

MESA: Cooperación internacional

Moderadores: **Ernest Aibar.** *Innovads. Barcelona.*
Jaume Ollé. *Serveis Clínics. Barcelona.*

Programa endTB: experiencia de MSF con los nuevos fármacos para la TB (Delamanid y Bedaquilina)

Helena Huerga¹, Laura Moreto²

¹*Epicentre. Paris. France.* ²*Médicos Sin Fronteras. Barcelona. Spain.*

Correspondencia:

Helena Huerga

E-mail: helena.huerga@epicentre.msf.org

Laura Moreto

E-mail: laura.moreto@barcelona.msf.org

endTB ("expand new markets for TB drugs") is a four-year project designed and implemented in partnership by Médecins Sans Frontières (MSF), Partners In Health (PIH) and Interactive Research and Development (IRD). The project is funded by UNICEF and aims to increase access to bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) (1-5). A main activity of the project is to treat a minimum of 2600 MDR-TB patients across 17 countries. The project is currently being implemented in Armenia, Bangladesh, Belarus, Democratic People's Republic of Korea, Ethiopia, Georgia, Haiti, Indonesia, Kazakhstan, Kenya, Kyrgyzstan, Lesotho, Myanmar, Nepal, Pakistan, Peru and South Africa. The clinical care of the patients treated follows National Guidelines, based on WHO guidelines for the use of bedaquiline and delamanid and is done under the auspices of Ministries of Health and National TB Programs (NTP). Active monitoring and management of adverse events (aDSM) is key to the safety and management of patients receiving MDR-TB regimens that include bedaquiline and delamanid and is implemented as part of the endTB project in all countries. This includes a formal system of pharmacovigilance for the notification of serious adverse events (SAE) to relevant authorities and drug manufacturers.

As part of the endTB project, an observational study is currently being conducted to generate evidence on the efficacy and safety of these drugs. The study enrolls all patients started on a MDR-TB regimen containing bedaquiline and delamanid within the endTB project who provide written informed consent for participation. The study collects data from patients' clinical records.

MDR-TB patients who start a regimen containing bedaquiline or delamanid are required to have a full medical history, clinical examination including an assessment of visual acuity, colour blindness, peripheral neuropathy screen, pregnancy test, screen for HIV, Hepatitis B and Hepatitis C, electrocardiogram (ECG), audiogram, chest X-ray, sputum smear microscopy and culture, culture-based first- and second-line drug susceptibility testing (DST), complete blood count and hemoglobin, creatinine/urea, electrolytes, albumin, liver function tests including lipase and thyroid stimulating hormone (TSH), as per WHO interim policy recommendations. The clinical monitoring schedule includes clinical examination, ECG, audiometry (if on second-line injectable), laboratory blood tests and sputum smear microscopy and culture are repeated monthly. Patient adherence is assessed using the patient's treatment card. Data collection regarding safety focuses particularly on adverse events (AE) of interest and on SAEs. The AE of interest are: peripheral neuropathy, myelosuppression, prolonged QT interval, optic neuritis, hepatitis, ototoxicity, acute kidney insufficiency, hypokalaemia, and hypothyroidism.

From April 2015 to September 2017, a total of 1,389 patients started treatment with bedaquiline or delamanid. Median age was 36 years (range: 15-83), 67% were male, and 39% had a body mass index below 18.5 Kg/m². Resistance patterns were as follows in 1356 patients: 419 (31%) Extensively drug-resistance (XDR), 158 (11%) Pre-XDR with resistance to second line injectable, 387 (29%) Pre-XDR with resistance to fluoroquinolones, 222 (16%) MDR, 170 (13%) Rifampicin resistance. Majority of

the patients, 83%, had been previously treated with second line drugs. The reason to start treatment with bedaquiline or delamanid was in 81% of the patients related to their resistance pattern and in 19% related to intolerance to other MDRTB drugs. The proportion of patients receiving these drugs due to intolerance to other MDRTB drugs increased with time and reached 36% in the third quarter of 2017. We analyzed 6-month culture conversion rates, 12-month reversion rates and adverse events in three cohorts of patients. From 1st April 2015 to 30th September 2016, 356 patients were culture positive at treatment initiation and 291 (81.7%) converted by 6 months. From 1st April 2015 to 29th February 2016, 98 patients had culture converted and 3 (3.1%) reverted by 12-months. From 1st April 2015 to 31st October 2016, 687 patients were followed for at least 6 months. Of them, 503 (73.2%) had at least one AE of interest and 109 (15.9%) had at least one SAE in the first 6 months of treatment with bedaquiline or delamanid.

The endTB project is succeeding in placing a large cohort of patients across multiple countries on regimens including bedaquiline and delamanid under close monitoring and pharmacovigilance. Preliminary results show high culture conversion rates at 6 months, low culture reversion rates at 12 months and

adequate safety reporting. Further interim results are expected in 2018.

References

1. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 19]. 74 p. Available from: http://endtb.org/sites/default/files/2017-02/endTB_Clinical_Guide_v3.3_0.pdf
2. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. [Internet]. 2017 May 21 [cited 2017 Oct 18];49(5):1700387. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00387-2017>
3. Skrahina A, Hurevich H, Falzon D, Zhilevich L, Rusovich V, Dara M, et al. Bedaquiline in the multidrug-resistant tuberculosis treatment: Belarus experience. *Int J Mycobacteriology*. [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Oct 18];5:S62-3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212553116302345>
4. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 Jun 7 [cited 2017 Oct 18];366(23):2151-60. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1112433>
5. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6).

Resultados clínicos y microbiológicos en un área rural de Angola con alta prevalencia de multidrogoresistencia

Ariadna Rando Segura, María Luisa Aznar de Alegría

Hospital Universitari Vall d'Hebron. PROSICS. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Ariadna Rando

E-mail: a.rando@vhebron.net

Angola, oficialmente la República de Angola, es un país ubicado en la costa occidental del sur de África, antigua colonia portuguesa hasta 1975. Está incluida dentro de los 22 países del mundo con mayor carga de tuberculosis, ocupando la posición 18 de este ranking en el año 2014. Según el informe de la OMS de 2014, hubo 90,000 personas que enfermaron de tuberculosis y 10,000 fallecieron por esta causa. Estas estimaciones equivalen a una tasa de incidencia global de 370 casos por cada 100,000

habitantes. Por otro lado, también forma parte del grupo de países con mayor prevalencia de tuberculosis multiresistente. Según datos de la OMS se estima una prevalencia de un 1,7% entre los casos nuevos y de un 17% entre los casos previamente tratados, aunque no existen datos reales debido a la falta de laboratorios de microbiología capaces de realizar cultivos de micobacterias y la ausencia de métodos rápidos de detección de resistencias a *Mycobacterium tuberculosis* complex.

El Hospital Nossa Senhora da Paz, situado en Cubal, un municipio de unos 250.000 habitantes de la provincia de Benguela, en el sud del país, es un centro de referencia de tuberculosis a nivel nacional. Desde 2008 trabaja en colaboración con el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona en diferentes proyectos dentro del ámbito sanitario. Uno de ellos permitió que entre abril de 2014 y julio de 2015, con el soporte financiero de PROBITAS, se llevara a cabo un estudio epidemiológico en el que se realizaron cultivos de esputo y pruebas de sensibilidad por métodos fenotípicos y genotípicos a todas las muestras basales de los pacientes con tuberculosis, así como una prueba rápida de reacción en cadena de la polimerasa y de resistencia a rifampicina (GeneXpert MTB/RIF) a todos los pacientes previamente tratados y a aquellos casos nuevos en los que la baciloscopia fue positiva tras dos meses de tratamiento.

En el periodo de estudio se incluyeron un total de 422 pacientes, 311 (74%) fueron casos nuevos y los restantes 111 (26%) eran pacientes previamente tratados. Basándonos en el antibiograma fenotípico registramos un 8,0% de multiresistencia en casos nuevos y un 71.1% en pacientes previamente tratados. Estos datos revelan cifras de multiresistencia alarmantes, más de cuatro veces la prevalencia de tuberculosis multiresistente estimada por la OMS. No se demostró ningún caso de tuberculosis extremadamente resistente. Paralelamente, también se evaluó el perfil de mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina (*gen rpoB*) de las cepas circulantes, ya que la utilidad de las técnicas moleculares de detección de resistencia podía verse afectada por variaciones de estas entre

diferentes regiones geográficas. Se estudiaron un total de 81 cepas resistentes, de las cuáles 50 (62.5%) eran portadoras de la mutación S531L. El resto de mutaciones detectadas fueron: D516V (15, 18.5%), H526D (3, 3.7%), H526Y (2, 2.5%) H526L (1, 1.2%), S531F (1, 1.2%), S531W (1, 1.2%), doble mutación L511P+S574L (2, 2.5%), doble mutación D516Y+L533P (1, 1.2%), doble mutación L530M+S531F (1, 1.2%), inserción S512_Q513insR (1, 1.2%) y la delección N518del (1, 1.2%). Hubo 2 cepas, fenotípicamente resistentes a rifampicina, que no presentaron mutaciones en las regiones del gen *rpoB* asociadas a resistencia. Por lo que los métodos moleculares de detección de resistencia, por sí solos no hubieran sido capaces de detectar como resistentes estas dos últimas cepas. Además, entre las cepas que mostraron sensibilidad a rifampicina por métodos fenotípicos encontramos 7 cepas con mutaciones asociadas a bajo nivel de resistencia. Estos datos respaldan el uso generalizado de los ensayos moleculares para la detección rápida de resistencia a rifampicina.

Estos datos confirman que la tuberculosis es un problema gran magnitud en Angola. No sólo por la elevada incidencia sino por la alta prevalencia de tuberculosis multiresistente, sobretudo en casos previamente tratados. Esto refuerza la necesidad de la incorporación en la práctica asistencial diaria de métodos de diagnóstico rápido de resistencias, la construcción de laboratorios con capacidad de realizar cultivos y antibiogramas de micobacterias, la incorporación de infraestructuras para el aislamiento y correcto manejo/tratamiento de los pacientes, así como la formación de personal sanitario.

Luces y sombras en las intervenciones dirigidas a la detección de TB en países de alta carga

Oriol Ramis

TL del equipo de evaluadores de proyectos TB REACH. StopTB Partnership.

Correspondencia:

Oriol Ramis

E-mail: oriol@epirus.cat

Estimamos que cada año alrededor de nueve millones de personas enferman de tuberculosis en el mundo, pero de ellos más de un tercio (alrededor de 3 millones) no alcanzan a que su enfermedad sea conocida por los sistemas oficiales de notificación. Muchos de ellos por no tener acceso a diagnóstico ni/o al tratamiento. Otros, porque son tratados y diagnosticados en sistemas de salud, especialmente en sistemas privados formales o informales, que no notifican los casos encontrados y de quienes tampoco conocemos la efectividad del tratamiento suministrado.

TB Reach es una iniciativa de Stop TB Partnership para identificar el mayor número posible de estos casos perdidos, es decir, mejorar la detección de casos lo más precozmente posible para que sean tratados de forma apropiada. TBReach financia o financió proyectos en 46 países a través de 142 organizaciones distintas (administraciones públicas, ONGs, Universidades, asociaciones de todo tipo) con fondos de hasta 1 millón de dólares. La primera ola de proyectos fue desplegada en el año 2010 y actualmente se están ejecutando los proyectos financiados en su quinta "ola".

Diez años de operaciones nos permiten ofrecer ya algunas hipótesis sobre las potencialidades de la búsqueda activa de casos en países de alta carga, incluyendo actividades tales como el seguimiento de contactos, el screening bacteriológico en poblaciones de mayor riesgo o la intervención directa sobre el sistema de salud influyendo en la práctica del despistaje oportu- nista de síntomas en los contactos asistenciales. La penetración en el sector privado formal e informal, que es mayoritario como puerta de acceso a la asistencia en muchos de los países de alta carga, es una de las intervenciones que ofreció un impacto identificable.

La evaluación de TB REACH ha desarrollado el concepto de "adicionalidad" para medir el impacto de la búsqueda activa de casos sobre la notificación, diferenciándolo del de la identificación de casos. Es sobre este concepto que se evalúa el éxito de los proyectos. El concepto teórico de adicionalidad se basa en los casos identificados que no lo hubieran sido en ausencia de la intervención y se mide mediante la diferencia en la notificación de casos al final de la intervención y la notificación al inicio, corregida por la tendencia de los últimos tres años (o con adaptaciones adecuadas de medida de la tendencia).

La aparición de nuevas tecnologías diagnósticas parece mejorar la calidad del diagnóstico y varía la proporción entre casos demostrables bacteriológicamente y los que no lo son, pero en pocos casos logra identificar los casos perdidos. De hecho empezamos a disponer de evidencia que la implementación masiva de X-pert reduce el número de notificaciones posiblemente por una percepción de seguridad en el diagnóstico de "ausencia" de TB en caso de resultado negativo. También revisaremos efectos indeseables de la búsqueda activa de casos observados en los proyectos.

Finalmente se presentará la ola 6, cuyo período de solicitudes acaba de abrirse, y sus características especiales.

Bibliografía recomendada

- <http://www.stoptb.org/global/awards/tbreach/wave6.asp>
- Blok L, Creswell J, Stevens R, Brouwer M, Ramis O, Weil O, *et al.* A pragmatic approach to measuring, monitoring, and evaluating interventions for improved tuberculosis case detection. *Int Health.* 2014;6:181-8 doi: 10.1093/inthealth/ihu055
- Lönnroth K, Corbett E, Golub J, Godfrey-Faussett P, Uplekar M, Weil D, *et al.* Systematic screening for active case tuberculosis: rationale, definitions and key considerations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(3):289-98.