



## **Nuevas Drogas y Regimenes para la TB**

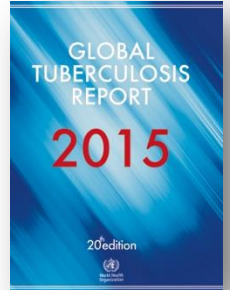
Justino (KJ) Seung, MD

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**

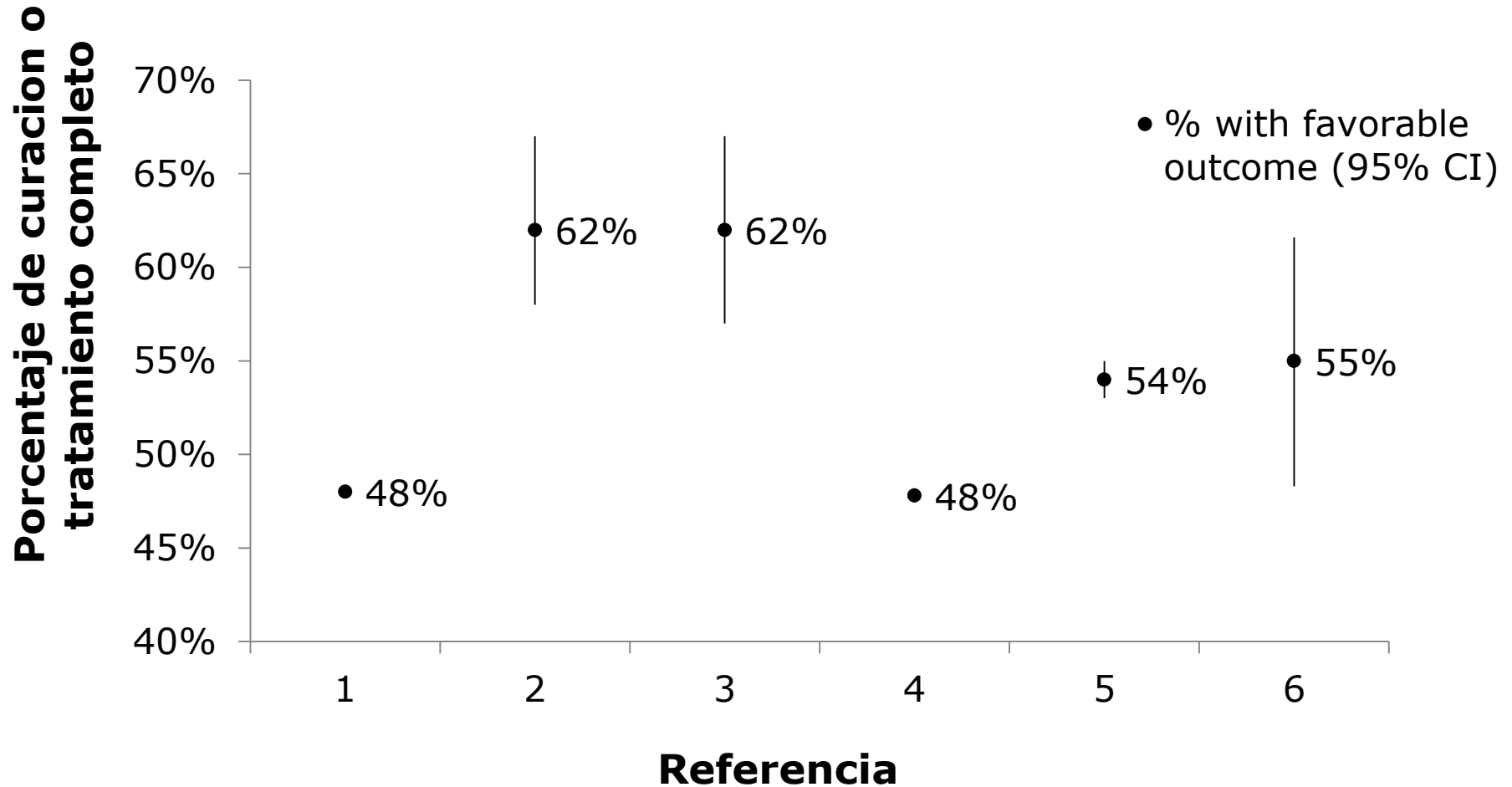


Morning dose	Evening dose
Pirazinamida: 4 tabletas	Ethionamida: 2 tabletas
Kanamicina: 1 g IM	Cycloserina: 2 capsulas
Levofloxacino: 2 tabletas	PAS: 1 sobre
Ethionamida: 1 tableta	Piridoxina: 4 tabletas
Cycloserina: 1 capsula	
PAS: 1 sobre	
AZT/3TC: 1 tableta	AZT/3TC: 1 tableta
Cotrimoxazol: 1 tableta	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](https://pic.twitter.com/j7zovDfIQ3) (UNITAID Twitter feed May 7, 2014)



# Exito en el Tratamiento para TB MDR Convencional



\*<sup>1</sup>WHO Global Report, 2013\* <sup>2</sup>Orenstein, Lancet, 2009\*; <sup>3</sup>Johnston, PLoS, 2009\*; <sup>4</sup>Diacon, AAC, 2012; <sup>5</sup>Ahuja, PLoS, 2012\*; <sup>6</sup>Skripconoka, ERJ, 2013



# Bedaquiline

(Nombre comercial =  
Sirturo®)

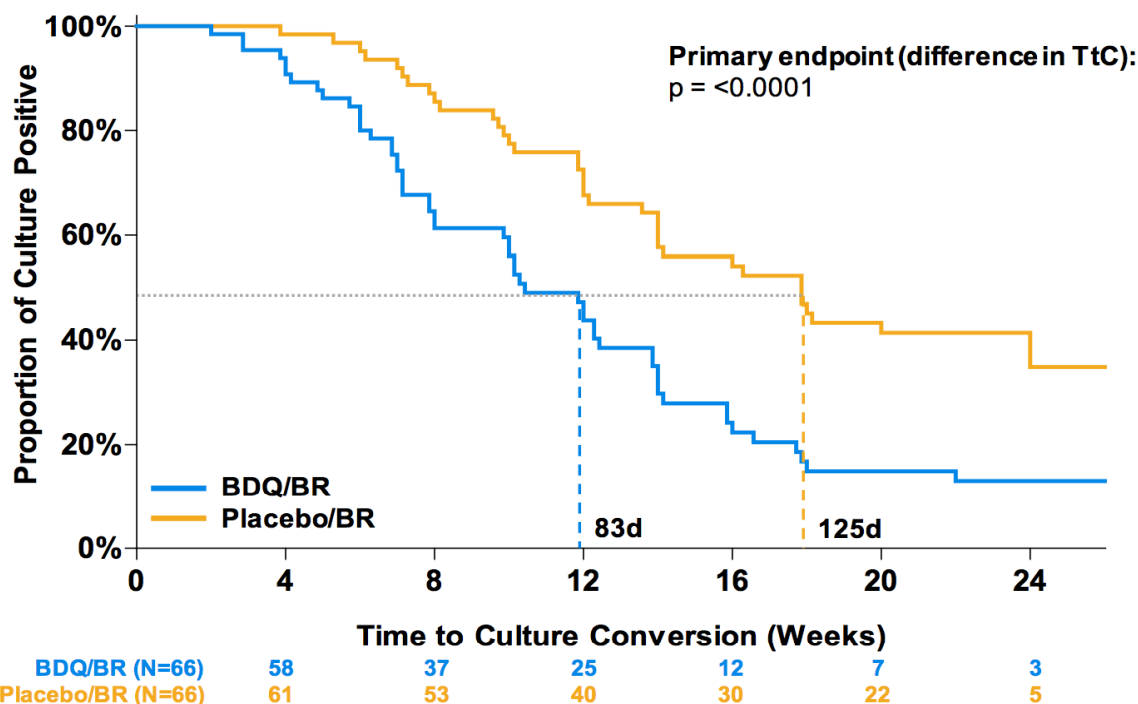


# Delamanid

(Nombre comercial =  
Delyba®)



## C208 Stage 2: Time to Culture Conversion (Wk 24 – mITT)



Median time to culture conversion was 12 weeks in the BDQ group and 18 weeks in the placebo group  
p-value from Cox proportional model adjusting for strata



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

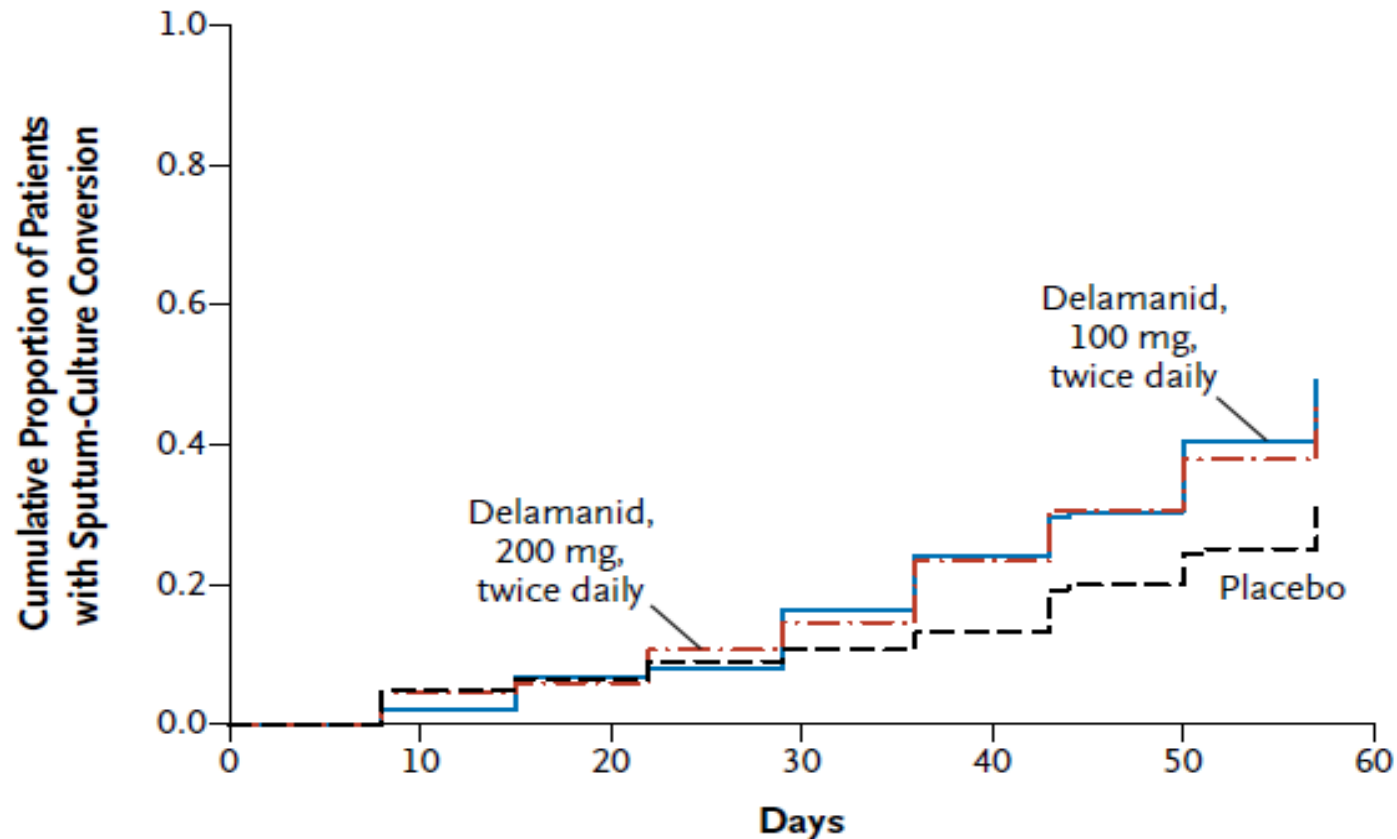
ESTABLISHED IN 1812

JUNE 7, 2012

VOL. 366 NO. 23

# Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

## A Mycobacterial Growth Indicator Tube System



Uso Compasivo de Bedaquilina para el  
Tratamiento de la Tuberculosis Multidrogo  
Resistente y la Tuberculosis Extentesamente  
Resistente: Analisis Intermedio de la Cohorte  
Francesa

**Guglielmetti L. et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2014.**

# Características de pacientes

- 35 pacientes con MDR
- Patrón de resistencia:
  - MDR: 2 (5.7%)
  - Pre-XDR (FQ-R): 10 (28.6%)
  - Pre-XDR (Inj-R): 4 (11.4%)
  - XDR: 19 (54.3%)
- Lzd (n = 33 [94.3%])
- PAS (n = 26 [74.3%])
- Am (n = 25 [71.4%])
- Imp con Amx-Clv (n = 23 [65.7%])
- Cs (n = 19 [54.3%])
- Fq (n = 16 [45.7%])
- E (n = 11 [31.4%])
- Z (n = 10 [28.6%])
- Eto (n = 8 [22.9%])
- Cfz (n = 5 [14.3%])

# Resultados

- 7 pacientes (20%) tenían  $\geq 60$  ms incremento en intervalo QT, llevando a discontinuar bedaquilina en 2 (6%) casos.
- 2 pacientes (6%) tenían elevación severa de transaminasas.
- 1 fallecido (3%) reportado sin relación a TB o tratamiento de TB.
- Después de 6 meses, de los pacientes que toleraron el tratamiento con bedaquilina (29 pacientes), **todo pero uno** (97%) convirtieron sus cultivos.
  - 1 paciente que no convirtió en los primeros 6 meses logró convertir después 8 meses con tratamiento prolongado de bedaquilina.



# **Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis**

Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K. et al. Int J Tuberc Lung Dis, 2015



# Características y Resultados

- 91 pacientes (3/2013 – 7/2014) en Sudafrica
  - 33: XDR
  - 41: pre-XDR (FQ-R)
  - 17: pre-XDR (Inj-R)
- 54 (59%) co-infectado VIH
  - Promedio CD4: 239
  - Todos recibieron TARGA al inicio de Bedaquilina
- De los 63 pacientes con seguimiento > 6 meses, 48 (76%) convirtieron sus cultivos.
- QTcF > 500 ms en 3 pacientes; se resolvieron en todos.



# World Health Organization

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

Interim policy guidance

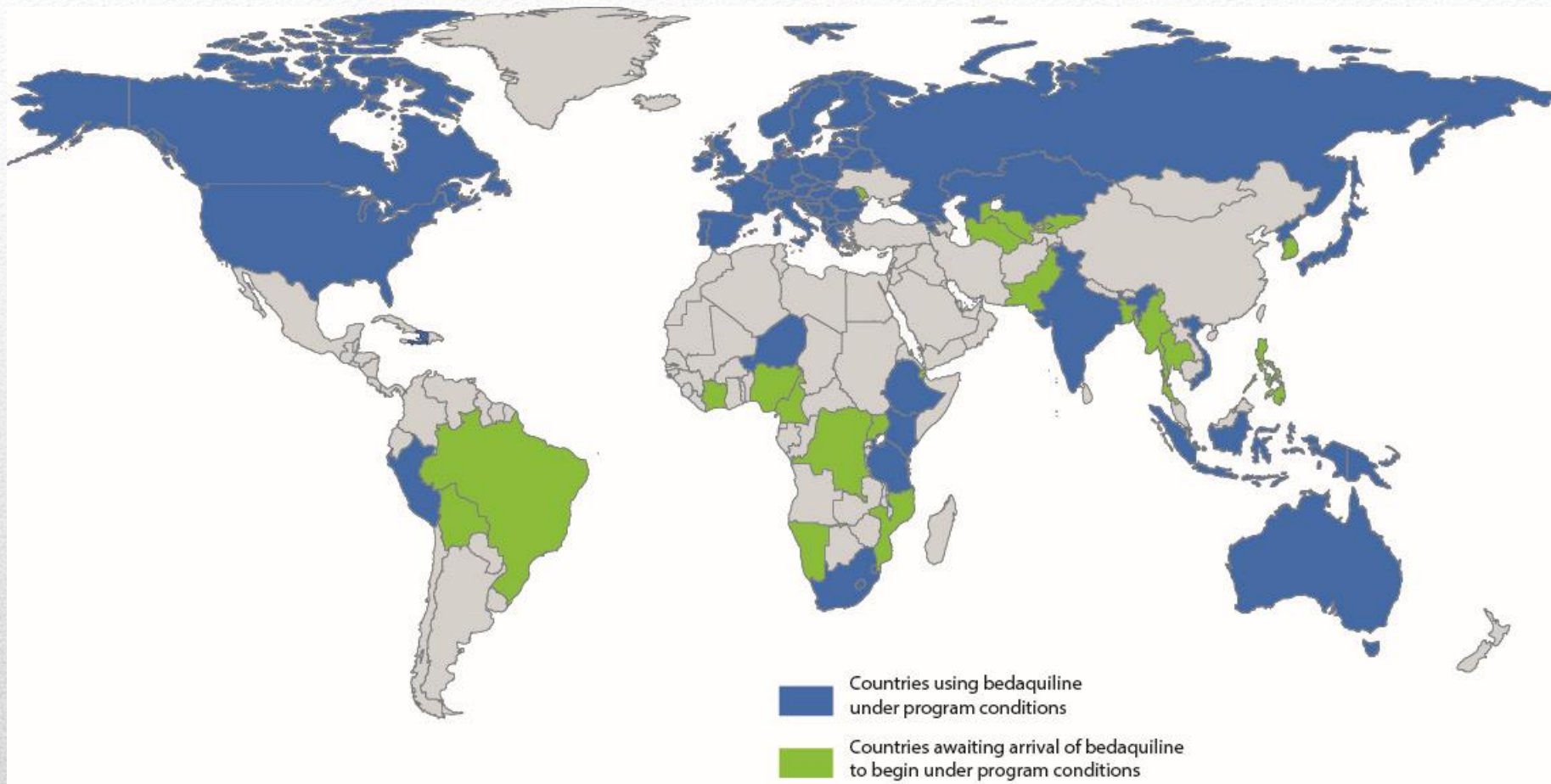
The use of  
bedaquiline in  
the treatment of  
multidrug-resistant  
tuberculosis

Interim policy guidance

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

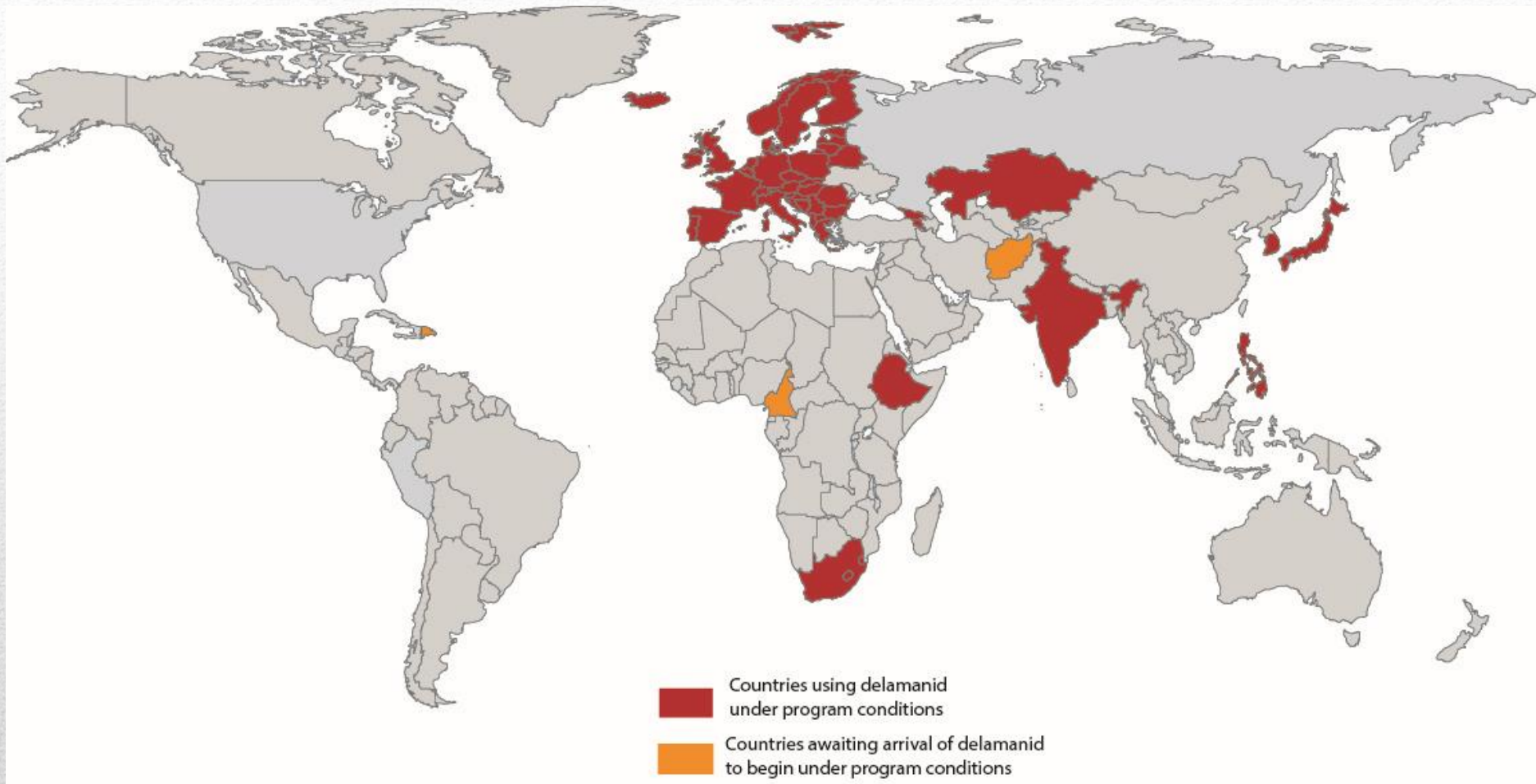
- Alto riesgo de resultados no favorables (e.g., intolerancia o contraindicación a un fármaco, enfermedad extensa o avanzada);
- Resistencia adicional a Fluoroquinolonas o Inyectables
- TB-XDR..."

"...*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."

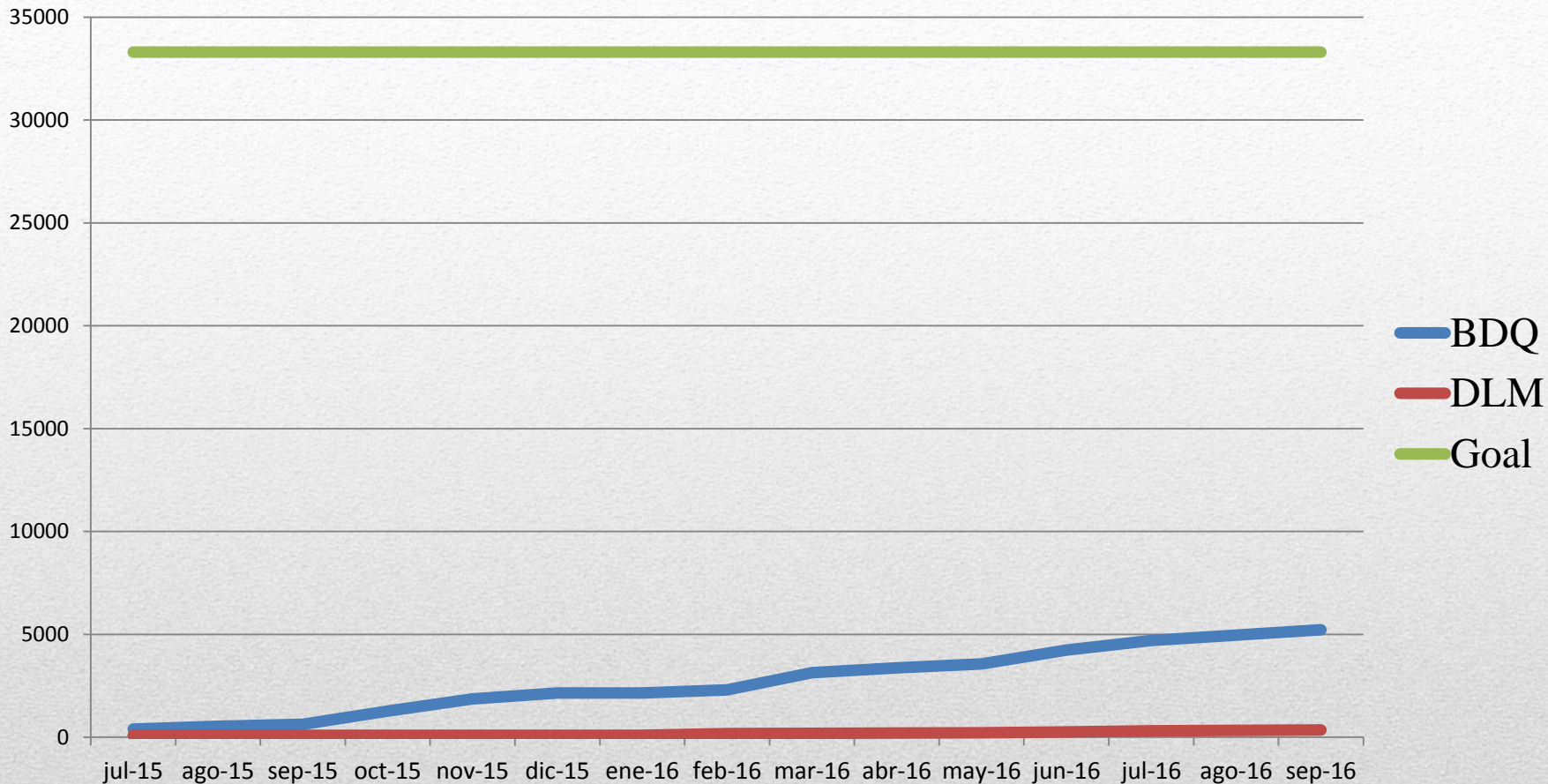


# Global BDQ Implementation





# Global DLM Implementation



# BDQ and DLM versus Minimum Estimated Global Need



## Objectives of endTB



- 1. Generar evidencia** sobre la seguridad y eficacia de los nuevo fármacos para la TB.
- 2. Acelerar la adopción** de los nuevos fármacos y regímenes novedosos para tratar la TB-MDR.
- 3. Facilitar el cambio** de las recomendaciones de la OMS, en base a evidencias.

**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



AT LEAST  
**2600**  
PATIENTS





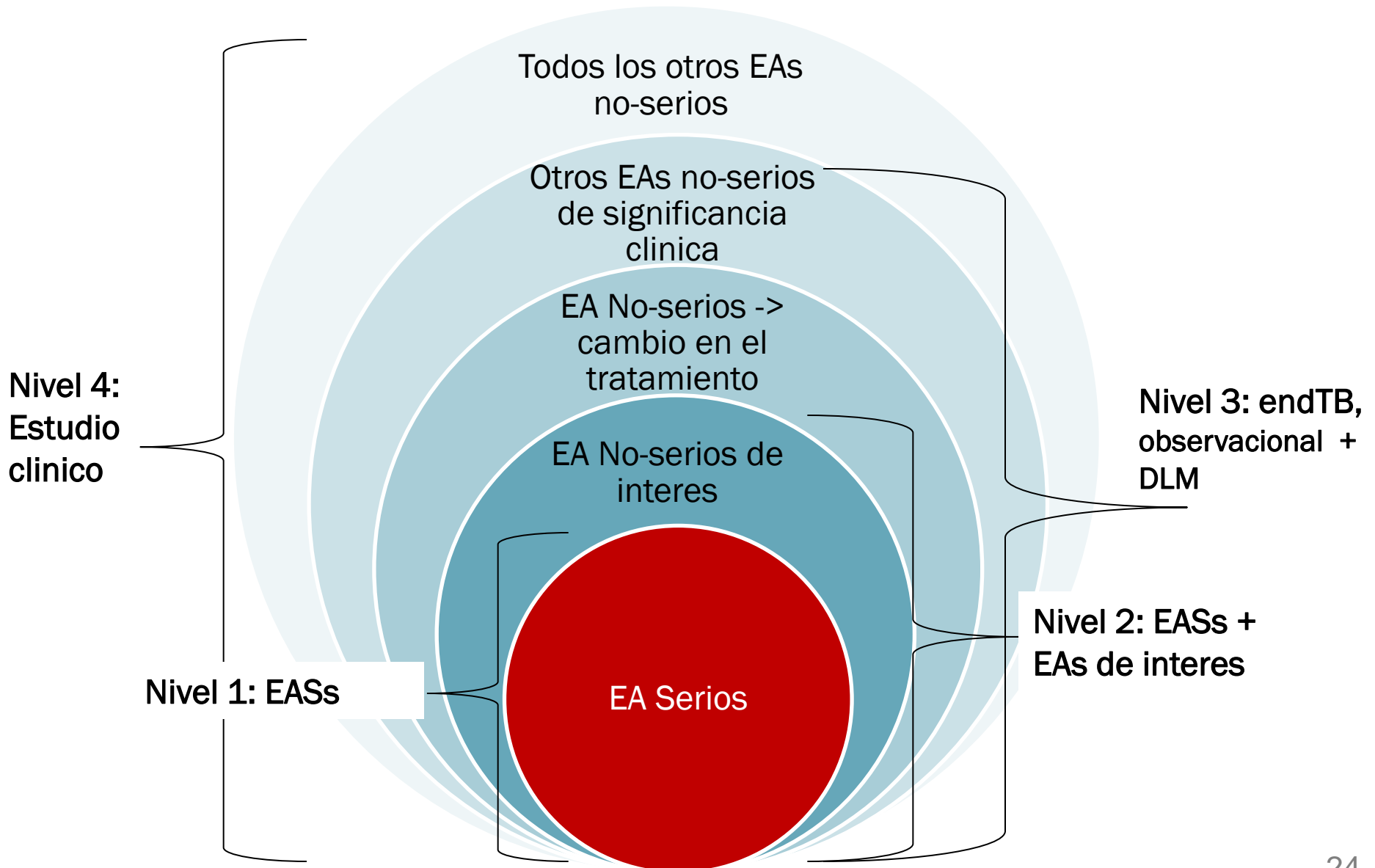
# endTB Objetivo 1

- La mayoría de las medicinas las provee el MINSA; algunas son donadas por SES.
  - Se incluye: Bedaquilina, Linezolid, Clofazimina
  - Delamanid aun no esta disponible en el Peru.
- 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 tambien aquellos pacientes que no toleran el tratamiento convencional con drogas de segunda linea.
  - Cualquier combinacion de las nuevas drogas para la TB puede ser usado.
  - Ninos y gestantdes pueden ser incluidos.
- Los pacientes son monitorizados ante la aparicion de Eventos Adversos (EA) por un Neumologo.

# Farmacovigilancia post-mercadeo

Farmacovigilancia es de particular importancia para endTB porque uno de los principales objetivos del proyecto es **introducir y monitorear el uso de nuevas medicinas anti-TB (bedaquilina y delamanid)** que han recibido aprobación condicional (acelerada), principalmente en EUA y Europa.

# RECOPIILACION DE DATOS DE SEGURIDAD





# Horario de seguimiento

- **Hemograma:** Basal, 2 semanas, mensual
- **ECG:** Basal, 2 semanas, mensual
- **Breve descarte de neuropatía periférica:** Basal, mensual
- **Agudeza visual/Descarte de daltonismo:** Basal, mensual
- **Perfil hepática:** Basal, mensual
- **Audiometria:** Basal, mensual
- **Cr, K:** Basal, mensual



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

## Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis

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

- Recientemente es la 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



## Objetivos del Estudio:

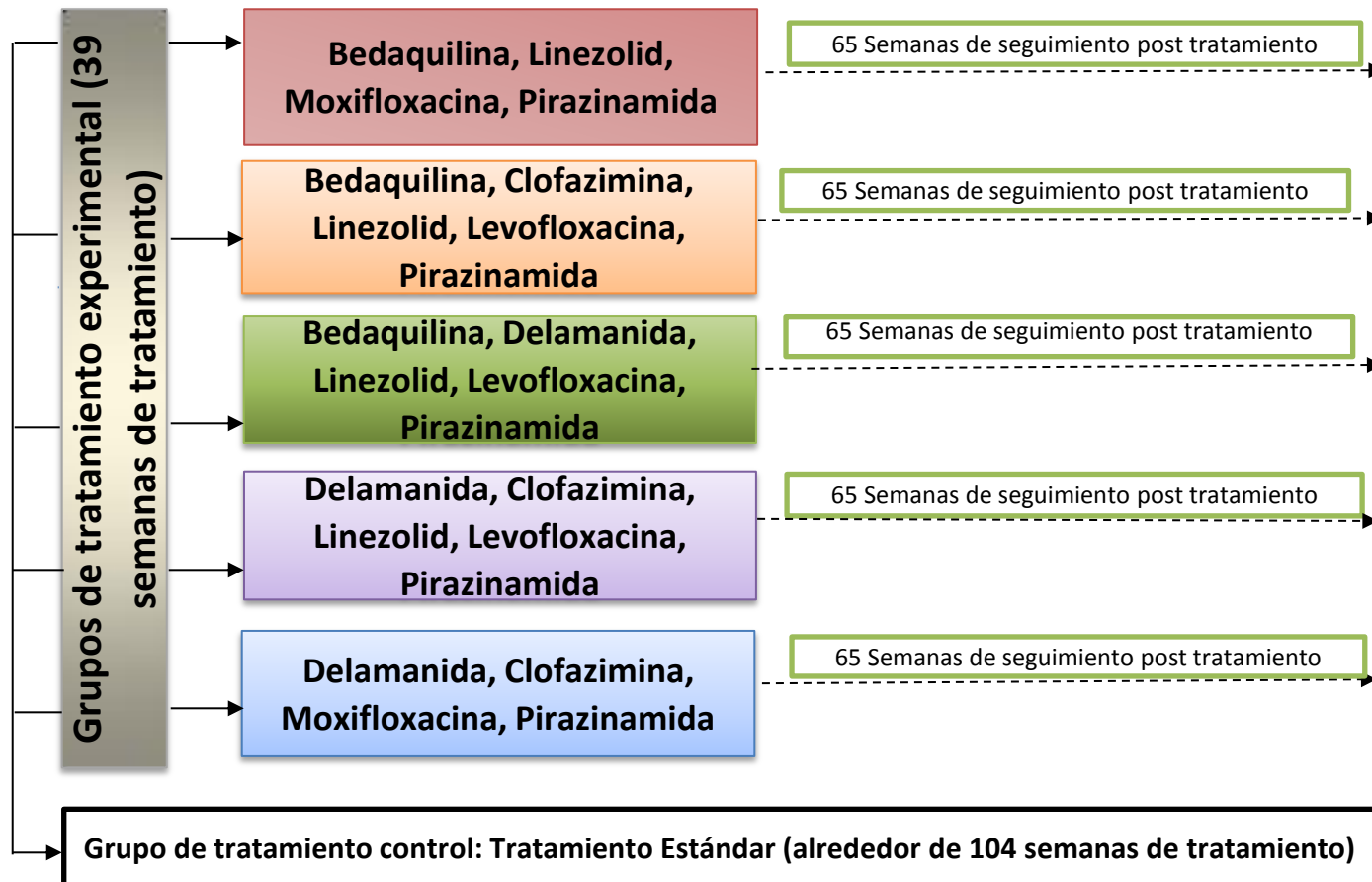
- Optimizar el uso de Bedaquilina y Delamanida junto con otros medicamentos para tratar la TB-MDR.
- Administrar las dosis oralmente, en esquemas sencillos.
- Acortar los esquemas, máximo de 9 meses.
- **Tener interacción mínima con drogas antirretrovirales.**

## Diseño del Estudio:

Ensayo aleatorizado, Fase III, con brazo control, etiqueta abierta, multinacional, que evaluará la eficacia de nuevos regímenes de combinación para el tratamiento de TB-MDR.

- Duración del estudio: 4.5 años
- Duración de la participación: 2 años
- Tiempo para completar el reclutamiento: 2.5 años

# Regímenes del Estudio



### **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