

XIV Taller Internacional sobre Tuberculosis

Mesa: Ensayos clínicos en Tuberculosis

ENSAYOS CLINICOS EN TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS: ESTUDIO 29 DE LOS TBTC

Col.legi Oficial de Metges de Barcelona
22 y 23 de Noviembre de 2010

Dr. Joan Pau Millet
Servei d'Epidemiologia.
Agencia de Salut Publica de Barcelona

Guión

1.- Introducción

- Incidencia y evolución de la TB/mortalidad
- Nuevos retos para una vieja enfermedad

2.- Evolución de los tratamientos de la TB

3.- Ventajas/Desventajas del tratamiento actual

4.- Porque Ensayos Clínicos? Porqué en tuberculosis?

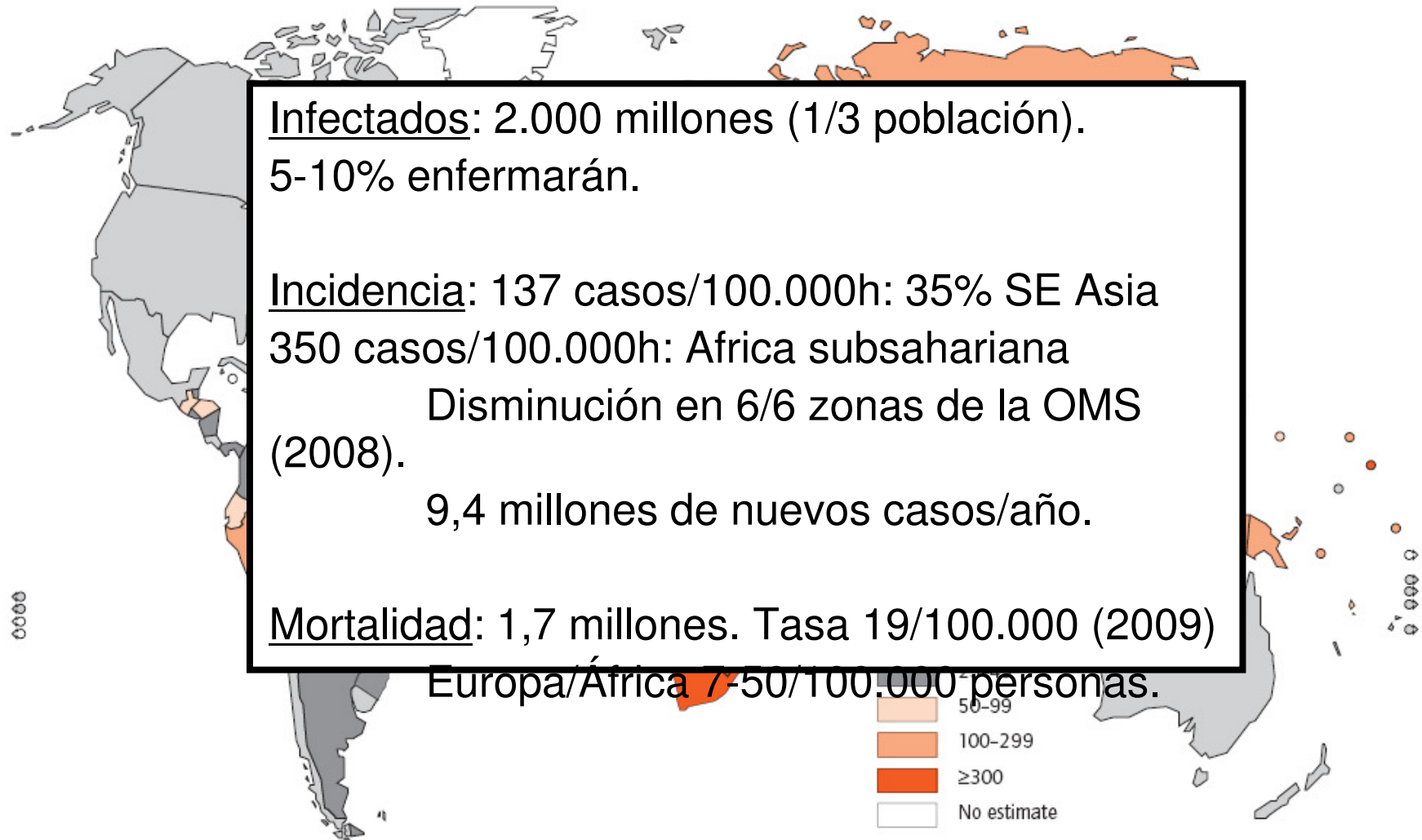
5.- Entidades y fármacos a estudio: ejemplos

6.- Estudio 29 de los TBTC.

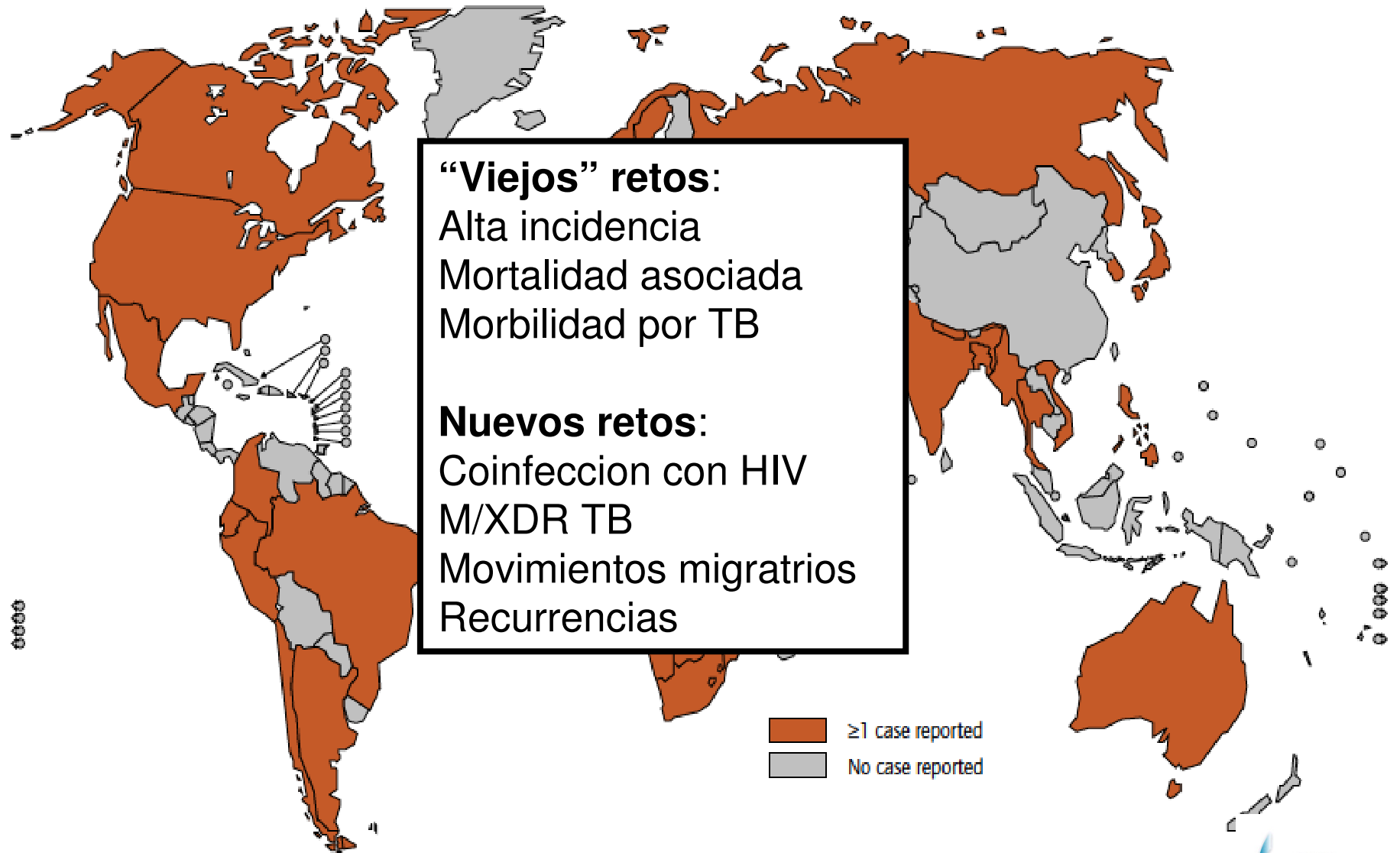
Incidencia estimada por país

■ FIGURE 1

Estimated TB incidence rates, 2008

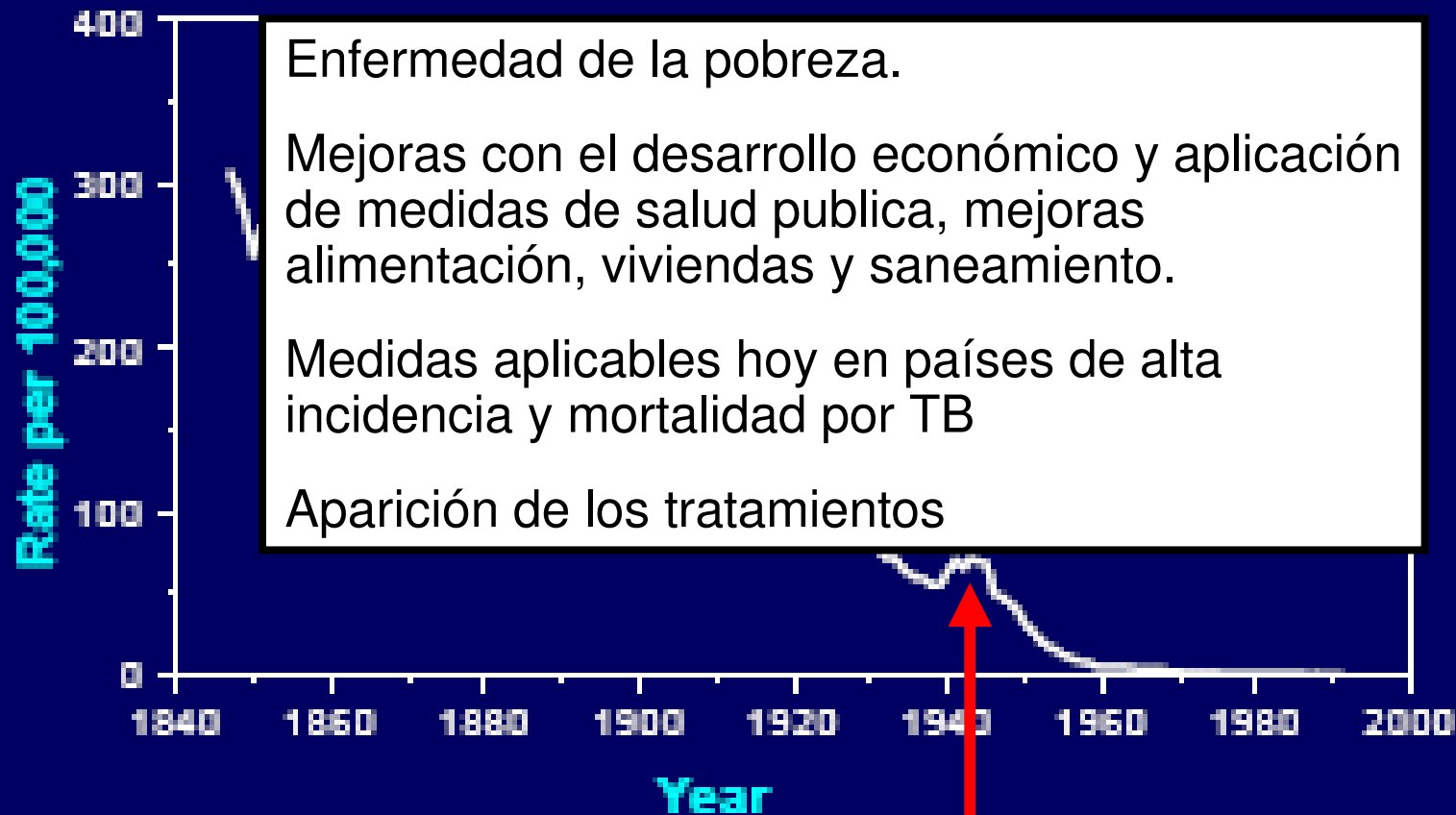


Países que han reportado casos de TB-XDR



Evolución de la mortalidad por TB y sus determinantes

Respiratory TB mortality in males in England and Wales

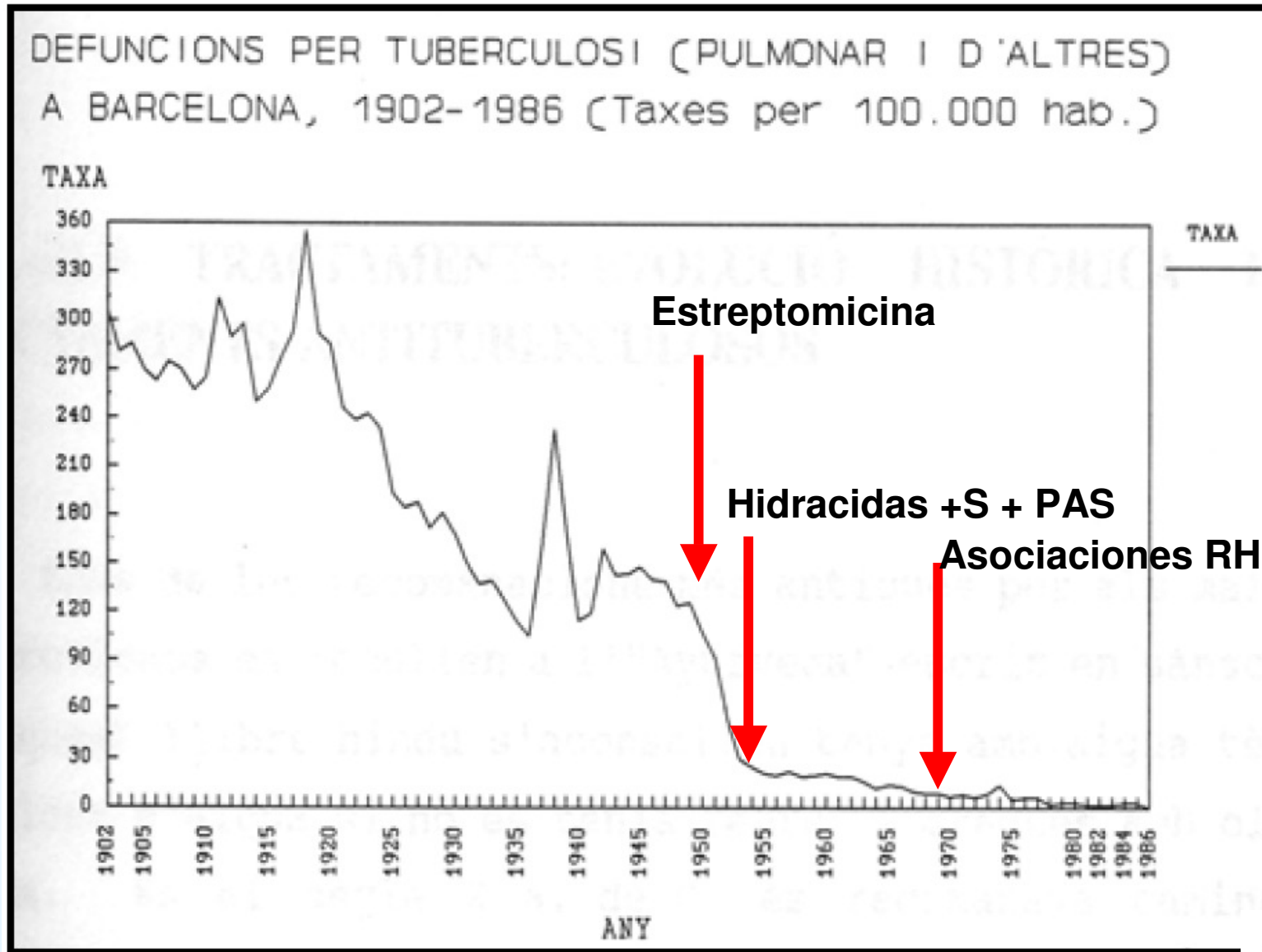


Note: data age-standardized to the 1991 population

Estreptomicina

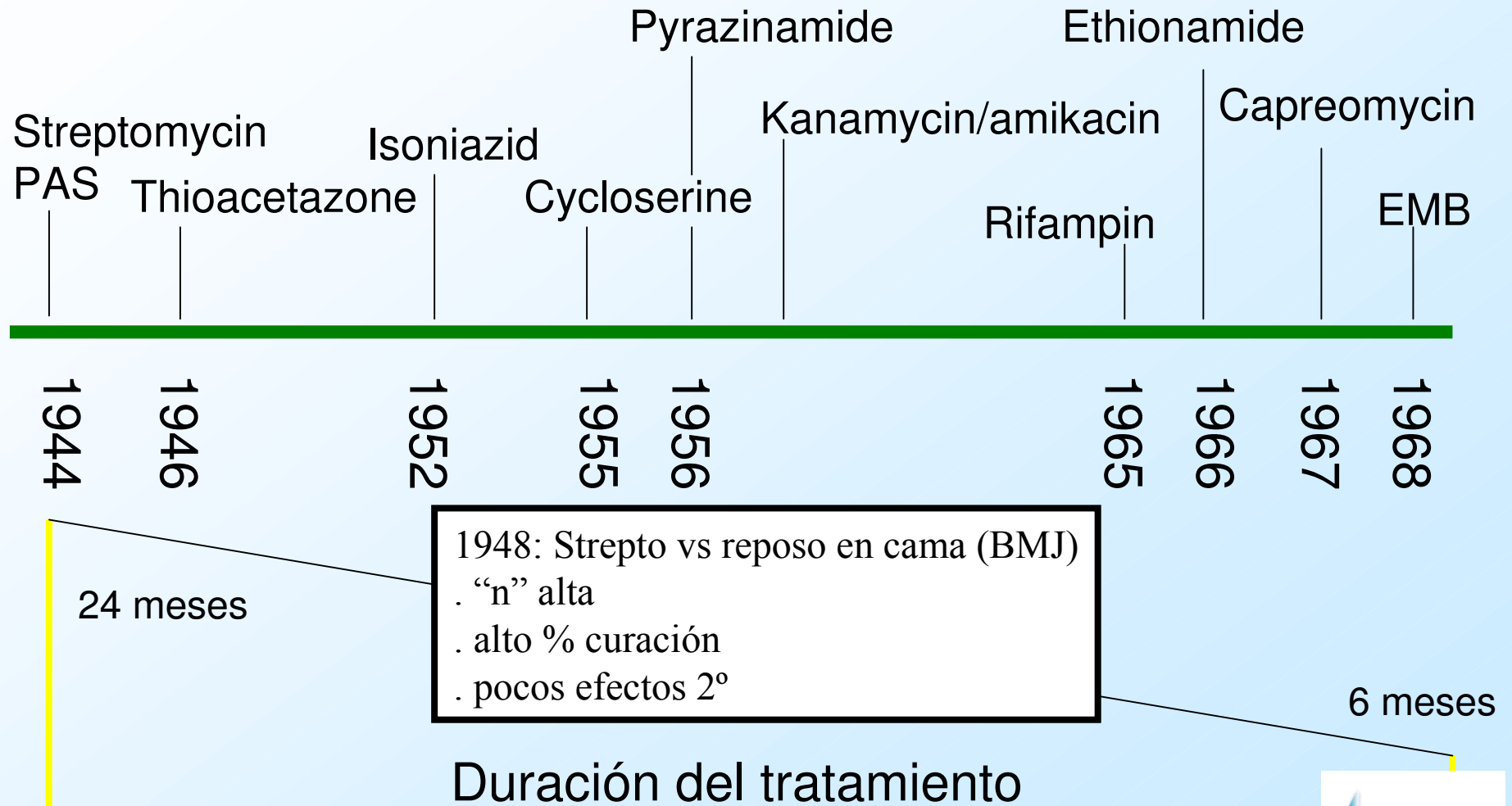


Evolución de la mortalidad en Barcelona



Gentileza y modificado de Dr. Joan A.Caylà

Evolución de los tratamientos y asociaciones e impacto en la duración



Evolución de los tratamientos para la Tuberculosis

EVOLUCION DEL TRATAMIENTO

....Aislamiento en sanatorios

50's: S vs PAS vs S+PAS: Testaron > 250 pautas en
>25.000 pacientes...

1958: 18-24 S-PAS-H. Pautas muy largas... BMRC:

1974: 2 RHS(E)-7 RH

1977: 2 RHZS(E)-4 RH

1977: 2 RHZ-4RH

Asociaciones de RH (1969), RHZ (1985) y RHZE
(2004-2005) permiten reducir el número de pastillas.



Ventajas e inconvenientes del tratamiento actual

Pauta: 2HRZE/4HR

- **Ventajas:**
 - Efectividad 100%
 - Pocas recaídas (3-4%)
 - Barata
 - Acceso universal
 - Puede darse intermitentemente
- **Inconvenientes:**
 - Duración: 6 meses
 - Alta tasa de recaídas en algunos grupos (10-15%)
 - Efectos adversos
 - Interacciones con el tto HIV
 - Inútil frente a cepas MDR TB

Porque ensayos clínicos?

Los EC permiten eliminar el sesgo de selección: aleatorización. Los RCT como *gold standard*: elimina factores confusores

Comparación de diferentes ramas de tratamiento

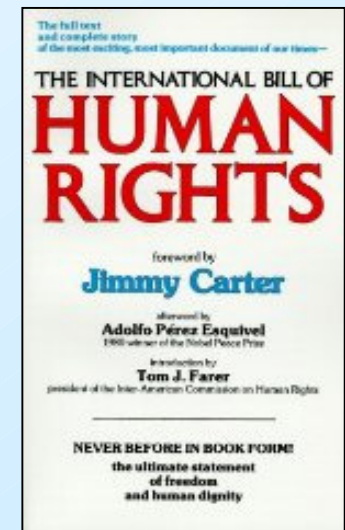
Evaluación de la eficacia

Evaluación de la seguridad de un medicamento

Existencia de un protocolo-metodología

Aprobación por un Comité de Ética

Necesidad de consentimiento informado del paciente: principios éticos sobre experimentación en humanos: *Helsinki Declaration*.
The cornerstone of human research ethics. *WMA 1964*.



Porque ensayos clínicos en TB?

- **Tuberculosis activa:**

- TB sensible
 - Acortar tiempo tto
 - Regimenes con menos efectos adversos
- TB asociada a HIV
 - Interacciones farmacos
 - Duración del tratamiento
- TB en pediatría
- M/XDR-TB

- **Tuberculosis latente:**

- Acortar tiempo de tto
- Regimenes alternativos en algunos colectivos

Porque ensayos clínicos en TB?

- **Tuberculosis activa:**

- TB sensible

Tratamientos y combinaciones de hace más de 40 años
Necesidad de descubrir fármacos y pautas eficientes y con menos efectos 2º
Tratamientos más cortos que mejoren la adherencia.

Ensayos Clínicos como camino a seguir.

Reto: acortar el largo proceso

Problema: poco rentable dado su escaso margen de negocio.

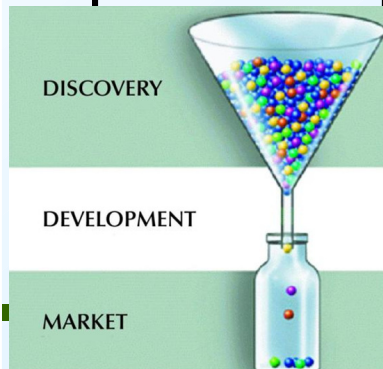
- M/XDR-TB

- **Tuberculosis latente:**

- Acortar tiempo de tto

El gran reto de los ensayos clínicos

Type	Endpoint	Size	Duration of study	What is being studied?
Phase 1	Safety/tolerability	small	days-weeks	drug
Phase 1 PK/PD	PK/PD data; drug interactions	small 10-40	days-weeks	drug(s)
Phase 2a	EBA	small	days-weeks	drug
Phase 2b	2-month culture conversion; SSCC; time to conversion	medium 200-500	months	regimen
Phase 3	Failure/relapse	large 1000-2500	years	regimen
Phase 4	Detection of uncommon side effects	large (many thousands)	years	regimen



Modificado de Neil Schluger SAGE 2010 meeting

Entidades y nuevos fármacos anti TB estudio

Sponsor	Drug (n studies)	Stage
Sanofi-Av/TBTC	Rifapentine (4)	Phase 1/2
Bayer/TB Alliance	Moxifloxacin (7)	Phase 2/3
EU, WHO	Gatifloxacin	Phase 2/3
Tibotec/TB Alliance	TMC207 (3)	Phase 1/2
Otsuka	OPC67683	Phase 2
TBAlliance	PA-824 (1)	Phase 1
Sequella	SQ-109	Phase 1
Lupin	LL-3858	Phase 1
Pfizer	PNU100480	Phase 1
AstraZeneca	AZD-5847	Phase 1

Modificado de Neil Schluger SAGE 2010 meeting



Entidades y nuevos fármacos anti TB estudio

Sponsor	Drug (n studies)	Stage
Sanofi-Av/TBTC	Rifapentine (4)	Phase 1/2
Bayer/TB A	www.clinicaltrials.gov	Phase 2/3
EU, WH	TB Treatment: 326. Open CT Tuberculosis treatment: 130	Phase 2/3
Tibotec/ Allian	TMC-207: 3 PA-824:1 Rifapentina:4	Phase 1/2
Otsuka	OPC 67683:1	Phase 2
TBAllian	Moxifloxacino: 7	Phase 1
Sequel	HIV Treatment: 3831 Open CT HIV treatment: 933	Phase 1
Lupin	LE 9898	Phase 1
Pfizer	PNU100480	Phase 1
AstraZeneca	AZD-5847	Phase 1



Resumen y objetivos del tratamiento de la TB

Moxi y Gatifloxacino tienen una muy buena actividad precoz y pueden mejorar las tasas de conversión del cultivo a menos de dos meses.

Rifapentina a altas dosis parece tener mayor actividad que rifampicina a 10 mg/kg/day. Sin embargo debe evaluarse la tolerancia al escalado de dosis.

TMC-207, OPC-67683, PA-824 parecen ser prometedores. Se están realizando Estudios en humanos.

Deberá determinarse la combinación óptima de todos ellos, tratamientos clásicos y nuevos.

Objetivo: reducir el tiempo de tratamiento a menos de 4 meses.

Nuevas pautas a estudio:

Relapse Rates after 2, 3 & 4 Months Treatment

Regimen	2 mo.	3 mo.	4 mo.	6 mo.
RHZ (5/7)	100% Cx+	100% Cx+	90% (18/20)	0% (0/20)
P ₁₅ MZ (2/7)	ND	10% (2/20)	0% (0/20)	ND
P ₂₀ MZ (2/7)	95% (19/20)	20% (4/20)	ND	ND
P ₁₅ MZ (3/7)	95% (19/20)	0% (0/20)	ND	ND
P ₁₀ MZ (5/7)	35% (7/20)	0% (0/20)	ND	ND

Otra pauta prometedora:

EC Nueva Terapia combinada (TB Alliance): MDR and DS TB
TMC207 + PA824 + Moxi (Fase II).

Estudio 29: Evaluación de una pauta con Rifapentina para la Fase Intensiva del tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar

Site 31. Barcelona. Tuberculosis Trials Consortium TBTC/CDC

Agència de Salut Pública

H. del Mar

H. de Sant Pau

H. de la Vall d'Hebron

H. Mutua de Terrassa

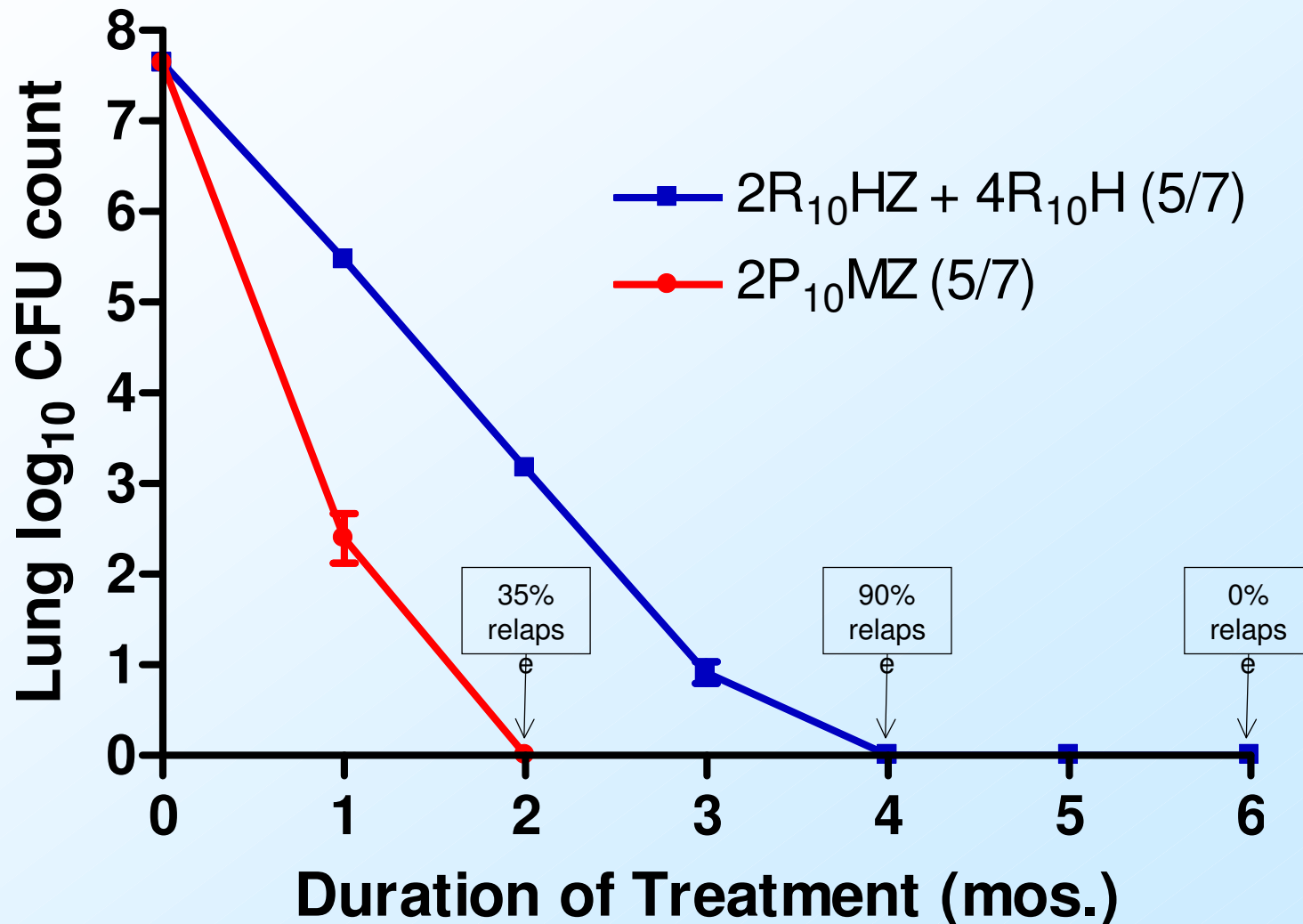
H. Clínic

C. Drassanes

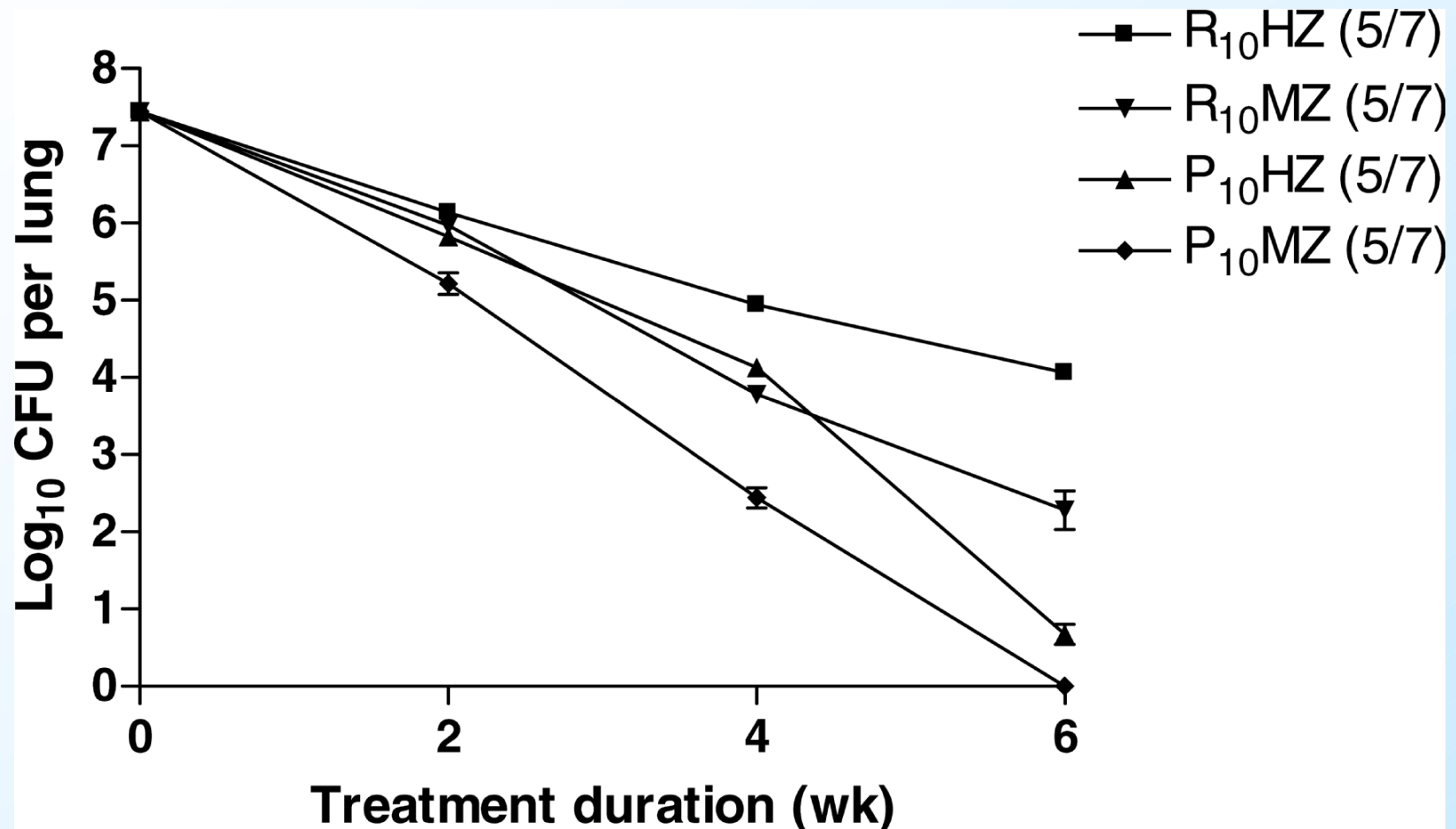
H. del Bellvitge



Rationale: Substitution of rifapentine (P) for rifampin (R) in the 1st-line regimen



Replacement of daily rifampin 10 mg/kg with daily rifapentine 10 mg/kg resulted in 4 log fewer bacteria at 6 weeks— Murine model



Estudio 29 de los TBTC

**fase II
comparativo
multicéntrico
prospectivo
abierto**



rifampicina

**isoniacida
pirazinamida
etambutol**



rifapentina

**isoniacida
pirazinamida
etambutol**

+ Vitamina B6

Estudio 29 de los TBTC: objetivos

Objetivo Principal

- comparar la actividad antimicrobiana y la seguridad de una pauta diaria estándar de **rifampicina** (10 mg/Kg/dosis) + **HZE** frente a una pauta experimental de **rifapentina** (10 mg/Kg/dosis) + **HZE**

Secundarios

- comparar el t de conversión del esputo
- acontecimientos adversos grados 3 y 4
- analizar otros biomarcadores de eficacia
- sueroteca (para biomarcadores de eficacia y toxicidad)
- comparar pacientes VIH positivos vs negativos

Estudio 29: criterios de inclusión

Criterios de inclusión

BK de esputo positivo

sospecha de TB clínica

≤ 5 días de tto. anti-TB, en los 6 meses previos

≤ 7 días de tto. con **fluoroquinolonas en los 30 días previos**

compromiso a realizar serología **VIH durante el estudio**

Karnofski ≥ 70

- **AST ≤ 3 xLSN**
- **Bi ≤ 2,5 xLSN**
- **Creat ≤ 2 xLSN**
- **Hb > 7 g/dL**
- **Plaquetas ≥ 100.000**

Aleatorización

Región geográfica, África vs no-África

Cavitación basal, presencia vs ausencia

Estudio 29: criterios de exclusión

Criterios de exclusión

- lactancia materna
- intolerancia a los fármacos del estudio
- enfermedad concomitante que contraindique el tratamiento anti-tb
- tratamiento antirretroviral en activo o previsto durante la fase intensiva del estudio o con cicloserina o tacrolimus
- silicosis pulmonar
- tuberculosis del SNC
- peso < 40 Kg

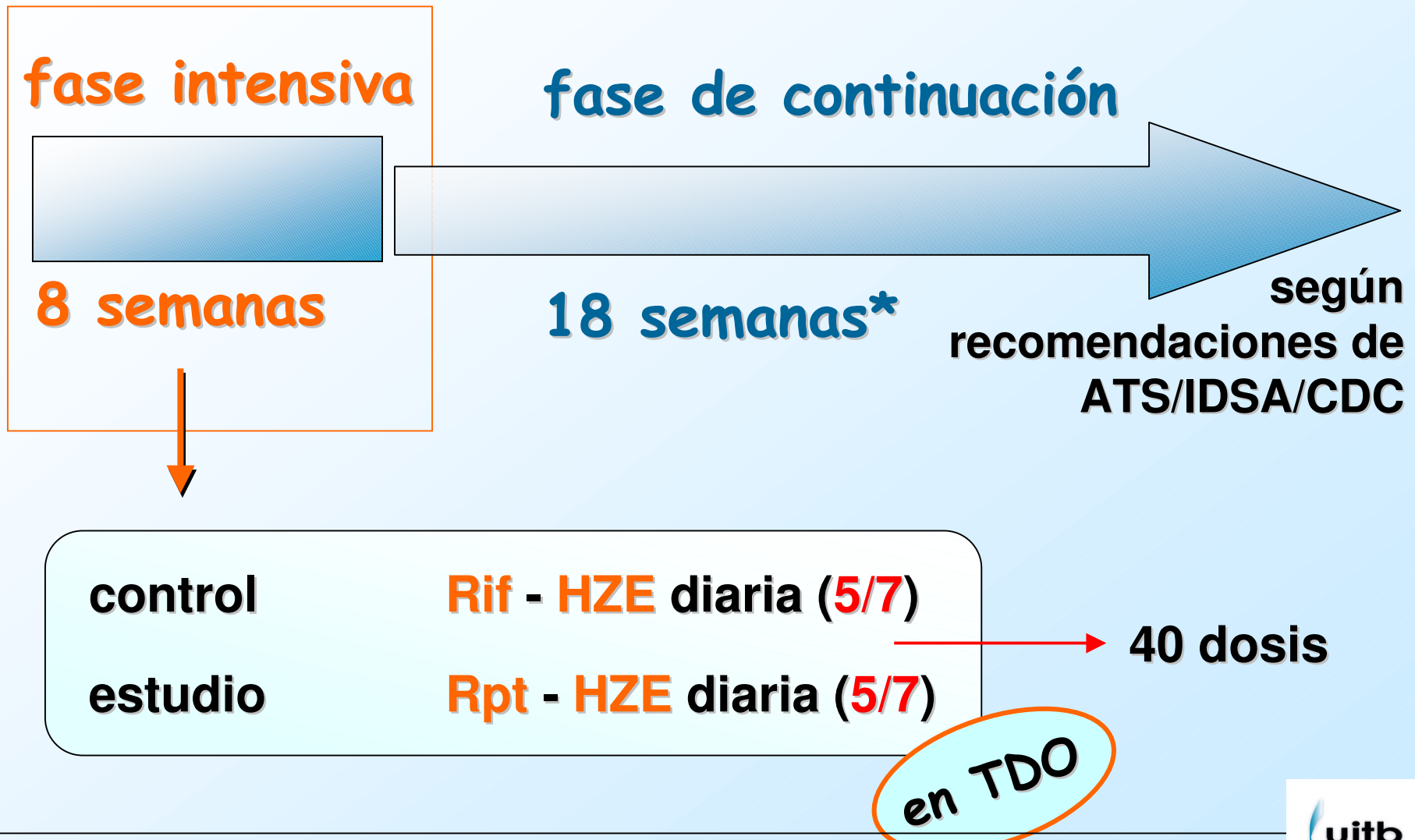
Endpoints primarios

Proporción de pacientes con cultivo negativo a las 1as 8 sem (40 dosis).

Proporción de pacientes que discontinúan el tto en las primeras 8s.

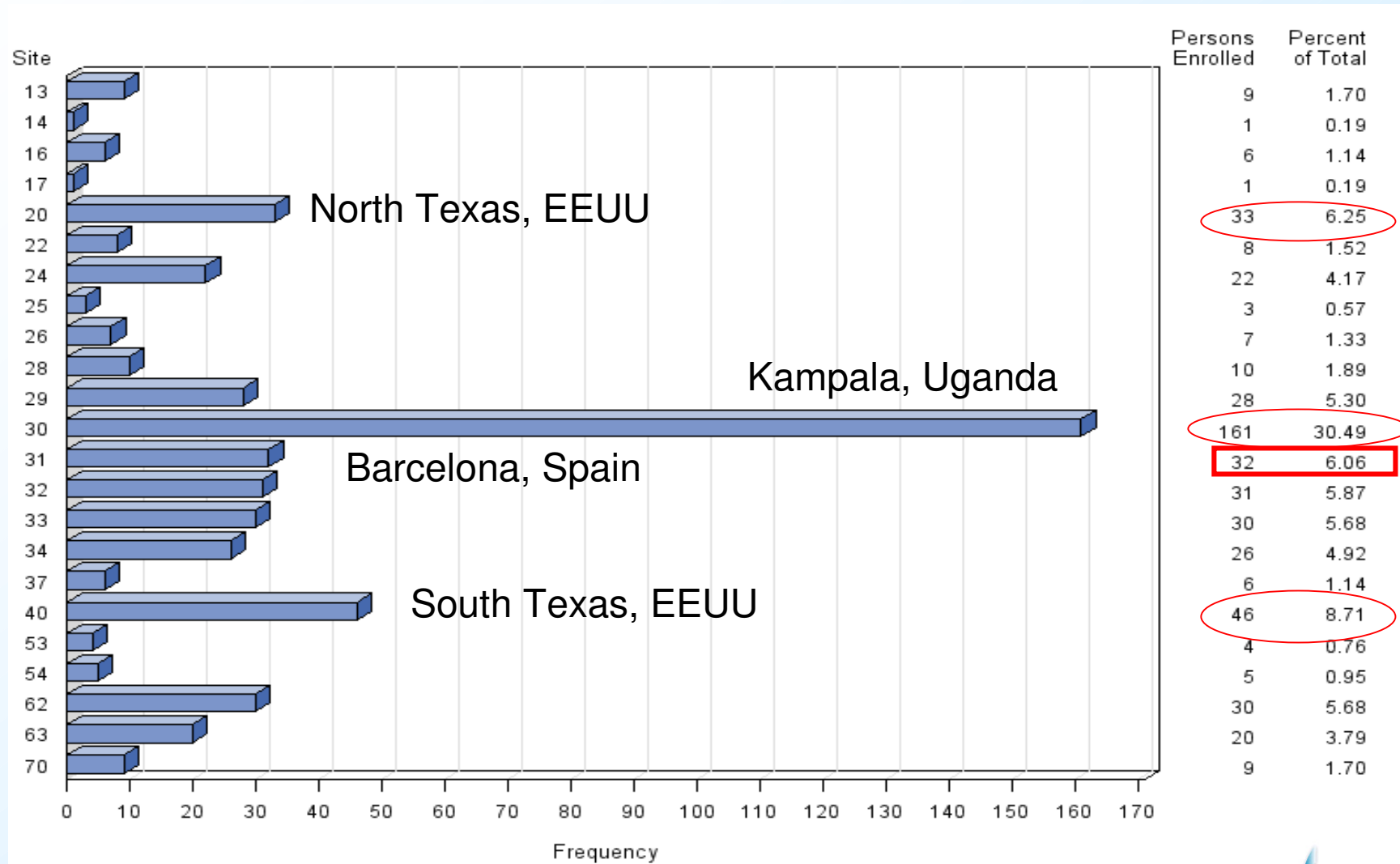


Estudio 29: fases y dosis



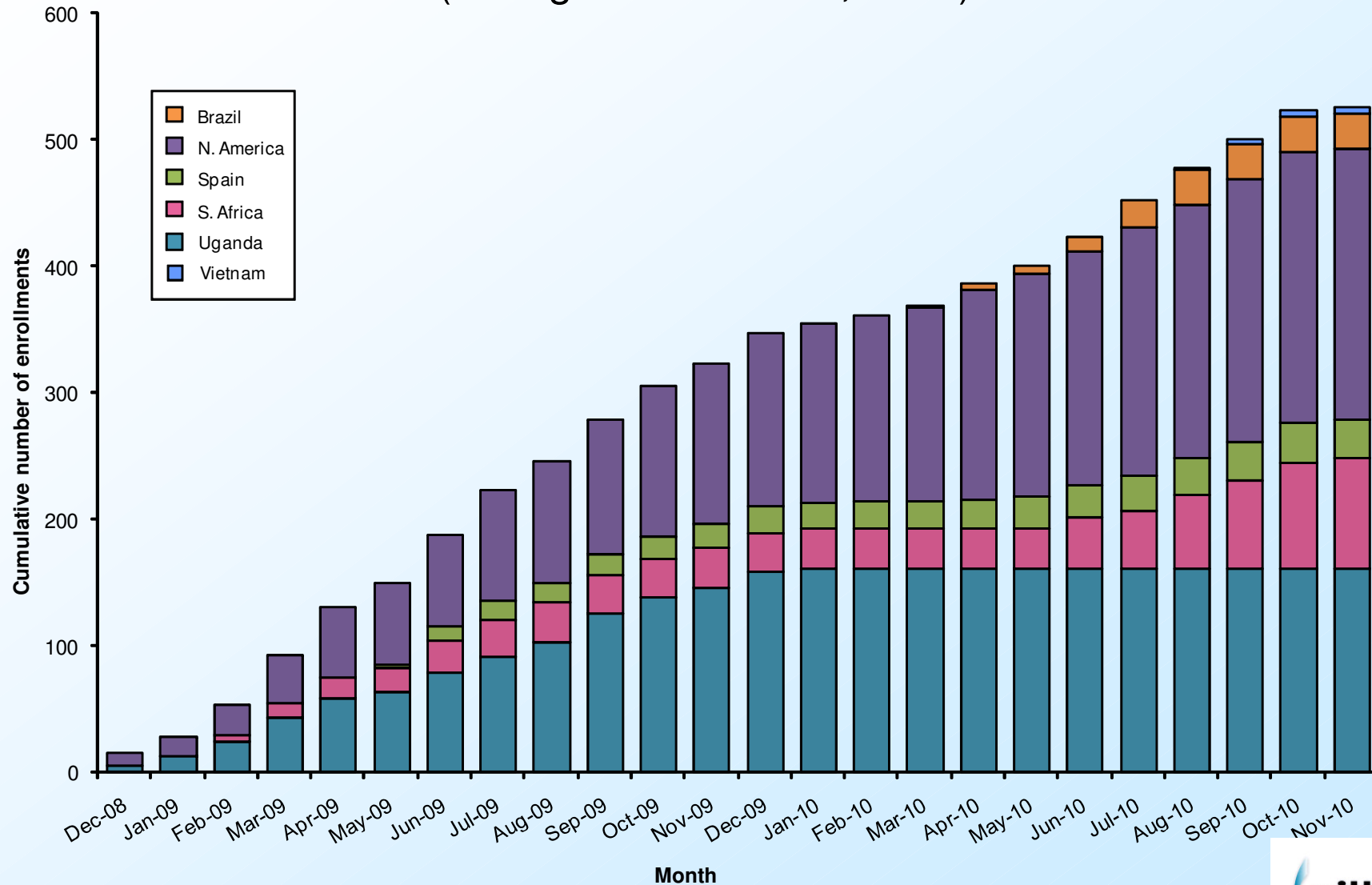
* 30 semanas si Rx cavitda y esputo positivo al final de la fase intensiva

Inclusión por Centro: n=528



TBTC Study 29 cumulative enrollments by month

(through November 2, 2010)



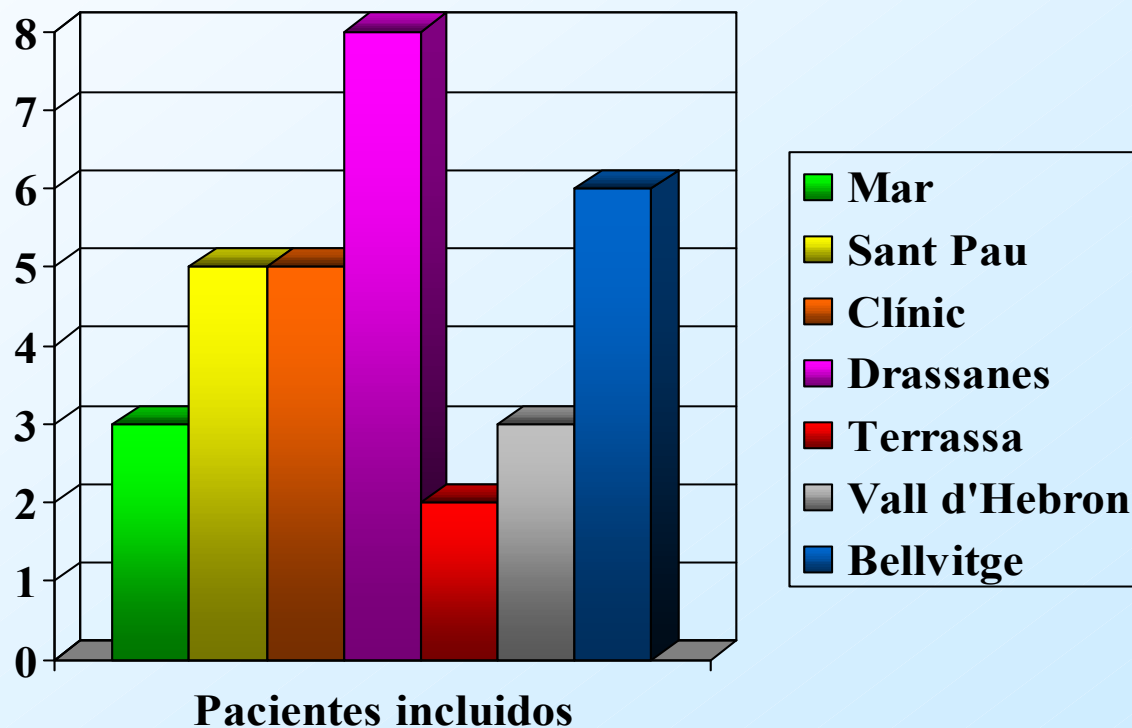
Estudio 29: Pacientes incluidos en el Site 31

Site 31

32

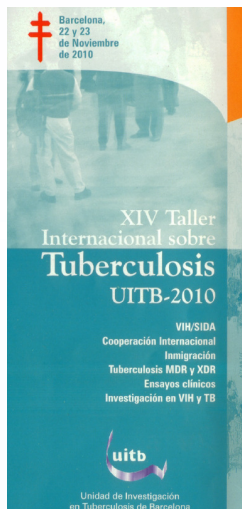
pacientes

Resultados eficacia y seguridad Del S29: 2011



Agradecimiento: pacientes y personal del Site 31

Fernando Alcaide Fernández de Vega (Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge), Neus Altet (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis), Adela Cantos (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis), Joan A. Caylà (Servicio de Epidemiología-CIBER-ESP. Agència de Salut Pública), Pere Coll (Servicio de Microbiología del Hospital de Sant Pau), Eva Cuchí (Servicio de Microbiología del Hospital Mutua de Terrassa), Vicenç Falcó (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron), Laura García (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), Julià González (Servicio de Microbiología del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), Arkaitz Imaz (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron), Lourdes Jiménez (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), M^a Ángeles Jiménez (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis), Carmen Ligeró (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), José L. López-Colomé (Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar), José Maldonado (Centro de Tratamiento Directamente Observado de la Tuberculosis. Serveis Clínic), María Luisa Manzanares y Nuria Martín-Casabona (Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron), José A. Martínez (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), Xavier Martínez-Lacasa (Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas del Hospital Mutua de Terrassa), Teresa Mejías (Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), Celia Milà (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis.), Joan Pau Millet (Servicio de Epidemiología- CIBER-ESP) – Agència de Salut Pública de Barcelona), José M. Miró (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona.), Israel Molina (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron), Antonio Moreno (Servicio de Epidemiología-CIBERESP-ESP). Agència de Salut Pública.), Laura Muñoz (Unitat Clínica de Tuberculosis. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge), Jeanne Nelson (Servicio de Epidemiología-CIBERESP- Agència de Salut Pública de Barcelona). Inmaculada Ocaña (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron.), Àngels Orcau (Servicio de Epidemiología-CIBER-ESP- Agència de Salut Pública. Barcelona), Mercé Poal (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona.), Montserrat Riera (Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas del Hospital Mutua de Terrassa.), Cristina Rius (Servicio de Epidemiología-CIBER-ESP. Agència de Salut Pública.), Ana Rodríguez y Marta Sala (Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona), Margarita Salvadó Laboratorio de Microbiología. Laboratorio de Referencia de Cataluña), M Antonia Sambeat (Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Sant Pau), Francesca Sánchez (Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar), Miguel Santin (Unitat Clínica de Tuberculosis. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge), M^a Luiza de Souza (Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis.), Rafael Vidal (Servicio de Neumología del Hospital Universitario vall d'Hebron), Ana Vilella (Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona).



XIV Taller Internacional sobre Tuberculosis

Mesa: Ensayos clínicos en Tuberculosis

ENSAYOS CLINICOS EN TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS: ESTUDIO 29 DE LOS TBTC

Col.legi Oficial de Metges de Barcelona
22 y 23 de Noviembre de 2010

Dr. Joan Pau Millet
Servei d'Epidemiologia.
Agencia de Salut Publica de Barcelona