



Nuevas drogas Anti-TB y Otros Avances en Tratamiento MDR-TB

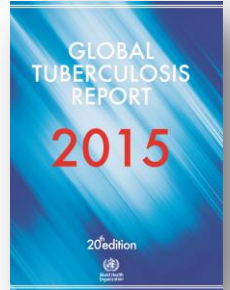
Justino (KJ) Seung, MD

Lima, Peru

23 marzo 2017



TB-MDR permanece como una crisis de salud pública



480 000



casos de TB- MDR estimados en 2014

123 000



patients reported with MDR-TB

(136 000 out of 300 000) were detected in 2013

111 000



people with TB were started on second-line treatment

50%

of MDR-TB patients globally had a successful treatment outcome

Tres de cada 27 países con alta TB-MDR alcanzaron $\geq 75\%$ de éxito en tratamiento





Cantidad de Farmacos en el Tratamiento Convencional para la TB-MDR

Esquema diario de tratamiento para los pacientes con TB-MDR/HIV Coinfectados >60 kg



Morning dose	Evening dose
Pirazinamida: 4 tabletas	Ethionamida: 2 tabletas
Kanamicina: 1 g IM	Cycloserina: 2 capsulas
Levofloxacino: 2 tabletas	PAS: 1 sobre
Ethionamida: 1 tableta	Piridoxina: 4 tabletas
Cycloserina: 1 capsula	
PAS: 1 sobre	
AZT/3TC: 1 tableta	AZT/3TC: 1 tableta
Cotrimoxazol: 1 tableta	EFZ: 1 tableta

Photo: Daily MDR-TB regimen in Mozambique. Why we're investing w/ @PIH, IRD & @MSF for better treatment!
pic.twitter.com/j7zovDfIQ3 (UNITAID Twitter feed May 7, 2014)

Bedaquiline

(Nombre comercial =
Sirturo®)



Delamanid

(Nombre comercial =
Delyba®)





World Health Organization

The use of
delamanid in
the treatment of
multidrug-resistant
tuberculosis

Interim policy guidance

The use of
bedaquiline in
the treatment of
multidrug-resistant
tuberculosis

Interim policy guidance

"Pacientes TB MDR en quienes *Delamanid* tiene un rol particular que incluye:

- Alto riesgo de resultados no favorables (e.g., intolerancia o contraindicación a un fármaco, enfermedad extensa o avanzada);
- Resistencia adicional a Fluoroquinolonas o Inyectables
- TB-XDR..."

"...*Bedaquilina* debe de ser adicionada...cuando un no se puede realizar un esquema de tratamiento que contenga cuatro medicamentos de segunda línea efectivos además de Pirazinamida de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, o, cuando existe evidencia documentada de resistencia a las FQ."

Objetivo 1:

Expandiendo el uso de nuevos drogas para la TB bajo las recomendaciones de la OMS y un monitoreo estricto.

Objetivo 2:

Revolucionar el Tratamiento para de la TB-MDR en el Ensayo Clínico endTB





endTB Objetivo 1: Perú

- La mayoría de las medicinas las provee el MINSA; algunas son donadas por SES.
 - Se incluyen Bedaquilina, Linezolid, Clofazimina.
 - Delamanid aún no está disponible en el Perú.
- CNER selecciona los pacientes para el tratamiento con las nuevas drogas para la TB y designa el esquema de tratamiento individualizado de cada uno.
 - Generalmente pacientes con TB Pre-XDR o XDR pero también aquellos pacientes que no toleran el tratamiento convencional con drogas de segunda línea.
 - Cualquier combinación de las nuevas drogas para la TB puede ser usado.
 - Niños y gestantes pueden ser incluidos.
- Los pacientes son monitorizados ante la aparición de Eventos Adversos (EA) por un Neumólogo.

Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis

Grania Brigden,^a Bern-Thomas Nyang'wa,^b Philipp du Cros,^b Francis Varaine,^c Jennifer Hughes,^d Michael Rich,^e C Robert Horsburgh Jr,^f Carole D Mitnick,^g Eric Nuermberger,^h Helen McIlleron,ⁱ Patrick PJ Phillips^j & Manica Balasegaram^a

- Como minimo 1 nueva clase de drogas.
- Como minimo 3 y como maximo 5 drogas efectivas.
- Efectivo contra las cepas MDR y XDR
- 6 meses
- Oral
- Esquema simple de dosificacion
- Baja incidencia de Eventos Adversos, monitoreo minimo
- Minima interaccion con el tratamiento TARGA





Meta-análisis de efectos aleatorios: Proporción de resultados exitosos vs resultados no exitosos de regímenes acortados

Outcome	Standardized short MDR-TB regimens, 6 studies		Conventional longer regimens, 31 studies	
	Success/N	Weighted proportion (95% CI)	Success/N	Weighted proportion (95% CI)
Success vs failure or relapse	1008/1033	97.5% (92.4%-99.2%)	4033/4639	91.2% (86.1%-94.6%)
Success vs failure, relapse or death	1008/1116	90.3% (87.8%-92.4%)	4033/5850	78.3% (71.2%-84.0%)
Success vs failure, relapse, death, or default	1008/1205	83.7% (79.2%-87.4%)	4033/7665	61.7% (53.1%-69.6%)

Intensivo 4 meses (min)

Continuación 5 u 8 meses

- KM
- GFX (dosis std o alta) o MFX
- INH dosis alta
- PTH
- PZA
- EMB
- CFZ

- GFX (dosis std o alta) o MFX
- PZA
- EMB
- CFZ
- (PTH)

Recomendaciones para regímenes acortados de TB-MDR

- "En pacientes con resistencia a R o MDR quienes no han sido previamente tratados con drogas de segunda línea...resistentes a FQ y drogas de segunda línea están excluidas o es considerado altamente improbable, un régimen acortado de 9-12 meses podría ser usado..."
- "En pacientes infectados con cepas conocidas o fuertemente sospechosas de ser resistentes a una o más drogas del régimen acortado de TB-MDR (ej. PZA), es recomendable no utilizar un régimen acortado..."
- "...la recomendación se basa en el uso de un régimen similar en composición y duración...Cualquier sustitución de medicinas o cualquier cambio en la duración sólo serán considerados dentro de los parámetros de estos estudios..."



Nuevos regímenes, Acortando tiempo

# drogas	Drogas	Población	Duración	Estudio
5	BLzdLfxZEth (or H _{hd} ,Tzd)	M/XDR	6-9 meses	NEXT
7	Mfx _{hd} CfzEZH _{hd} PthK Mfx _{hd} CfzEZ	MDR	16-24 semanas 24 semanas	STREAM B
7	BLfxCfzEZH _{hd} Pth LfxCfzEZ	MDR	16-24 semanas 24 semanas	STREAM C
6	BLfxCfzZH _{hd} K BLfxCfzZ	MDR	8-16 semanas 20 semanas	STREAM D

M=moxifloxacina; Z=pyrazinamida; B=bedaquilina; Lzd=linezolid;
Cfz=clofazimina; E=ethambutol; Eth=ethionamida; Lfx=levofloxacina;
hd=dosis alta; Tzd=terizidone; K=kanamicina



Nuevas Combinaciones (<=4 drogas)

# drogas	Drogas	Población	Duración (meses)	Estudio
3	PaMZ	DS & DR	4 & 6	STAND
3	BPaLzd	XDR	6	Nix
3	BPaLzd	M/XDR	6	PRACTECAL
3	BPaZ	DS	2 (Fase II)	NC-005
4	BPaLzdMfx	M/XDR	6	PRACTECAL
4	BPaLzdCfz	M/XDR	6	PRACTECAL
4	BLzdMfxZ	FQ-S MDR	9	endTB
4	DCfzMfxZ	FQ-S MDR	9	endTB
4	BPaMZ	MDR	2 (Fase II)	NC-005

Pa=pretomanid; M=moxifloxacina; Z=pyrazinamida; B=bedaquilina; Lzd=linezolid; Cfz=clofazimina; D=delamanid



ENSAYO CLÍNICO:
**Evaluando Drogas
Recientemente Aprobadas para
TB Multidrogo-Resistente –
endTB
Objetivo 2**



PAISES DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO

- Georgia
- Kazajstán
- Kirguistán
- Lesoto
- Perú



Investigador de Perú

Dr. Leonid Lecca, Socios En Salud Sucursal Perú

Investigadores y Sedes (Hospitales MINSA):

Dr. Dante Vargas Vásquez -> Hospital Nacional Hipólito Unanue
Dr. Epifanio Sánchez Garavito -> Hospital Nacional Sergio Bernal



Elección de drogas

- Confiar en las nuevas drogas o drogas reutilizadas con limitada previa exposición de la población:
 - Bedaquilina
 - Delamanid
 - Linezolid
 - Clofazimina
- Drogas existentes son consideradas claves para el tratamiento de TB-MDR
 - Fluoroquinolona
 - Moxifloxacina o Levofloxacina
 - Pyrazinamida

Regímenes Experimentales de 9 meses

#	Bdq	Dlm	Cfz	Lzd	FQ	Z
1	Bdq			Lzd	Mfx	Z
2	Bdq		Cfz	Lzd	Lfx	Z
3	Bdq	Dlm		Lzd	Lfx	Z
4		Dlm	Cfz	Lzd	Lfx	Z
5		Dlm	Cfz		Mfx	Z
6	Standard of care control, per WHO Guidelines, may include Dlm or Bdq.					

Bdq=bedaquilina, Dlm=delamanid, Cfz=clofazimina, Lzd=linezolid,
 FQ=fluoroquinolona (Mfx=moxifloxacina, Lfx=levofloxacina), Z=pyrazinamida



Población del Estudio

- TB pulmonar, RIF-resistente & FQ-susceptible, validado con una prueba molecular rápida
- ≥ 15 años de edad
- Consentimiento informado por participante (& apoderado)
- No hipersensibilidad, uso, resistencia: BDQ, CFZ, LZD, DLM
- No gestantes/madres lactantes
- Tener la intención de mantenerse accesible al estudio
- No valores anormales de Lab (hematología/bioquímica/electrolitos)
- No factores de riesgo cardiaco
- No participar en otros estudios
- No estar tomando medicamentos no permitidos

Población del Estudio:

- 150 Pacientes con diagnóstico de TBC resistente a Rifampicina y sensible a Fluoroquinolonas

Inicio estimado del Estudio:

- Abril 2017

Status actual:

- Aprobado por el Comité de Institucional de Ética en Investigación del HNHU para ambas sedes hospitalarias
- Aprobado por el Instituto Nacional de Salud
- En proceso de aprobación por DIGEMID