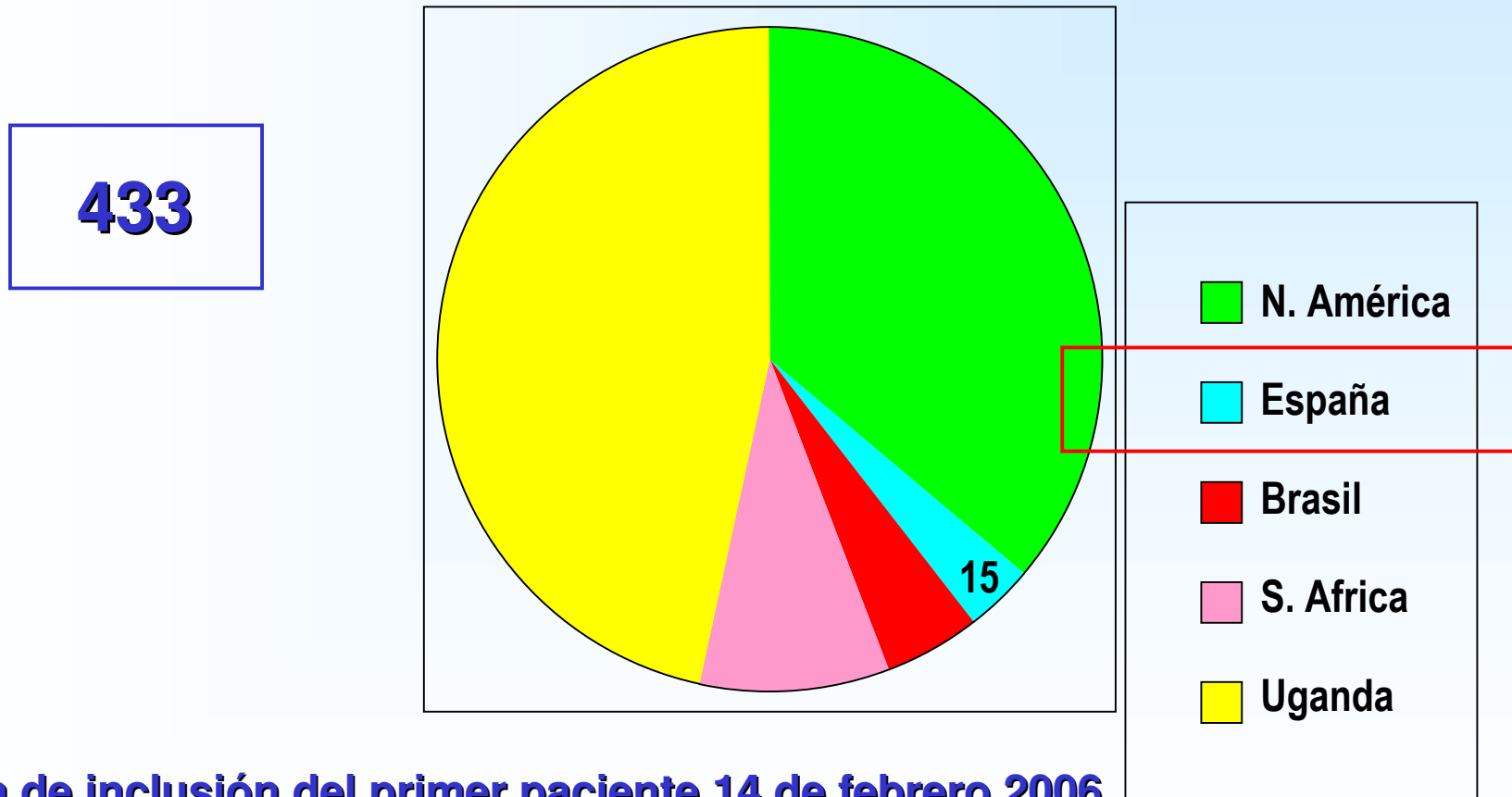
Análisis de resultados

UITB/TBTC. Estudio 28



UITB/TBTC. Estudio 28. Procedencia geográfica

Total pacientes incluidos



Fecha de inclusión del primer paciente 14 de febrero 2006

Fecha de inclusión del último paciente, 1 de marzo de 2007



UITB/TBTC. Estudio 28. Procedencia por *Sites**

| | | n | % |
|------------------------------|----------------|------------|--------------|
| Kampala (Uganda) | Site 30 | 202 | 46.65 |
| Durban (South Africa) | Site 32 | 40 | 9.24 |
| | Site 29 | 21 | 4.85 |
| | Site 20 | 18 | 4.16 |
| | Site 62 | 16 | 3.70 |
| Barcelona (España) | Site 31 | 15 | 3.46 |
| | Site 40 | 15 | 3.46 |
| | Site 16 | 12 | 2.77 |
| | Site 17 | 10 | 2.31 |
| | Site 22 | 10 | 2.31 |
| | Site 59 | 8 | 1.85 |
| | Total | 433 | 100 |

* 26 *sites* participantes



UITB/TBTC. Estudio 28. Aleatorización (n=433)

| | INH | MOX | Diferencia |
|---------------------|------------------|------------------|---------------|
| Total | 214 (49%) | 219 (51%) | 5 (2%) |
| Cavitados | 164 (77%) | 155 (71%) | |
| No-Cavitados | 50 (23%) | 64 (29%) | |
| África | 113 (53%) | 129 (59%) | |
| No-África | 101 (47%) | 90 (41%) | |

UITB/TBTC. Estudio 28. Características basales (n=344)

| | INH [n, 173] | MOX [n, 171] |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| Edad [mediana (rango)] | 30 (18-78) | 30 (18-70) |
| Peso [mediana (rango)] | 56 (36-94) | 55 (36-84) |
| Hombres [n (%)] | 125 (72) | 125 (73) |
| Cavitados [n (%)] | 131 (76) | 121 (71) |
| VIH [n (%)] | 19 (11) | 17 (10) |
| VIH desconocidos [n (%)] | 1 (1) | 3 (2) |
| Región | | |
| Norteamérica [n (%)] | 52 (30) | 40 (23) |
| África [n (%)] | 102 (59) | 118 (69) |
| España [n (%)] | 7 (4) | 5 (3) |
| Brasil [n (%)] | 12 (7) | 8 (5) |
| Trat. Pre-estudio [n (%)] | 78 (45) | 70 (41) |
| Pre-trat. días [mediana (rango)] | 0 (0-8) | 0 (0-12) |

UITB/TBTC. Estudio 28. Análisis univariado (n=344)

Cultivo de esputo negativo al final de la fase de inducción

| | N | INH | MOX | p |
|------------------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|-------------|
| Grupo protocolo completado* | 344 | 55% (96/173) | 60% (103/171) | 0.37 |

* Pacientes que completaron el tratamiento de estudio y con todas las muestras de esputo de la fase intensiva

UITB/TBTC. Estudio 28. Análisis univariado (n=344)

Cultivo de esputo negativo al final de la fase de inducción

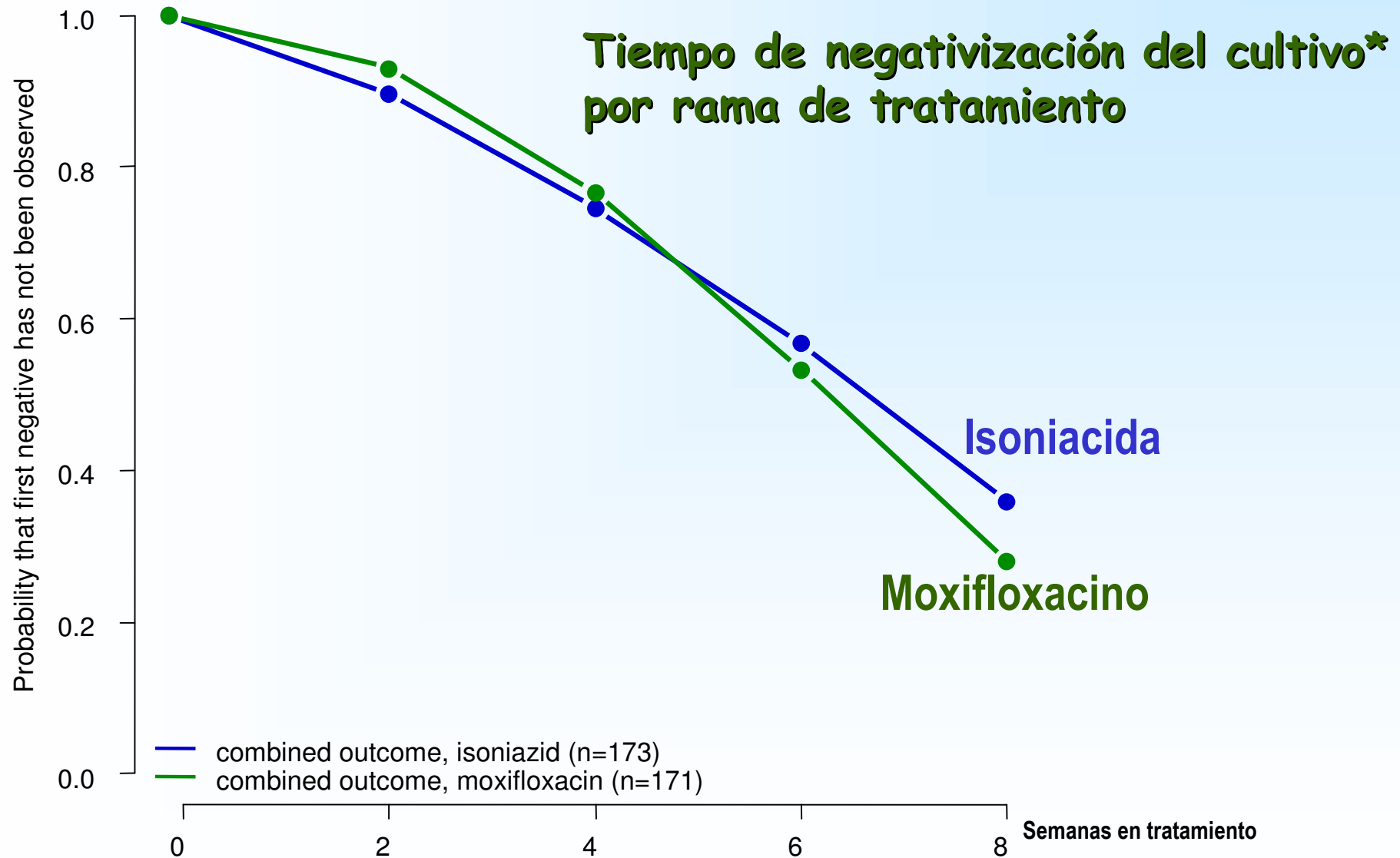
| | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| No-cavitados 70% (64/92) | Cavitados 54% (135/252) | P = 0.008 |
| No-África 73% (90/124) | África 50% (109/220) | P < 0.001 |

UITB/TBTC. Estudio 28. Análisis multivariado (n=344)

Cultivo de esputo negativo al final de la fase de inducción

| variable | OR (no <i>aj.</i>) (95% CI) | OR (<i>aj.</i>) (95% CI) | P <i>aj.</i> |
|--|------------------------------|----------------------------|--------------|
| África (África vs no África) | 0.37 (0.23, 0.60) | 0.37 (0.23, 0.60) | < 0.001 |
| Cavitación (Cavitado vs no Cavitado) | 0.60 (0.30, 0.84) | 0.54 (0.32, 0.91) | 0.02 |
| Tratamiento (Moxi vs INH) | 1.21 (0.79, 1.87) | 1.32 (0.84, 2.07) | 0.22 |

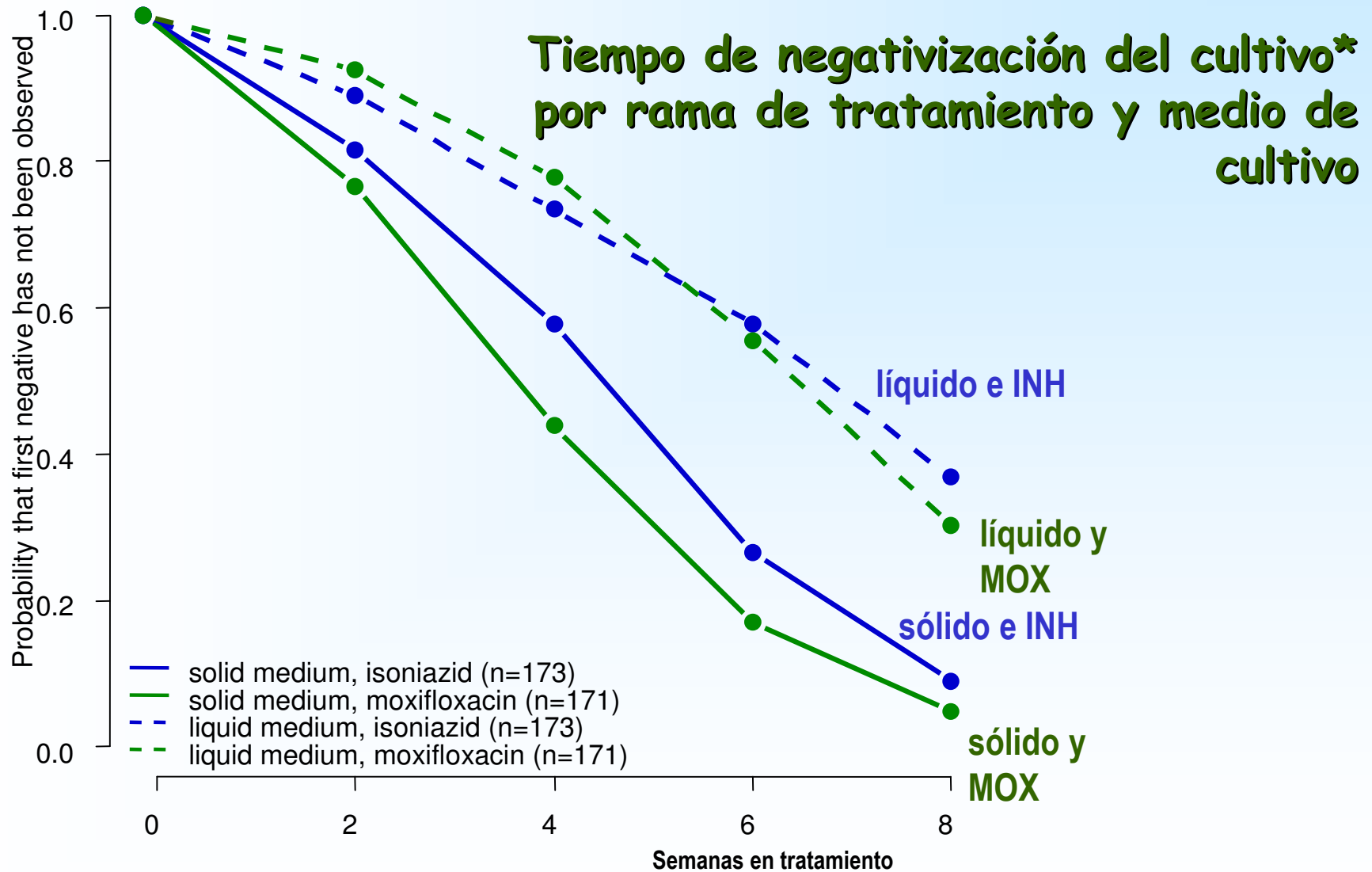
UITB/TBTC. Estudio 28



* Una muestra en las semanas 2, 4, 6. Dos muestras en la semana 8



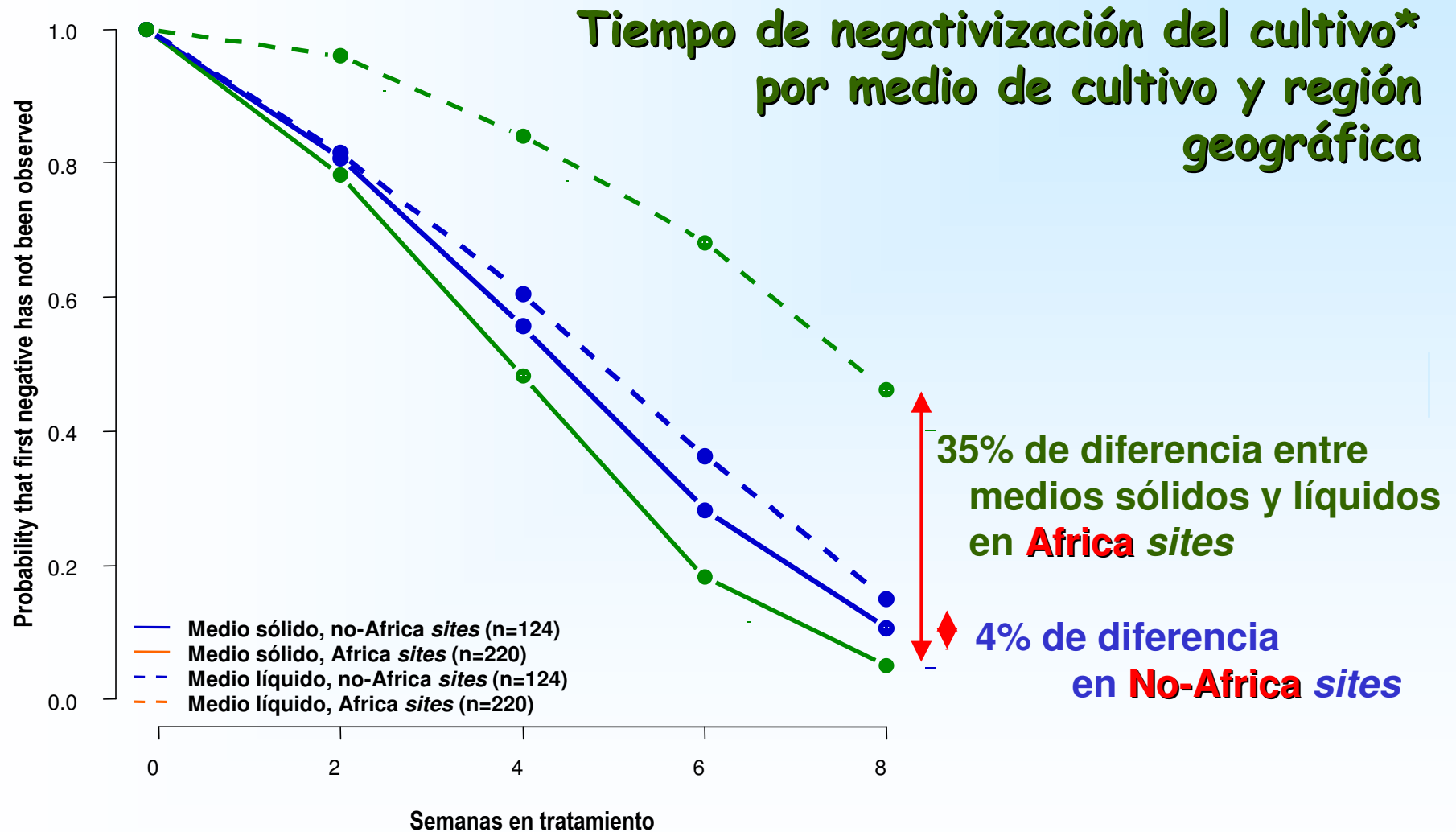
UITB/TBTC. Estudio 28



* Una muestra en las semanas 2, 4, 6. Dos muestras en la semana 8



UITB/TBTC. Estudio 28



* Una muestra en las semanas 2, 4, 6. Dos muestras en la semana 8



UITB/TBTC. Estudio 28. Análisis de la toxicidad

| | INH | MOX | p | RR (95% CI) |
|---------------------------------------|------------|-----------|-----|----------------------|
| Interrupción del tto.* | 13 (6.4%) | 19 (9.0%) | 0.3 | 1.4 (0.71 – 2.77) |
| AST \geq 3 ULN** | 7 (3.4%) | 8 (3.8%) | 0.8 | 1.1 (0.41 – 2.98) |
| Acontecimientos Adversos Serios (SAE) | 5 (2.5%) | 8 (3.8%) | 0.4 | 1.5 (0.51 – 4.63) |
| Exitus | 4 (2.0%) | 3 (1.4%) | 0.7 | 0.7 (0.16 – 3.18) |

* Por cualquier motivo; ** 3 veces por encima del valor normal



UITB/TBTC. Estudio 28. Exitus

Fase intensiva

| Acontecimiento | Región | tratamiento | VIH | dosis previas |
|--|---------------|-------------|------------|---------------|
| Embolismo pulmonar y Cetoacidosis diabética | África | Mox | NEG | 14 |
| Cavitación. Mala evolución | Africa | Mox | NEG | 30 |
| Extensión. TB miliar | Africa | Mox | NEG | 0 |

Fase de consolidación

| | | | | |
|--------------------------------|------------------|------------|------------|-----------|
| GEA y deshidratación | África | INH | POS | 40 |
| Cáncer de colon | No-África | INH | NEG | 2 |
| Cor pulmonale | África | INH | NEG | 44 |
| Meningitis criptocócica | África | INH | POS | 44 |



UITB/TBTC. Estudio 28. Conclusiones

- **A las 8 semanas de tratamiento, no hubieron diferencias en la conversión del esputo con el empleo de moxifloxacino vs a isoniacida (ambos administrados en pauta combinada con R + Z + E)**
- **La conversión del esputo a las 8 semanas de tratamiento fue menor en el subgrupo de pacientes africanos**
- **La toxicidad de ambas ramas fue similar**

UITB/TBTC. Estudio 28. Preguntas (¿?)

¿Problemas metodológicos?

¿Diferencias microbiológicas regionales?,

¿Diferencias genéticas?, o

¿Diferencias ambientales?



UITB/TBTC. Consideraciones frente a futuros estudios

¿Necesidad de homogeneizar los procedimientos para equiparar resultados?

¿Los modelos animales son reproducibles siempre en humanos?

¿Deberíamos admitir que el esputo sigue siendo positivo a las 8 semanas de tratamiento efectivo?



Estudio S29

¿moxifloxacino?



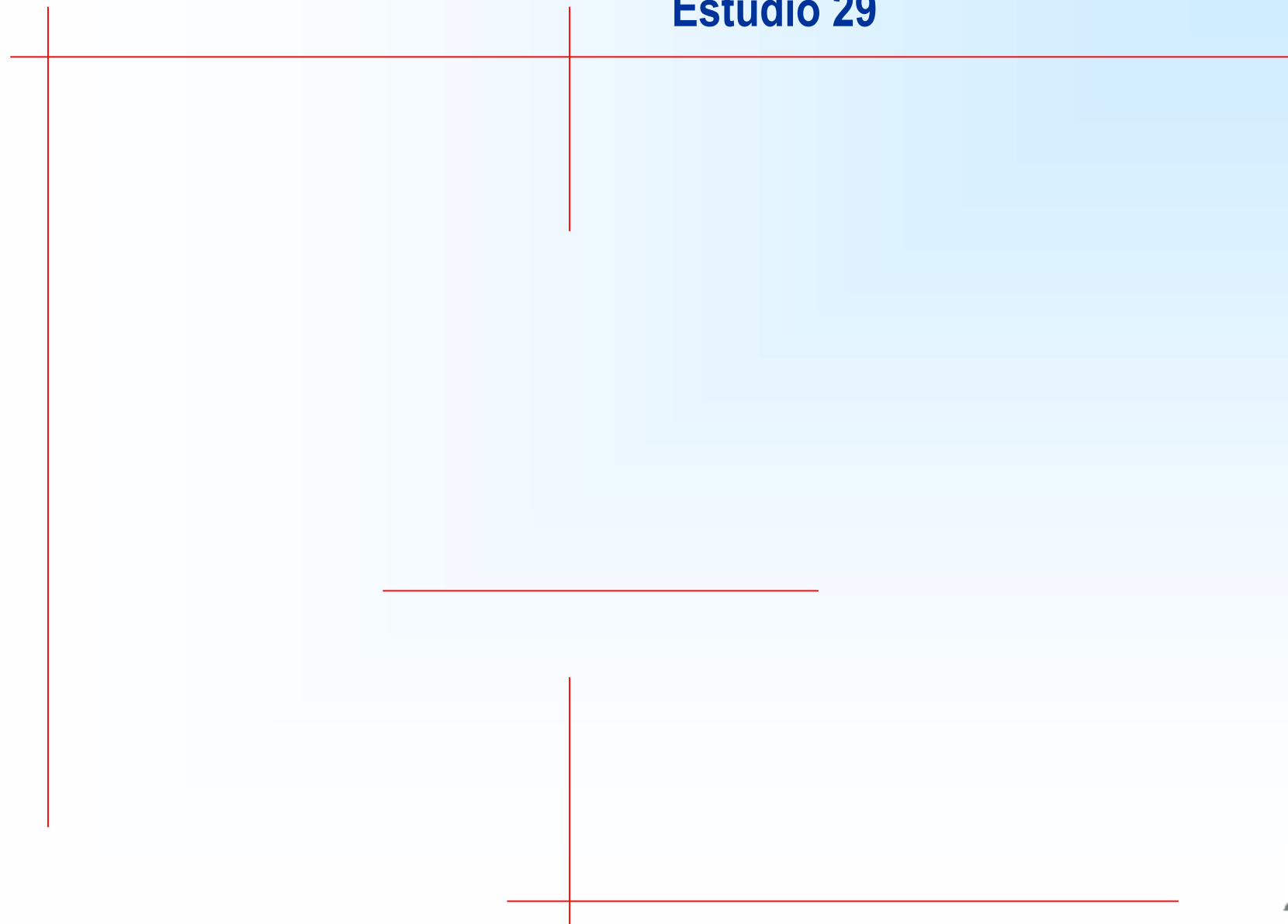
Estudio S29

¿rifapentina?



UITB/TBTC. Estudio 29

Estudio 29



UITB/TBTC. Estudio 29

Estudio 28

Fase II
Fase intensiva
Doble ciego

Estudio 29

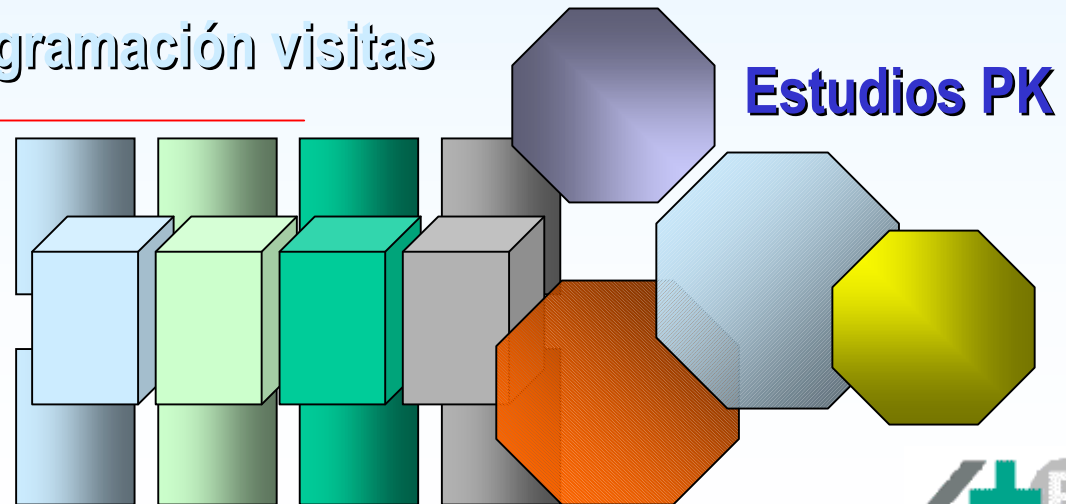
Fase II
Fase intensiva
Abierto

La mayor parte de los *endpoints* primarios y secundarios

Criterios de inclusión / exclusión

Manejo del paciente y programación visitas

2 ramas de tratamiento
Moxifloxacino
Dosis fijas



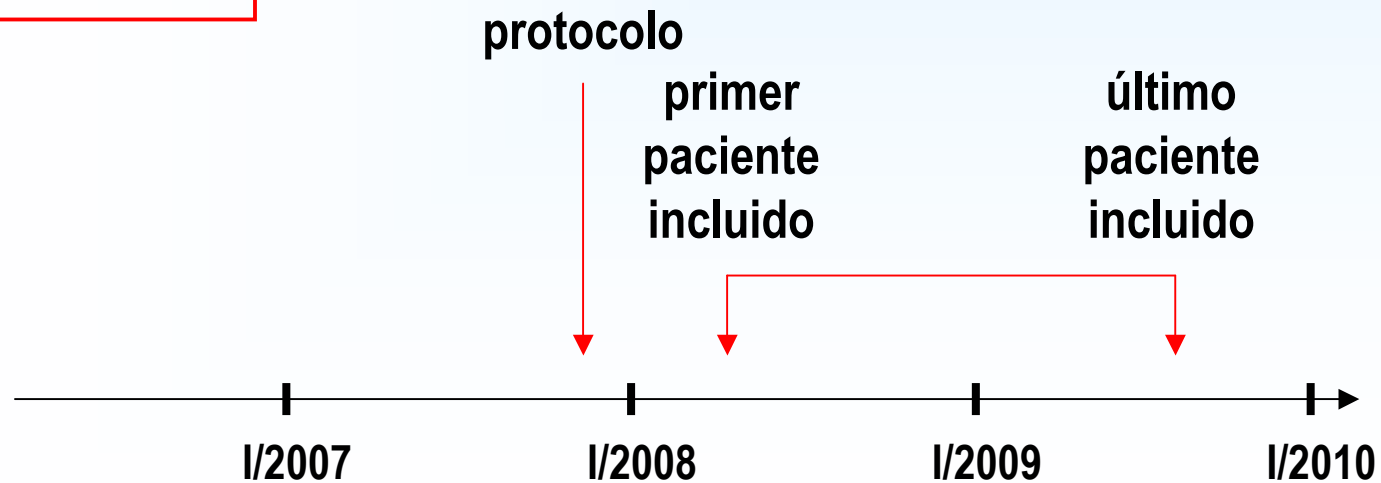
UITB/TBTC. Estudio 29

octubre 2007

560 pac. en el estudio

Periodo de inclusión: 15 meses

¿*timeline?*



UITB/TBTC

Estudio S30



UITB/TBTC

Estudio S30



Investigadores principales

Joan A Caylà- Agència de Salut Pública

José M Miró- Hospital Clínic

Investigadores principales en cada centro participante:

- Hospital Clínic: José A Martínez, Julià González
- Hospital Vall d'Hebron: Inma Ocaña, Rafael Vidal
- Hospital Sant Pau: M Antònia Sambeat
- Centre Drassanes: M Ángeles Jiménez, M Luiza de Souza, Celia Milà
- Hospital Mútua de Terrassa: Xavier Martínez Lacasa
- Hospital del Mar: José L. López Colomé

Coordinación y monitorización:

- Francesca Sánchez
- Antonio Moreno
- Jeanne Nelson

y

Neus Altet, Inma Badosa, Ana Botía, Joan Broquetas, Adela Cantos, Teresa Carbonell, Roser Clos, Pere Coll, Eva Cuchí, Lupe Curiel, M Sol Díaz, Carme Elías, Laura García, Pilar Gorrindo, María Jallas, Lourdes Jiménez, Elisa Lara, Carmen Ligeró, Pilar Lozano, José Maldonado, Marisa Manzanares, Nuria Martín, Eva Masdeu, Conchita Mata, Teresa Mejías, M José Molina, Laura Moreno, Ángeles Olivera, Àngels Orcau, Jesús Ospina, Nuria Perich, Montserrat Riera, Cristina Rius, Margarita Robao, Ana Rodríguez, Marta Sala, Esther Salmerón, Margarita Salvadó, M José Santomá, Milagros Sanz, Carmen Serrano, Pere Simón, Ana Vilella, Dolors Villalante, y.....