

Estudio TBTC 29: Rifapentina en la fase de inducción del tratamiento antituberculoso

M. E. Villarino edit Master subtitle style
Division de la Eliminación de la Tuberculosis
Centers for Disease Control and Prevention

24/01/12

Problema

- Las rifamicinas son el elemento esencial bactericida del tratamiento antituberculoso actual (IREZ)
- La rifampicina(RIF) puede no ser la mas potente de las rifamicinas
- La rifapentina (RPT) es un derivado de la RIF con potente actividad *in vitro* y en el modelo murino de TB
 - RPT MIC90 = 0.06 ug/ml (vs RIF 0.25 ug/ml)
 - RPT vida media 14-18 h (vs 2-4 h para RIF)

Problema

- El tratamiento actual de 6 meses es eficaz pero su efectividad es limitada por su larga duración (6 meses)
- Tratamientos de duración menor a 6 meses tendrían gran utilidad
- **En el modelo murino de TB, la substitución de RPT diaria por RIF corta por mitad la duración del tratamiento necesario para la cura (3 m vs 6 m)**
Rosenthal et al, PLoS Medicine 2007;4:e344
- En adultos sanos, dosis de RPT de 10 mg/kg administradas diariamente por una semana son toleradas Keung et al, Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:437

Objetivo del Estudio 29

is

Comparar la **eficacia** (utilizando una señal indicadora) y la **tolerancia** entre dos tratamientos de administración diaria (durante la fase intensiva -8 semanas iniciales) para el manejo de la tuberculosis

RIFAPENTINA 10 mg/kg

vs

RIFAMPICINA 10 mg/kg

BAAR y cultivo positivo:
isoniazida
+ PZA
(etambutol)

Si la señal indicadora sugiere que la actividad de RPT es >> que la actividad de RIF, esto permitiría diseñar un estudio Fase III de tratamiento ultra corto (3 meses) basado en RPT + I + Z

24/01/12

Objetivos del Estudio

- **Objetivo Primario**

- Comparar entre los dos tratamientos la proporción de pacientes con cultivo negativo al fin de la fase intensiva de tratamiento

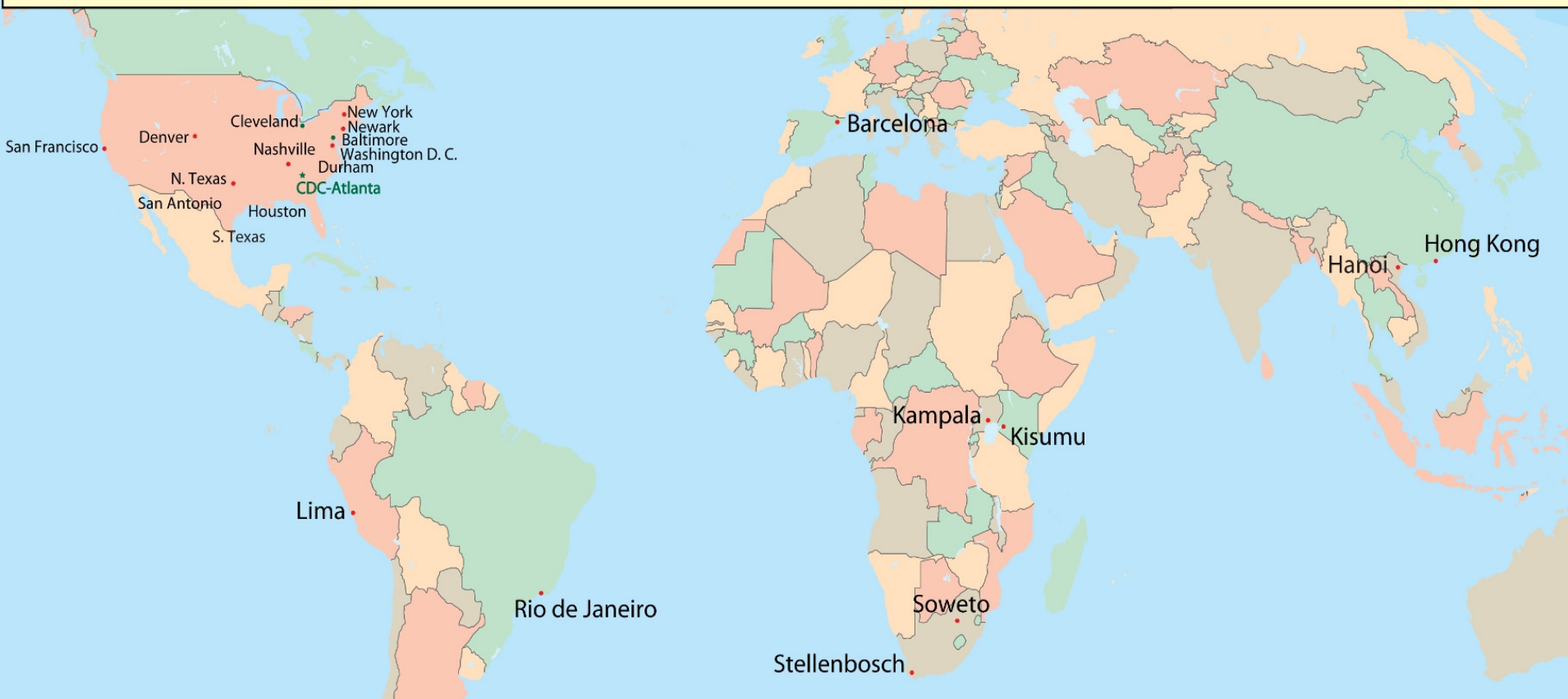
- **Objetivos Secundarios**

- Comparar toxicidad y tolerabilidad
- Comparar el tiempo necesario para la conversión del cultivo
- Determinar los parámetros farmacocinéticos

Centros de Estudio

U.S. Centers for Disease Control and Prevention

TB Trials Consortium 2010-2020



Sospecha de TB pulmonar y BAAR (+)



RIF 10 mg/kg
INH+PZA+EMB
5/7 por 8
semanas

Visitas c/2 semanas

Tto supervisado

RPT 10 mg/kg
INH+PZA+EMB
5/7 por 8
semanas

en ayunas

en ayunas

Fin de la fase intensiva (\approx sem. 8): conversión del cultivo

Régimen de continuación

Objetivos Medidos

- Eficacia (Objetivo Primario)
 - Resultado del cultivo en medio liquido MGIT al final del la fase intensiva de tratamiento
 - Resultado del cultivo en medio solido LJ al final del la fase intensiva de tratamiento
- Eficacia (Objetivo Secundario)
 - Tiempo necesario para estabilizar la conversión del cultivo
- Toxicidad y Tolerabilidad
 - Discontinuación prematura de la fase de terapia intensiva
 - Eventos adversos, por tipo y severidad

Criterios de Inclusión/Exclusión

- **Inclusión (resumen)**

- Edad \geq 18 años
- Sospecha de TB pulmonar BAAR (+)
- \leq 5 días de tto. Antituberculoso en los últimos 6 meses
- Prueba de VIH
- Karnofsky \geq 60
- ALT \leq 3x SLN

- **Exclusión (resumen)**

24/01/12

- Embarazo o lactancia

Tamaño de Muestra

- Evaluación de superioridad
- Hipótesis: la substitución de la RPT por la RIF incrementara la negativización del cultivo en 15% -- de 50% a 65% en medio liquido MGIT
- Power 80%, alfa = 0.05
- 183 pacientes/rama
- Incremento de 25% para compensar las perdidas por falta de elegibilidad (p.ej. cultivo neg basal, drogo resistencia basal)

Cohortes de Análisis

Tolerancia y Toxicidad:

- Pacientes que tomaron ≥ 1 dosis de medicamentos

Eficacia:

• “Modified Intention to Treat” (MITT)

- Pacientes que tomaron ≥ 1 dosis de medicamentos
- Cultivo diagnóstico positivo para complejo *M. tuberculosis* sin resistencia a medicamentos antituberculosos

• “Protocol correct” (PC) (*estimado máx. de eficacia*)

- Pacientes que tomaron ≥ 1 dosis de medicamentos
- Cultivo diagnóstico positivo para complejo *M. tuberculosis* sin resistencia a medicamentos antituberculosos

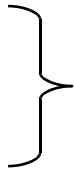
24/01/12 Tomaron 40-44 dosis en un período de 56-70 días

Registro y Distribución de Pacientes

Estudio TBTC 29

55

Does not meet
eligibility criteria (738)
Declined to participate (115)
Other or unknown reasons (165)



Screened
N=1549

Drug resistant (31)
Missing DST result (5)
No baseline cx MTB pos (14)
Potential toxicity (10)
Missing/noneval wk 8 cx (5)
Lost to follow-up (1)
Other (6)



Enrolled, Randomized
N=531

Drug resistant (22)
Missing DST result (7)
No baseline cx MTB pos (13)
Potential toxicity (13)
Missing/noneval wk 8 cx (7)
Lost to follow-up (2)
Other (6)



24/01/12

Distribución de Características Basales

(Grupo "Protocol Correct")

Característica	Rif N=179	Rpt N=202
Edad (mediana, IQR)	34 (26, 47)	32 (26, 46)
BMI (mediana, IQR)	20 (18, 22)	20 (18, 23)
% femenino	37	30
% Africanos	52	55
% VIH-positivos	13	9
% con cavitación en Rayos X	69	68
% con BAAR +++ o ++++	60	64
# días con tto previo (mediana, IQR)	2 (0, 4)	2 (0, 4)

24/01/12

Eficacia Bactericida

% de pacientes del grupo PC con cultivo negativo al final de la fase
intensiva

Medio de cultivo	Rif	Rpt	p	Diferencia (95% IC)
LIQUIDO	110/169 65.1%	133/196 67.9%	0.65	2.8 (-6.9, 12.4)
SOLIDO	145/174 83.3%	171/198 86.4%	0.50	3.1 (-4.3, 10.5)

Eficacia Bactericida

% de pacientes del grupo MITT con cultivo negativo al final de
la fase intensiva

Medio de cultivo	Rif	Rpt	p	Diferencia (95% IC)
LIQUIDO	122/195 62.6%	152/228 66.7%	0.44	4.1 (-5.0, 13.2)
SOLIDO	167/211 79.2%	193/233 82.8%	0.38	3.7 (-3.6, 11.0)

24/01/12

Eficacia Bactericida: análisis post-hoc

% de pacientes del grupo PC con cultivo negativo al final de la fase intensiva

	Rifampicina	Rifapentina	p	Diferencia (95% CI)
LIQUIDO				
Sin cavidad	39/56 (69.6)	48/64 (75.0)	0.65	5.4 (-10.4, 21.1)
Cavitario	71/113 (62.8)	85/132 (64.4)	0.90	1.6 (-10.3, 13.5)
SOLIDO				
Sin cavidad	48/56 (85.7)	56/61 (91.8)	0.45	6.1 (-5.7, 18.4)
Cavitario	97/118 (82.2)	115/137 (83.9)	0.84	1.7 (-7.4, 11.2)

24/01/12

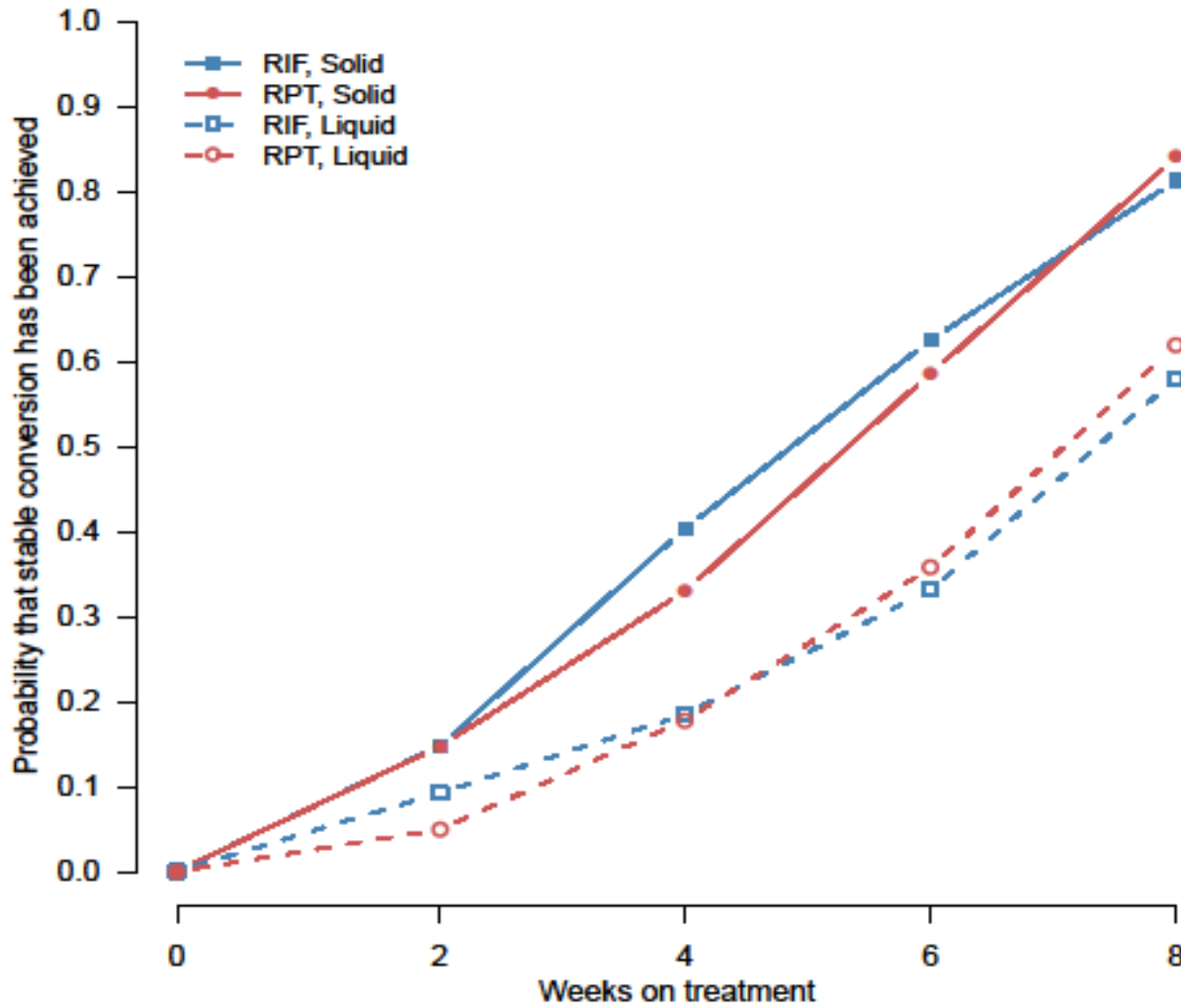
Modelo de Regresión Logística para Negativización del Cultivo al Final de la Fase Intensiva para el Grupo PC en Medio Líquido

Característica	OR	95% IC	P
Rifapentina vs Rifampicina	1.34	0.82, 2.19	0.25
Africa	0.53	0.28, 0.99	0.04
Num. de dosis previas al inicio			0.19
Sexo Femenino	2.91	1.64, 5.16	<0.01
BAAR altamente positivo (3, 4)	0.35	0.20, 0.62	<0.01
Fiebre	0.65	0.36, 1.17	0.15
Tos productiva	0.89	0.35, 2.22	0.79
Cavitación (Rayos X pre-tto)	0.72	0.41, 1.26	0.24
Extensión de daño (Rayos X pre-tto)			0.38
Medio Sólido: Rifapentina vs Rifampicina	1.53	0.81, 2.89	0.19

Time to stable conversion

Tier
C1

1 del
ivo



24/01/1.

Toxicidad y Tolerabilidad

	Rifampicina N=254 %	Rifapentina N=275 %	p
Descontinuación del tto	15.7	14.5	0.79
Por toxicidad	1.2	1.5	1.00
Por hepatitis	0.8	1.5	0.69
Eventos Adversos	18.1	22.6	0.24
Relacionados al tto	5.9	8.0	0.40
Eventos Adversos Serios	3.9	6.9	0.18
Relacionados al tto	0.4	1.1	0.62
Hepatitis*	2.8	4.0	0.48
Trombocitopenia < 75,000/mm ³	0	0	1.0
Anemia (hbg < 8 g/dL)	1.6	0.4	0.20
Neutropenia < 1000/mm ³	2.4	1.5	0.53
Muertes	0	1.1	0.28

^{24/01/12}
*Transaminases and/or bili >5x ULN, or >3x ULN with symptoms

Estudio 29: Parámetros Farmacocinéticos de la Rifapentina

(Cortesía de Dr. M. Weiner)
n=43 pacientes con muestreo intensivo

Parámetro	Mediana
AUC ₀₋₂₄ , $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$	218
Concentración máxima (C _{max}), $\mu\text{g}/\text{mL}$	12.6
Vida media, h	18.5
Aclaramiento oral (Cl/F), L/h	1.4
Volumen de distribución (V _z /F), L	42.6

Comparación de Parámetros Farmacocinéticos de la Rifapentina

Studio	Pop	Dosis	Frec	Comida	Muestreo	AUC 0-24	Cmax	T1/2
S29PK	TB	10 mg/kg	Daily 5/7	(N)	SS	218	12.6	18.5
S29B1	<i>Healthy</i>	10 mg/kg	Daily 7/7	Y	SS	330	21.7	13.7
Keung2	<i>Healthy</i>	600 mg	D1, 4-10	Y	SS	367	24.3	
Sirgel3	TB	600 mg	D1	Y	<i>Single dose</i>	397*	13.1	
Weiner4	TB	600 mg	Weekly	N	<i>Single dose</i>	296*	12.2	14.4
Rosenthal5	MICE	10 mg/kg	D1	(Y)	<i>Single dose</i>	417**	12	

*AUC 0-inf

¹ Dooley et al, unpublished

⁴ AJRCCM 2004;169:1191

² IJTLD 1999;3:437

⁵ PLoS Medicine 2007;4:e344

³ AJRCCM 2005;172:128

**24/01/12
AUC 0-48

Discusión

- **Porque no fue mayor la eficacia de la rama RPT comparada con la rama RIF? (posibles explicaciones)**
 - **Parámetros farmacocinéticos**
 - Niveles sanguíneos y en tejidos (exposición) subóptimos (dosis demasiado baja, dieta rica en grasa)?
 - **Parámetros farmacodinámicos**
 - Diferencias de la actividad antituberculosa de la RPT entre la TB del humano y el modelo murino de TB?
 - Penetración en cavidades pulmonares (fijación a proteínas)
 - Patógenos intracelulares (modelo murino) vs extracelulares (TB del humano)
 - **“Señal” de “Eficacia” (negativización del cultivo post 8 sem)**
 - Bajo poder de discriminación?
- 24/01/12
- Análisis del TTD en cultivos MGIT está pendiente
 - Baja correlación con “actividad bactericida”?

Conclusiones

- La actividad del régimen a base de rifapentina no es superior a el régimen a base de rifampicina, utilizando como medida la negativización del cultivo del esputo al final de la fase intensiva del tratamiento
- Un régimen que contiene 10 mg/kg de RPT administrado 5 días/semana en ayunas por 8 semanas, fue bien tolerado y no se observó toxicidad excesiva
- Se necesitan mas estudios para definir el rol y la dosis óptima de la rifapentina en el tto antituberculoso

Planes Futuros

- Inicio en Noviembre del 2011
- Estudio 29X: Aleatorio, doble-ciego, de incrementación controlada de dosis de Rifapentina en pacientes con TB pulmonar (dosis máxima de RPT 20 mg/kg/d)

Reconocimientos

- Equipo de Estudio
- N. Schluger, J. Stout (co-chairs)
 - L. Bozeman, S. Goldberg, J. Johnson, G. Muzanye, M. Narita, P. Nahid, S. Ray, C. Heilig, B. Haile, A. Vernon, M. Weiner
- Investigadores del TBTC
- Coordinadores de los Centros de Estudio
- Personal del TBTC
- **Pacientes voluntarios**
- sanofi-aventis (donación of rifapentina & rifampicina)

Gracias