

Innovaciones en el tratamiento y en el cumplimiento

IX Taller de Tuberculosis

28 de Noviembre de 2005

Estudio 28

Omar Sued

Agència de Salut Pública. Barcelona

Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

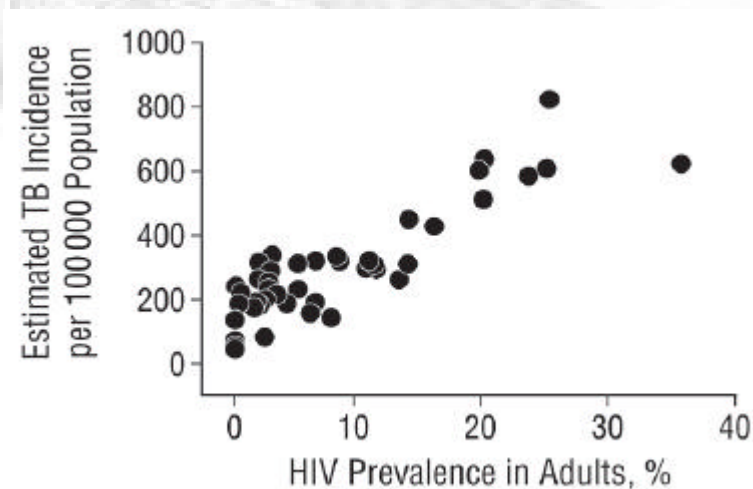
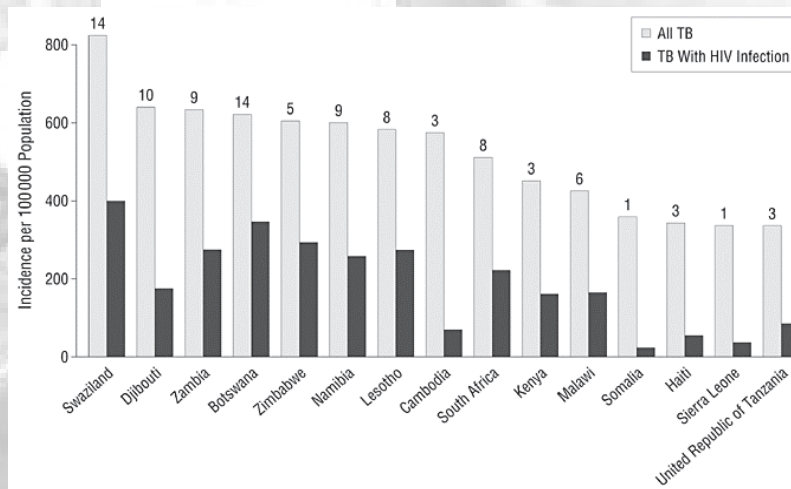
Situación Actual

Cada año:

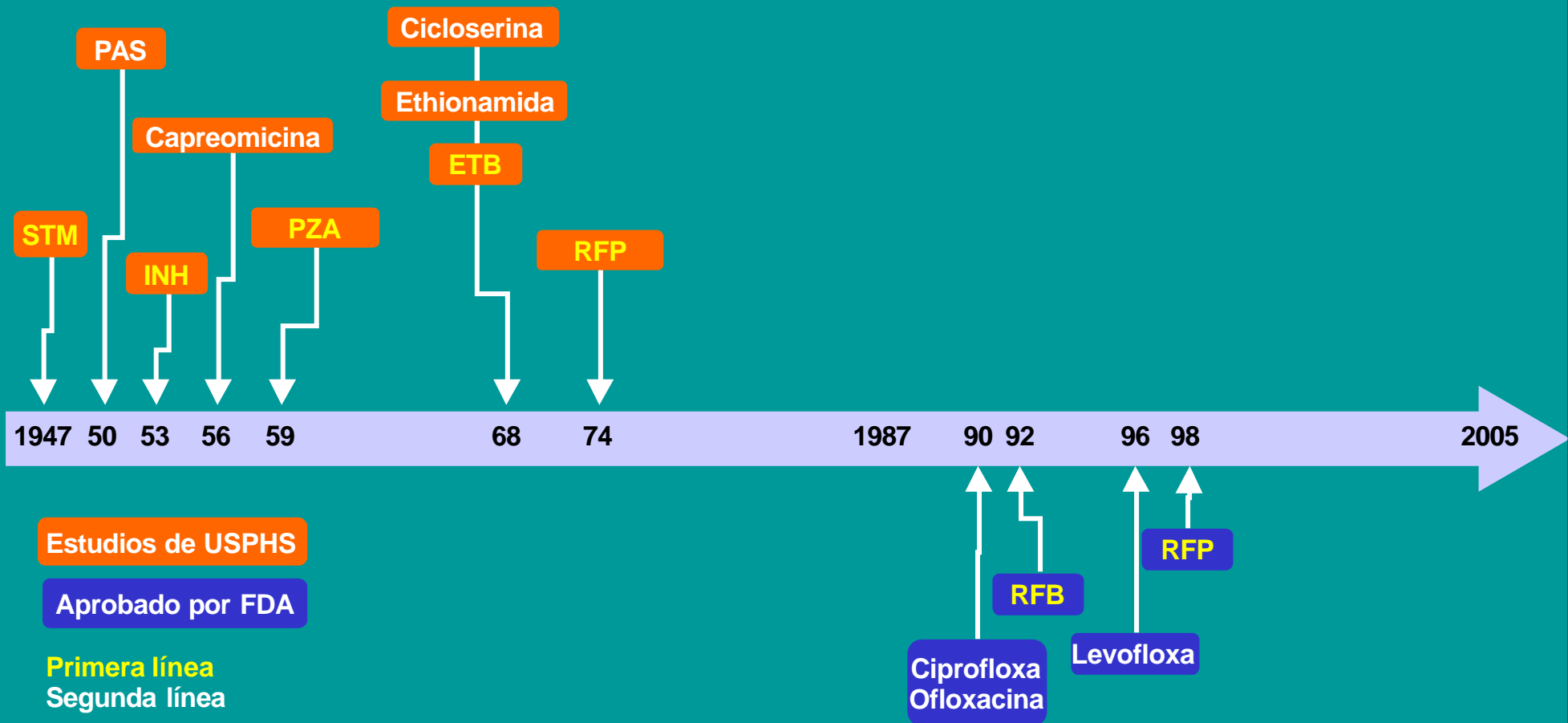
>8.000.000 de personas desarrollan una TB activa

>2.000.000 mueren una persona cada 15 segundos

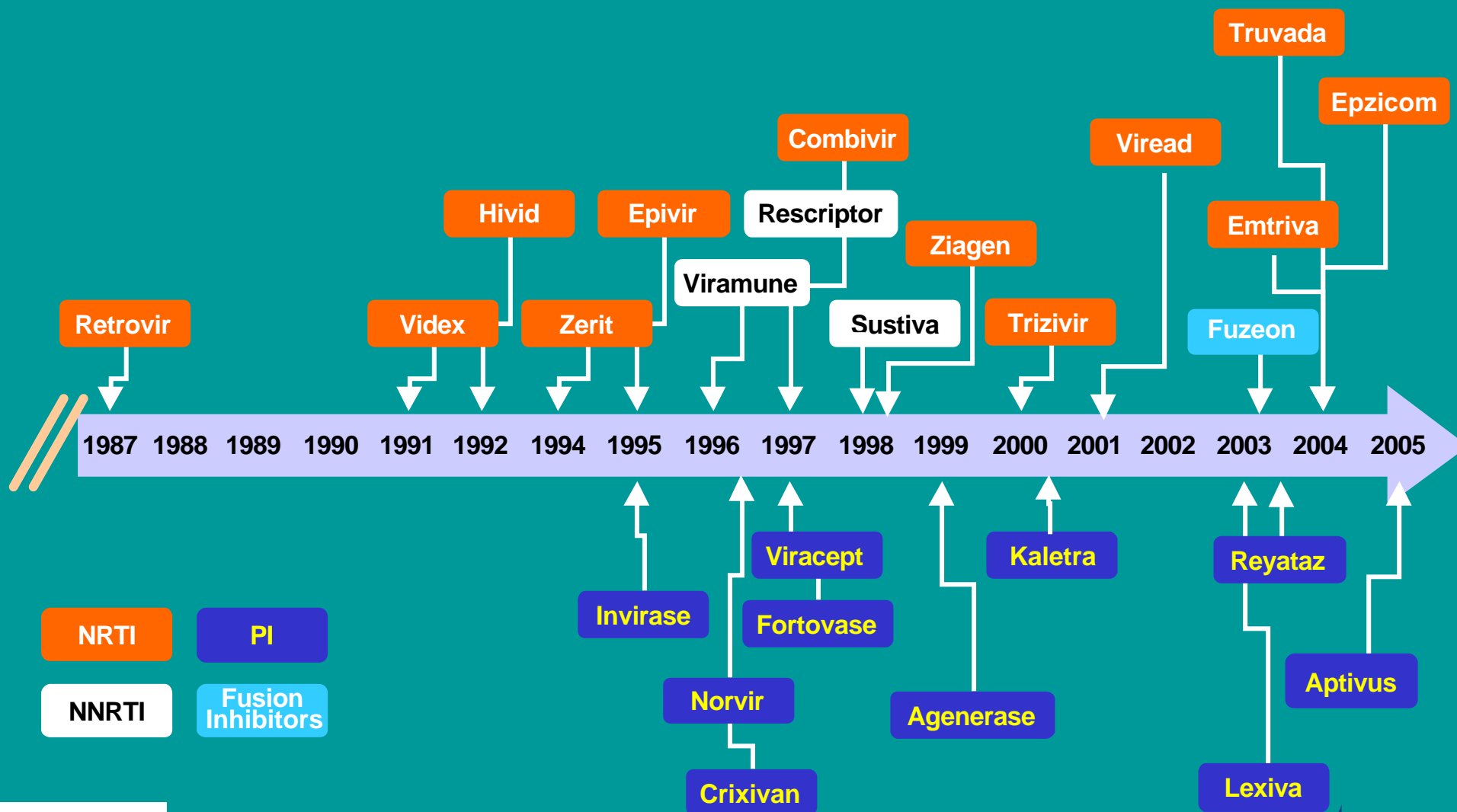
95% de los casos de TB y 98% de las muertes se producen en países pobres.



Drogas antituberculosas aprobadas



Antirretrovirales aprobados



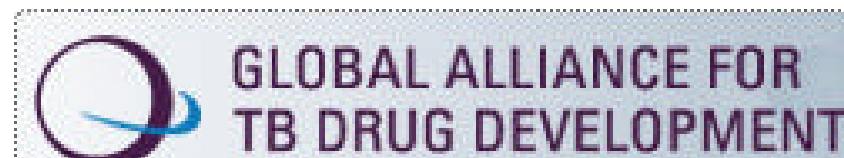
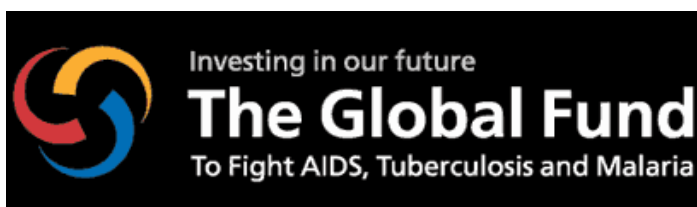
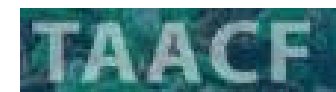
NRTI

PI

NNRTI

Fusion Inhibitors

Respuesta global frente a la TB



Objetivos

- tratamiento efectivo
- corta duración
- pocas dosis
- accesible

Esquemas de 2-3 meses
Dosificación semanal
Buena tolerancia y seguridad
Sin recaídas
Efectivos frente a cepas resistentes



Drogas anti-TB en desarrollo

Desarrollo		Fase Pre-clínica	Fase Clínica
Cell Wall Inhibitors NIAID, Colorado State University	Nitroimidazole Analogs Novartis Institute for Tropical Diseases, NIAID, TB Alliance	Diamine SQ-109 Sequella Inc.	Gatifloxacin OFLOTUB – TDR, Tuberculosis Research Centre, NIAID, TBRU
Dihydrolipoamide Acyltransferase Inhibitors NIAID, Cornell University	Novel Antibiotic Class GlaxoSmithKline, TB Alliance	Nitroimidazole PA-824 Chiron Corporation, TB Alliance	Moxifloxacin Bayer Pharmaceuticals, CDC TBTC, Johns Hopkins University, NIAID, TBRU
Dipiperidines Sequella Inc.	Picolinamide Imidazoles NIAID, TAACF)	Synthase Inhibitor FAS20013 FASgen Inc.	Diarylquinoline R207910 Johnson & Johnson
InhA Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	Pleuromutilins GlaxoSmithKline, TB Alliance	Translocase I Inhibitors Sequella Inc., Sankyo	
Isocitrate Lyase Inhibitors (ICL) GlaxoSmithKline, TB Alliance	Quinolones KRICT/ Yonsei University, NIAID, TAACF, TB Alliance	Proprietary Compound Otsuka	
Macrolides TB Alliance, University of Illinois at Chicago	Proprietary Compounds AstraZeneca	Pyrrole LL-3858 Lupin Limited	
Methyltransferase inhibitors Anacor Pharmaceuticals	Thiolactomycin Analogs NIAID, NIH		
Natural Products Exploration NIAID, TAACF, California State University, University of Auckland	Nitrofuranylamides NIAID, University of Tennessee		

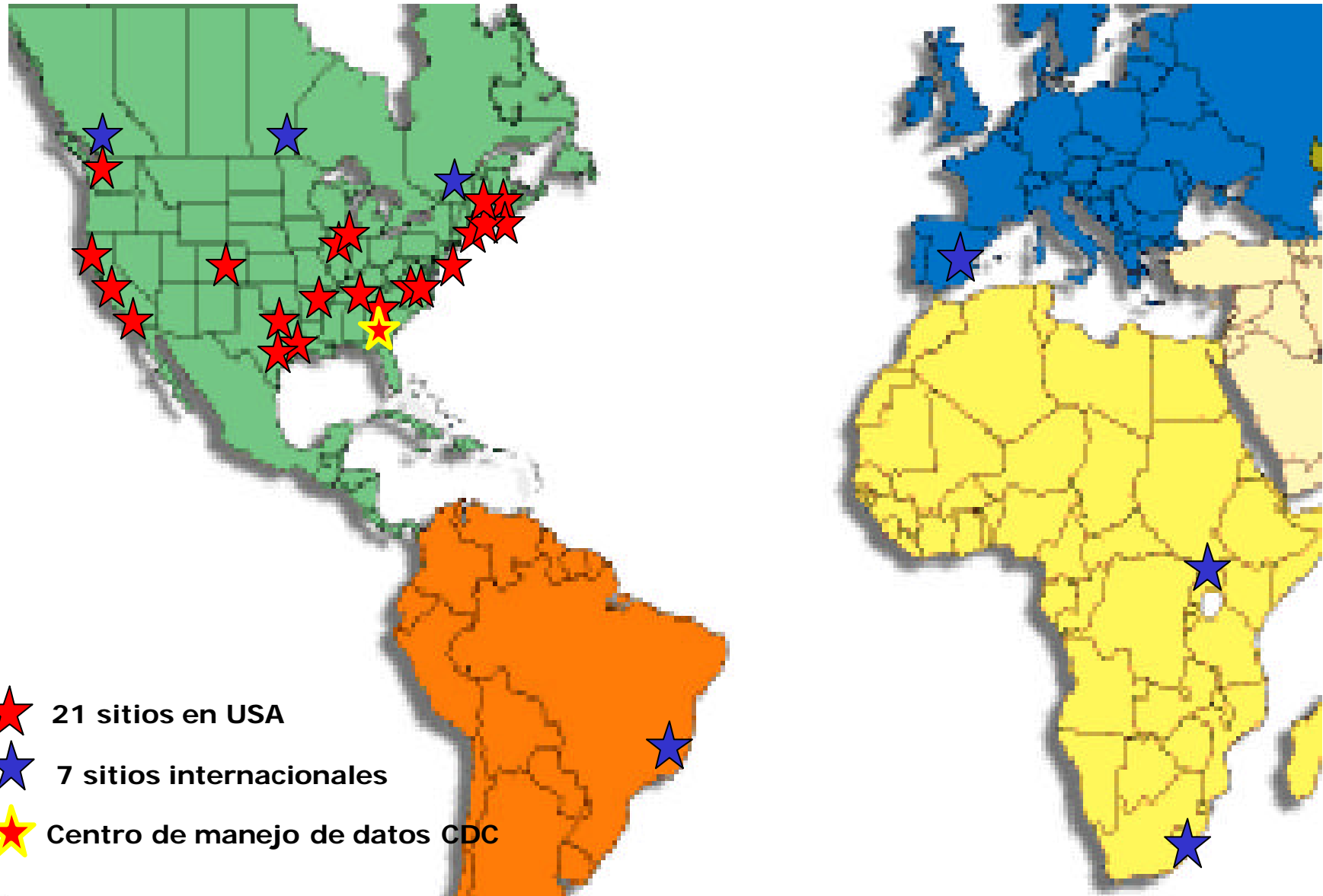


TBTC es un consorcio de investigadores clínicos de TB constituido en 1995 por los Centers for Disease Control & Prevention

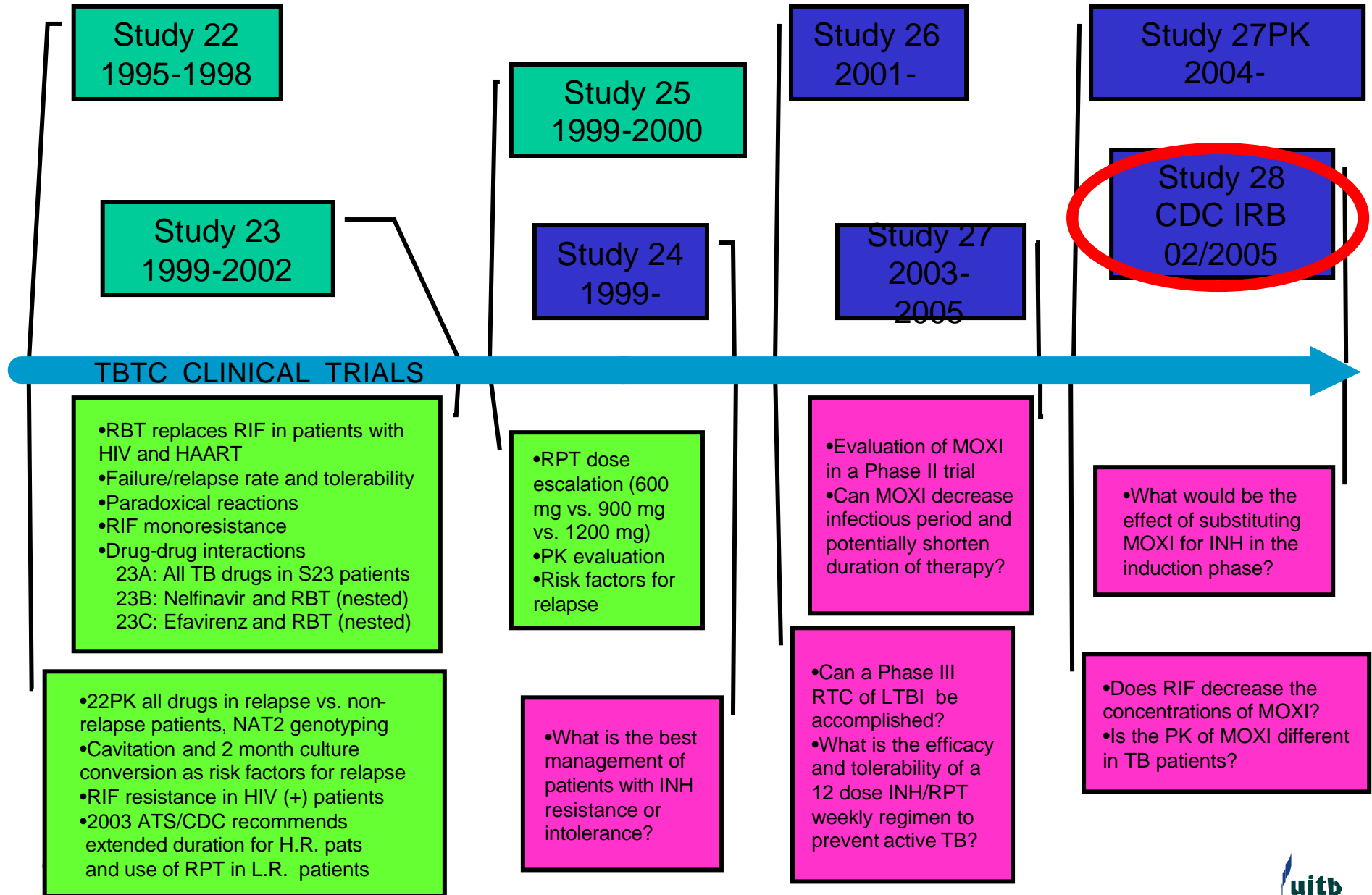
Misión: conducir investigación clínica relevante en los campos del diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis activa y latente.

En 2003 la UITB se integra al TBTC

Distribución de los sitios TBTC



TBTC Trials Conducted From 1995 to Date



Estudio 28 TBTC/UITB

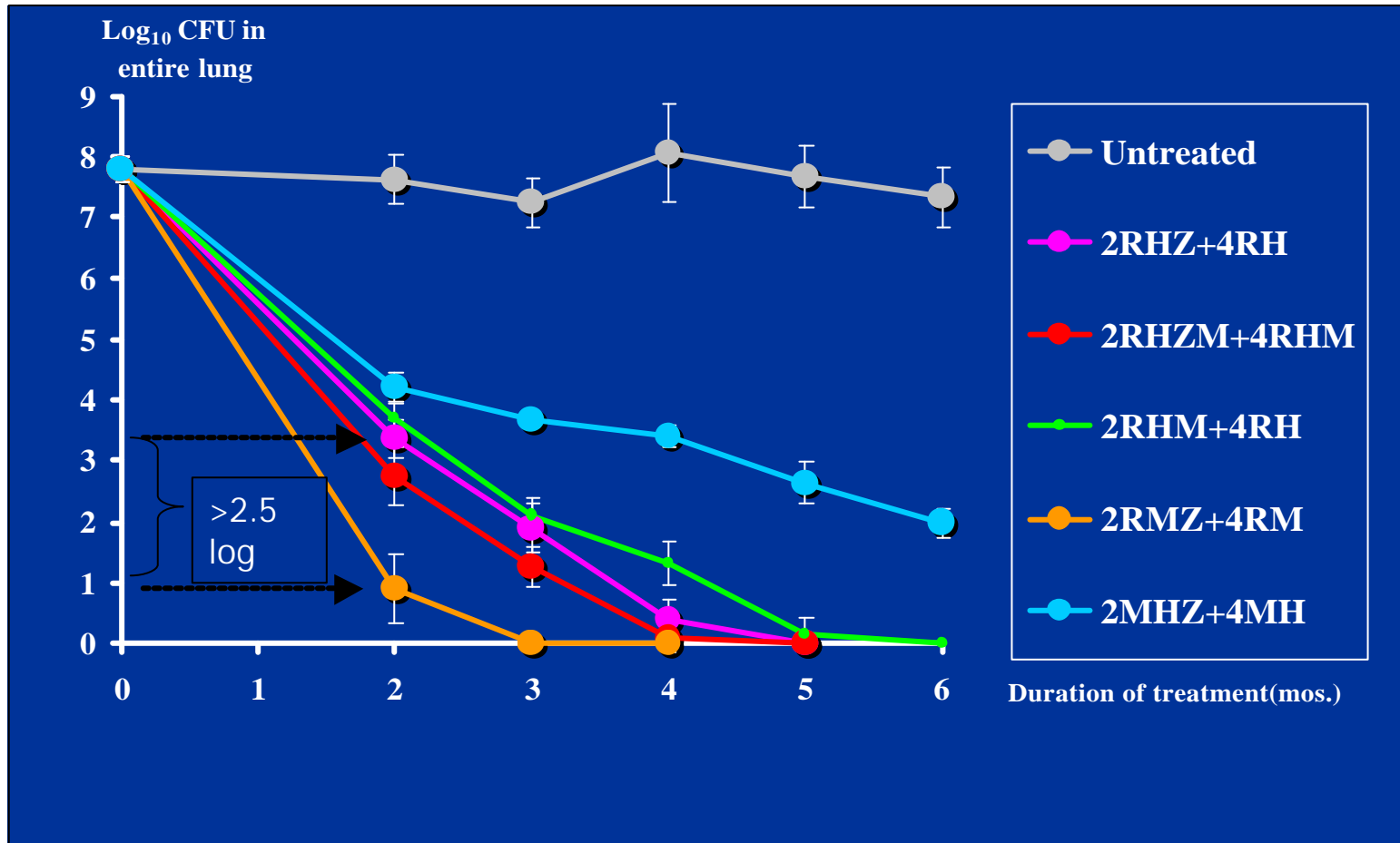
Ensayo clínico en fase II para comparar la seguridad y la actividad antimicrobiana de una pauta de 4 drogas en la que se sustituye la isoniacida por moxifloxacino durante los dos primeros meses de tratamiento de la TB pulmonar bacilífera

¿Porque Moxifloxacino?

Fármaco	Cmax	t^{1/2}	AUC	MIC₉₀
Levofloxacin, 500 mg	6	7	34	1.0
Sparfloxacin, 400 mg	1	20	41-54	0.5
Gatifloxacin, 400 mg	5	8	29-40	0.25
Moxifloxacin, 400 mg	5	12	45-51	0.25

Actividad

Resultado del conteo en \log_{10} UFC de pulmón de ratones



Posibilidad de acortar el tratamiento

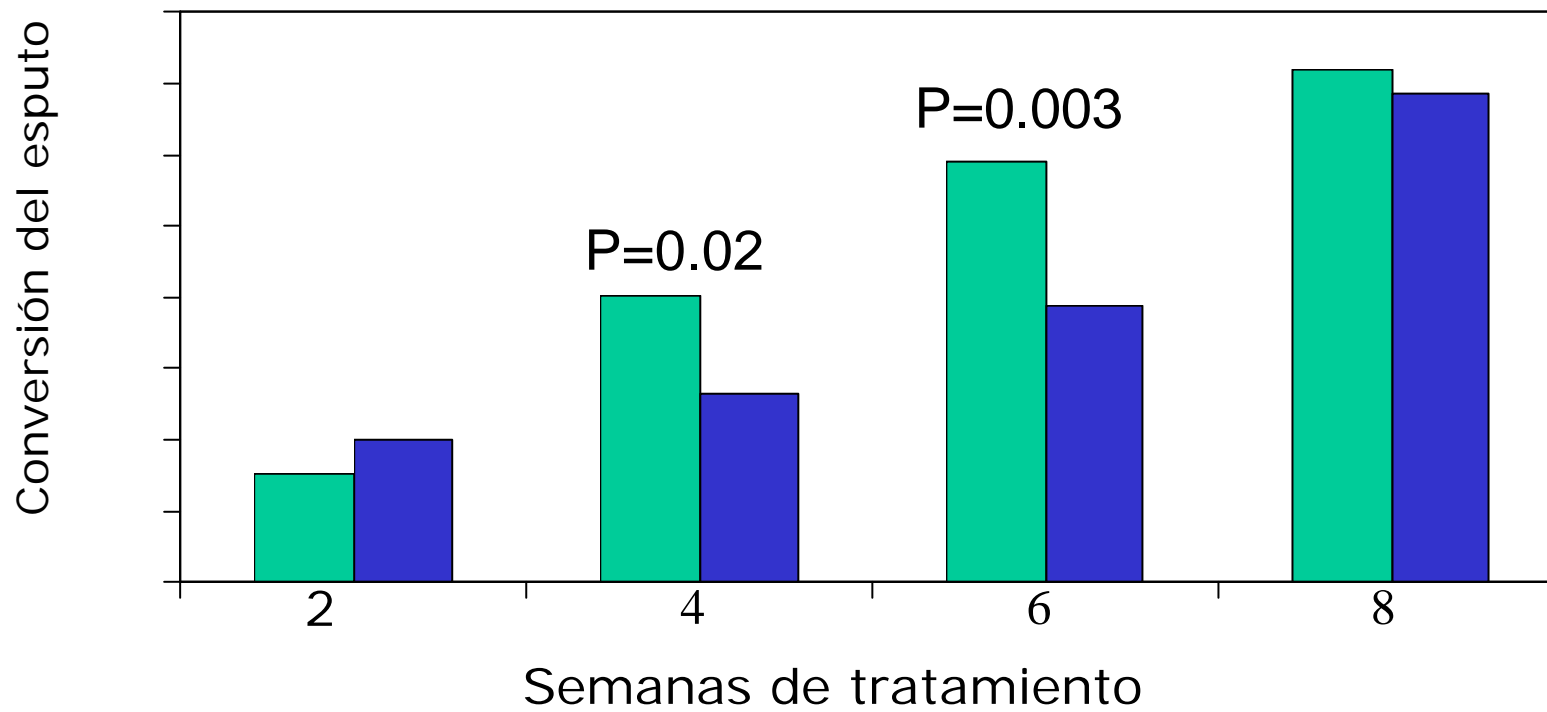
Número de ratones que presentaron recaídas después del tratamiento

Régimen	3-m	4-m	5-m	6-m
2RHZ/RH	11/12	5/12	1/12	0/12
1RMZ/RM	4/12*	0/12**	0/12	-
2RMZ/RM	2/12*	0/12**	0/12	-
5RMZ	4/12*	0/12**	0/12	-

* $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$ versus régimen estándar

Estudio 27 TBTC n=336

Porcentaje de conversión del esputo moxifloxacino vs. etambutol



En conclusión

- MOX es activa en la TB aguda y podría ser tan bactericida como H
- Si se *añade* MOX a HRZ en el modelo murino hay una ligera mejora en la velocidad de esterilización
- Si MOX *reemplaza* H en el modelo murino, la esterilización es significativamente más rápida
- Una esterilización más rápida del esputo en la fase inicial del tratamiento permitiría acortar el tratamiento (por ejemplo a 4 meses)

Estudio 28

Hipótesis

La sustitución de H por MOX durante la fase intensiva resultará en una proporción significativamente más elevada de pacientes con cultivo de esputo negativo a los 2 meses, en comparación con la pauta estándar

Estudio 28

Objetivo principal

- Comparar las proporciones de sujetos con cultivos negativos al final de la fase intensiva de la terapia:
 - pauta de moxifloxacino (MRZE)
 - vs
 - pauta de isoniazida (HRZE)
- Comparar la tasa de abandono en las dos pautas

Estudio 28

Objetivos secundarios

- Comparar seguridad y tolerancia de las pautas
- Determinar el tiempo de conversión a cultivo negativo en ambas pautas
- Comparar proporciones de pacientes con reacciones adversas de grado 3 o 4
- Comparar las tasas de fracaso de ambos tratamientos
- Determinar si hay toxicidad tardía atribuible a moxifloxacino
- Comparar resultados en pacientes VIH+ vs VIH negativos

Estudio 28

Diseño

- Multicéntrico (TBTC)
- Doble ciego
- Controlado con placebo
- Incluirá pacientes VIH+ y VIH negativos

Estudio 28

Criterios de inclusión

- TB pulmonar con Ziehl de Esputo+ y cepa sensible a INH y moxifloxacina
- ≤ 14 días de tratamiento anti-TB en los últimos seis meses
- ≤ 10 días de tratamiento con fluoquinolonas en los últimos tres meses
- Edad ≥ 18 años
- Karnofsky $\geq 60\%$
- Parámetros de laboratorio dentro de los rangos predeterminados
- Si es mujer en edad fértil que acepte usar un método anticonceptivo
- Consienta hacer prueba de VIH
- Consentimiento informado

Estudio 28

Criterios de exclusión

- Mujeres en periodo de lactancia
- Intolerancia conocida a los fármacos estudiados
- Alergia a cualquier fluoquinolona
- Tratamiento concomitante que contraindique los fármacos estudiados
- Durante la fase intensiva del tratamiento antiTB:
 - Uso de fármacos con interacciones no aceptables con rifampicina
 - Tratamiento antiretroviral
 - Alargamiento de QT o tratamiento actual o previsto con quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol o ziprasidona
- Silicosis y/o TB del sistema nervioso central

Estudio 28

Diseño

Pautas	Fase Intensiva (8 semanas)	Fase de Continuación
Experimental	MRZE (H placebo)	18-30 semanas según ATS/IDSA/CDC/SEPAR
Control	HRZE (M placebo)	18-30 semanas según ATS/IDSA/CDC/SEPAR

Esquema

Sospecha de TB Pulmonar con Ziehl de Esputo+

Visita basal

aleatorización

Rama H
Placebo de MOX
R+Z+E Diario
8 semanas

Rama MOX
Placebo de H
R+Z+E Diario
8 semanas

Evaluaciones
cada 2 sem.

Evaluaciones
mensuales

Evaluación "endpoints" primarios

*Proporción pacientes con esputo negativo
Proporción de pacientes que discontinuaron tratamiento*

18-30 semanas de tratamiento recomendado
según ATS/CDC/IDSA/SEPAR

Fin del estudio

Tamaño de la muestra y poder estadístico

N = 410 pacientes; 205 pacientes por rama

- Se asume que: usar M en lugar de H mejorará la potencia de la fase intensiva en un 13% (similar a PZ)
- Para detectar un incremento en la conversión del cultivo desde un 75% (estudio 22) a un 88%, con un valor alfa = 0.05 , y poder del 80%se necesitan 154 pacientes por grupo
- Para compensar las posibles pérdidas de pacientes, de cultivos, de antibiogramas, etc, se aumentará el número de pacientes un 25%
- En la UITB esperamos incluir 20-25 pacientes

Calendario del Estudio

	Sem 2	Sem 4	Sem 6	Sem 8	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6*
Examen Clínico	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudio Visión		X		X	X			
Análisis de sangre	X	X	X	X	X			
Espujo	X	X	X	X	X	X*	X*	X*

Agenda y cosas pendientes

- Preparación Protocolo
 - 12/2004 Aprobación IRB CDC
 - 01/2005 Preparación de CRFs
 - 10/2005 Preparación fármacos
 - 12/2005 Presentación CEIC ´s España
 - 12/2005 Presentación AEM España
 - 2/2006 Se espera aprobación
 - 3/2006 Se espera iniciar Inclusión
-
- Estudio farmacocinético

Investigadores y centros participantes

Investigadores principales

Joan Cayla- Agència de Salut Pública

José M Miró- Hospital Clínic

Investigadores principales en cada centro sanitario:

- Hospital Clínic: José A Martinez- Julia Gonzalez
- Hospital Vall d` Hebrón: Inmma Ocaña- Rafael Vidal
- Hospital Sant Pau: María A Sambeat
- Centre Drassanes: M.Angeles Jimenez- M.Luisa de Souza
- Hospital Mutua de Terrassa: Xavier Martinez Lacasa
- Hospital del Mar: Jose Lopez Colomé

Coordinación y monitoreo:

- Francesca Sanchez (Paquita)
- Omar Sued
- Antonio Martinez