

Estudio 33: i-Adhere

**XV Taller Internacional de Tuberculosis.
Barcelona: 28-29 Noviembre 2011.**

Joan Pau Millet
· Servei d'Epidemiologia. ASPB
· Unidad de investigación en Tuberculosis/Tuberculosis Trials Consortium (UiTB/TBTC)

*Evaluación de la adherencia
al tratamiento de la ITL con una
dosis semanal (12 dosis)
de rifapentina e isoniacida
autoadministrada (SAT) frente a la
administrada en TDO*

Guión

- Antecedentes

-Objetivos:

- Principal
- Secundarios

-Métodos

- Diseño
- *Endpoints* e hipótesis
- Criterios inclusión/exclusión
- Tamaño muestral
- Medida de adherencia
 - Rama TDO
 - Rama Auto administrado
- Calendario de visitas

-*Timeline* Estudio 33:

- De dónde venimos?
- A dónde vamos?

Antecedentes

Resultados Estudio 26:

- Eficacia, seguridad y tolerabilidad de 3INH/RPT una vez a la semana en TDO es comparable a 9H.
- Mayores tasas de cumplimentación de 3INH/RPT vs 9H: 81% vs. 69%; $p < 0,001$.

Antecedentes

Evidencias Adherencia:

- Los PPCTB no realizan TDO para el tto de ITBL: self-administered treatment (SAT).
- La adherencia a 9INH en SAT en condiciones de Programa PCTB es menor al 50%.
- La adherencia a SAT 3INH/RPT se desconoce:
 - . Se asume que será inferior al TDO
 - . Se requieren estrategias que maximicen la adherencia de esta pauta.

Antecedentes

Evidencias Costes:

- Los costes derivados de administrar 3INH/RPT en TDO para ITL son prohibitivos.
- Tratar la ITL permite ahorrar dinero al evitar la aparición de casos de TB (más caros de diagnosticar y tratar).

Antecedentes

Estrategias:

- Uso cada vez más extendido de las nuevas tecnologías en salud e investigación.
 - . El uso de SMS han demostrado ser efectivos para mejorar la adherencia en vacunaciones, tratamientos de VIH y Asma.
 - . Se desconoce el acceso al móvil en pacientes con ITL y su impacto sobre la adherencia.

Justificación:

- Necesidad de nuevo estudio que permita implementar los resultados del S26 en condiciones de PPCTB a nivel mundial (Sin TDO).

Objetivo

Objetivo principal:

Evaluar la adherencia de un régimen de 3 meses (12-dosis) de rifapentina e isoniacida semanal (3RPT/INH) dada en TDO comparada con la misma pauta pero autoadministrada (SAT).

Objetivo

Objetivos secundarios:

Evaluar el uso de SMS como medida recuerdo con el fin de maximizar la adherencia en la rama SAT.

Aportar información adicional sobre seguridad y tolerabilidad de 3RPT/INH.

Determinar la frecuencia, el momento y las causas de la discontinuación del tratamiento.

Estimar el coste-efectividad de cada rama a partir de los gastos relacionados en cada una.

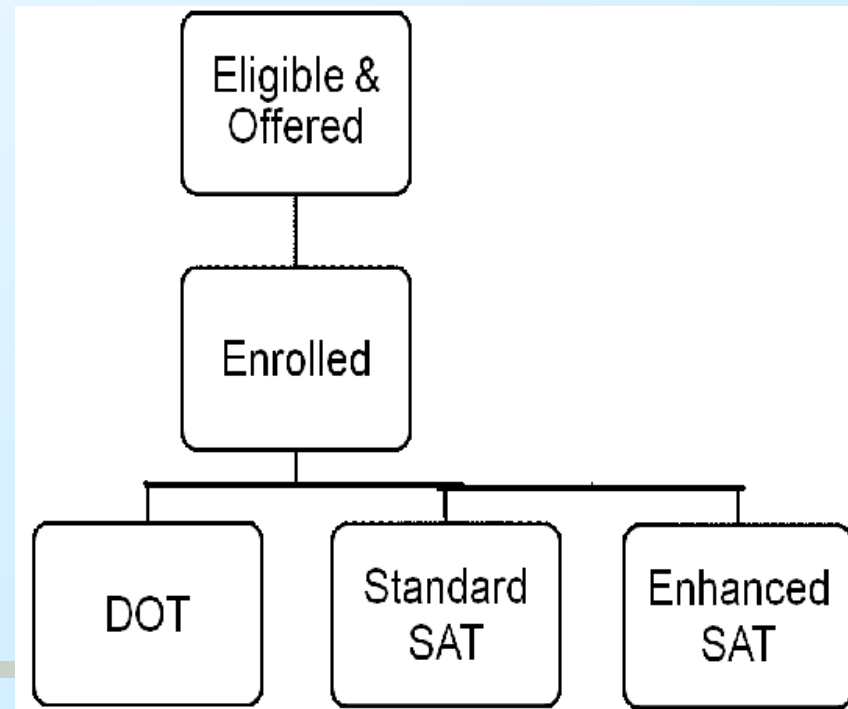
Métodos

Diseño:

Ensayo clínico controlado y aleatorizado, abierto, multicentrico, de fase IV.

Aleatorización de los pacientes a una de las tres ramas:

Dosis: RPT 900 mg +
INH 900mg
1 vez/semana x 12 doses



Métodos

Hipotesis:

No inferioridad en la adherencia al tto entre las ramas SAT y la rama control por en TDO.

Primary endpoint:

Tratamiento completado: aquel en que se han tomado un mínimo de 11 de 12 dosis una vez por semana en un total de 16 semanas.

Secondary endpoint:

Discontinuación debido a un efecto adverso o muerte (safety and tolerability)

Discontinuación por cualquier motivo.

Criterios de Inclusión:

- . Peso \geq 45 Kg
- . Hombres y mujeres no embarazadas \geq 18a.
- . ITL documentado por PPD/IGRAs sin TB activa.
- . Indicación clínica de tratamiento LTBI.
- . Firma de consentimiento

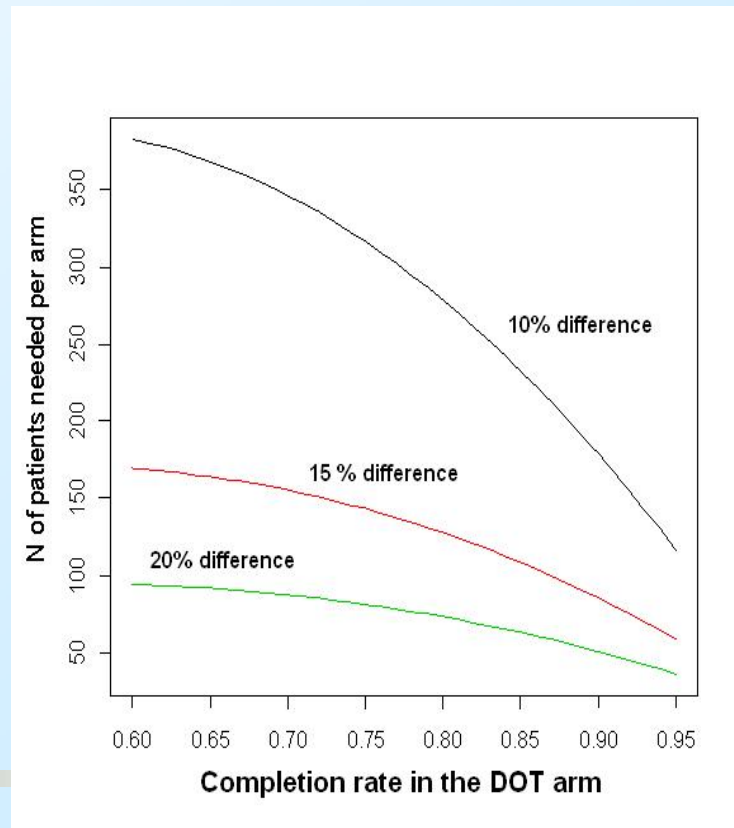
Criterios de Exclusión:

- . Sospecha/confirmación de TB
- . Caso índice con TB resistente a INH o RIF
- . Sensibilidad/intol/alergia a INH o RIF.
- . H° toma $>$ 1 semana de tratamiento ITL
- . ALT $>$ 5x ULN
- . HIV+: CD4 $<$ 350 o inicio ARV en los 120 días posteriores a la inclusión.

Tamaño muestral:

333 pacientes/rama (999 total). Cálculos asumiendo:

- **80% completado en DOT (Estudio 26)**
- **Poder para detectar una diferencia entre ramas del 15%. Basado en estudios de coste-efectividad*.**
- **65% SAT**



* Holland DP et al. Potential economic viability of two proposed rifapentine-based regimens for treatment of latent tuberculosis infection. PLoS ONE. 2011;6(7):e22276

Medida de adherencia

Rama TDO:

Los participantes recibirán todas las dosis en TDO

La adherencia se evaluará a partir de los registros de administración de TDO

La primera dosis se dará en el centro y el resto según el caso, en el mismo centro o en el domicilio.

Medida de adherencia

Rama SAT:

Pacientes aleatorizados a la rama de SAT Reminders recibirán un recordatorio semanal por SMS.

SMS semanal: "Remember, ¡Adhere today" enviado el mismo día de la semana a la misma hora.

The screenshot shows the Patient Reminders website. The navigation bar includes: HOME, PATIENT RETENTION & COMPLIANCE, PATIENT MARKETING, PARTNERS, TRAINING & EDUCATION, NEWS, CONTACT US. The main content area features the logo "PATIENT REMINDERS" with the tagline "HELPING PATIENTS COMPLY & PARTICIPATE". Below the logo are several sticky notes: one says "helping patients comply and participate", another shows a cartoon doctor holding a phone, a third says "1 new message read CCC CCC", and a fourth says "play tour". On the right side, there is a section titled "THE COSTS OF POOR COMPLIANCE:" with the following data:

THE COSTS OF POOR COMPLIANCE:	
Industry averages:	
Each lost patient (US\$):	\$2,000 to \$19,000
The % of patients lost:	30%
Non-compliance (US\$):	\$450
The % of non-compliance:	45%

Below the table is a blue button that says "Let us save you a small fortune" and another blue button that says "Cost of Compliance" with the subtext "Discover your study costs".

Medida de adherencia

Rama SAT:

La adherencia de la Rama SAT: medidas indirectas.
se medirá usando una combinación de:

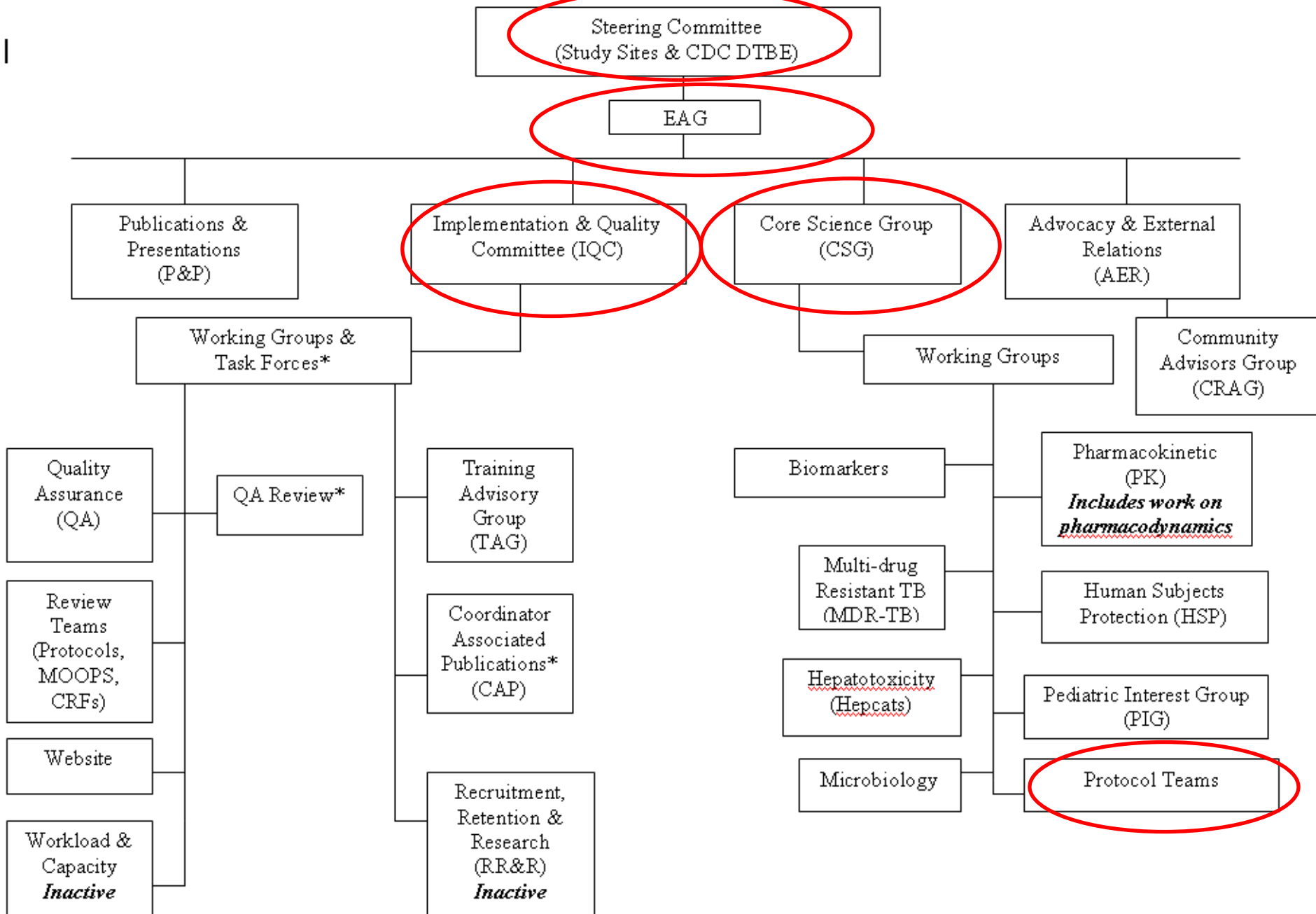
- Recuento de comprimidos: sobreestima adherencia
- Registros auto cumplimentado del paciente: *idem*
- Medication event monitoring system (MEMS): gold standard en la literatura sobre adherencia.



Calendario de visitas

- 1. Basal: Inclusión y aleatorización.**
- 2. Visitas de seguimiento: semanas 4, 8, 12:**
 - Evaluación de adherencia, toxicidad y síntomas.**
- 3. Evaluación a las 16 semanas: tratamiento completado y EA tardíos.**
- 4. Pacientes que necesiten > 12 semanas para completar el tto: visita telefónica (o en persona) 4 semanas después de la última dosis.**
- 5. Fin de estudio: después del final de seguimiento del último paciente para evaluar evolución a TB y R.**

TB Trials Consortium (TBTC) Organizational Structure



Timeline: De dónde venimos?/A dónde vamos?

Enero 2011: idea presentada y aprobada en Atlanta por el EAG (Grupo Ejecutivo) de los TBTC.

Abril 2011: creación del equipo de protocolo: i-Adhere.

Mayo 2011: Reunión en Denver (TBTC Meeting)

Abril-Diciembre 2011: 9 meses de conferencias telefónicas semanales.

Octubre 2011: Reunión en Atlanta

Octubre-Noviembre 2011: envío al CSG y IQC.

Noviembre 2011: Respondidos y adaptados los cambios menores

Noviembre-Diciembre: evaluación y voto por el EAG y el Steering Committee (comité directivo) de los TBTC.

Diciembre 2011: entrega del protocolo al IRB (CEIC) de los CDC, completar MOOP y CRF's.

Enero-febrero 2011: adaptación y envío a CEIC de los Sites

Abril-Mayo 2011: inicio Estudio 33.



Agradecimientos

iAdhere Protocol Team

Alicia Wright

Joan A. Caylà

Nong Shang

José M. Miró

Bert Arevalo

Juan P. Millet

Andrey Borisov

Lucia del Baño

Elsa Villarino

David Holland

Marilyn Moroni

Neil Martinson

Personal del Site 31

Especialmente Dr. Antonio Moreno, Dra Angels Orcau, Laia Fina y Laia Ruíz

TBTC/CDC

Especialmente Dr. Kenneth Castro y Elsa Villarino

Estudio 33: i-Adhere

**XV Taller Internacional de Tuberculosis.
Barcelona: 28-29 Noviembre 2011.**

Joan Pau Millet
· Servei d'Epidemiologia. ASPB
· Unidad de investigación en Tuberculosis/Tuberculosis Trials Consortium (UiTB/TBTC)

Sample Size

Assumptions:

Completion with DOT will be 80% (S26)

Completion with SAT can be up to 15% less than DOT and remain cost effective (Holland et al)

Average SMS access across sites of 70% (best guess)

Important difference between SMS and no SMS of 7.5% (seemed reasonable)

Clustering of up to 30% of patients (S26)

Primary Endpoint

Completion of at least 11 doses within 16 weeks
of starting therapy

Doses must be at least 72 hours apart

4 doses can't be taken in < 18 days

DOT

administration records

SAT

MEMS, pill count and self-report

DOT

All doses will be administered by study personnel or designated HCW

Adherence will be assessed by drug administration records

The initial dose will be given in the clinic with the option to give the remaining doses in the clinic or in the field based on local clinical practice

SAT

Participants may receive DOT doses

at the initial, 1 month and 2 month clinic visits

During a re-challenge in the clinic

No DOT doses can be given in the field

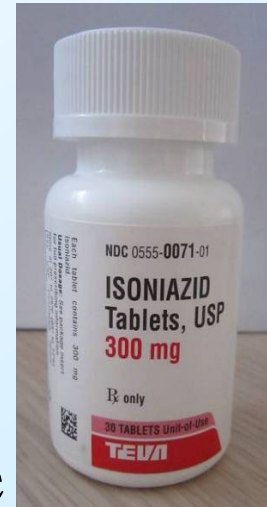
Real-time adherence will be based on the pill counts and self-report

Patients who return without their MEMS will not be dispensed additional medications until the MEMS is obtained or determined to be lost/broken

Study Drugs (3)



8 pills /
blister



30 pills / bottle

Each Dose = 6 RPT (150mg) and 3 INH (300mg)

- Pro – pill count data will be more robust
- Con – risk of overdosing
- Challenge – INH no longer available in a bottle that fits the MEMS

Study Drugs ⁽¹⁾

Sanofi-aventis will supply both RPT and INH in the form of medication boxes

Each box is intended to be used for 1 month = 4 once weekly doses

Medication boxes will contain

- 1 bottle of INH (30 tablets)
- 4 RPT blister packs (8 RPT per pack)

Study Drugs (2)

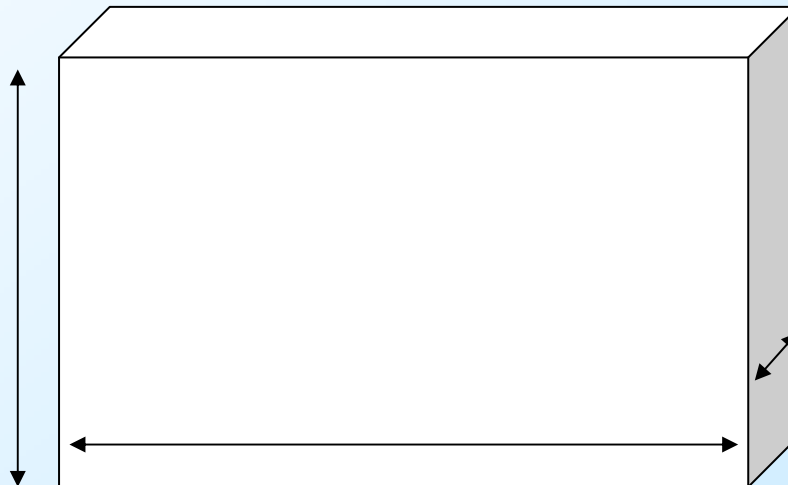


x 4



x 1

110 mm



55 mm

Primary Endpoint

Completion of at least 11 doses within 16 weeks
of starting therapy

Doses must be at least 72 hours apart

4 doses can't be taken in < 18 days

DOT

administration records

SAT

MEMS, pill count and self-report

Cost Analysis

Many models estimating the cost of LTBI

Focus on collecting data where estimates don't exist in the literature

Patient costs associated with treatment

Costs of AEs –hepatotoxicity,
hypersensitivity, others

iAdhere – Sample Size (3)

Options:

1. Enroll only patients with SMS access

Won't answer the question about DOT vs standard
SAT

Less programmatically relevant

2. Eliminate the SMS arm

Miss the opportunity to learn important information
about the role of SMS in LTBI treatment

iAdhere – Sample Size (1)

Assumptions:

Completion with DOT will be 80% (S26)

Completion with SAT can be up to 15% less than DOT and remain cost effective (Holland et al)

Average SMS access across sites of 70% (best guess)

Important difference between SMS and no SMS of 7.5% (seemed reasonable)

Clustering of up to 30% of patients (S26)