

MESA: Nuevas pautas de tratamiento en TB

Moderadores: Virginia Pomar. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

José Antonio Martínez. Hospital Clínic. Barcelona.

Analysis of pooled delamanid clinical trials data and new Otsuka TB product developments

Robert Hittel

Otsuka Pharmaceuticals. Frankfurt.

Correspondencia:

Robert Hittel

E-mail: NHittel@otsuka-onpg.com

Update on Delamanid

Results from Delamanid pooled Analysis for treatment of MDR-TB

Data from a randomised, placebo-controlled phase 2b trial of delamanid and an open-label extension trial were combined with that of phase 3 trial in order to analyse common sputum culture conversion endpoints and long-term treatment outcomes from both trials in a larger and more heterogeneous population. Delamanid was associated with a 30% higher proportion of sputum culture conversion at 2 months (51.1% vs. 39.4%; RR 1.30, $p=0.003$) and a faster time to sputum culture conversion over 2 months (HR 1.53, $p=0.001$) compared to placebo. For 24-month treatment outcomes, subjects exposed to >6 months vs. <2 months of delamanid had higher rates of favourable outcomes (78.9% vs. 66.2%; RR 1.14, $p=0.001$) and lower mortality (3.0% vs. 6.3%; RR 0.46, $p=0.023$). This analysis of pooled data suggests that adding delamanid to an optimized background regimen may significantly accelerate time to sputum culture conversion and improve long-term treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis patients by reducing mortality by more than 50%.

Increasing access to delamanid world wide

More than 8000 courses for delamanid have been supplied in 76 countries under normal programmatic conditions, compassionate use and expanded access programs. Among these countries

are 28 of the 30 WHO high MDR-TB burden countries. Regulatory approvals have been achieved in China, EU, Hong Kong, India, Japan, South Korea, Philippines, Turkey, Turkmenistan, and NDAs submitted in Indonesia, Peru, Russian Federation, South Africa, Ukraine and for WHO Prequalification.

Collaborative Research with delamanid

Several so collaborative studies are currently ongoing to optimise delamanid's use in safer and shorter regimens. Focus of the regimes investigated in the trials are 'all-oral' regimens, combining delamanid with bedaquiline, paediatric trials and empiric pan-TB regimen.

Otsuka's new compound OPC-167832

Pharmacological profile, in-vitro and in-vivo data

OPC-167832 is Otsuka's new ant-TB compound. One mechanism of action of OPC-167832 is as a DprE1 inhibitor. DprE1 is specific to acid-fast bacilli and OPC-167832 is not active against standard strains of aerobic and anaerobic bacteria. This mode of activation is different from other existing anti-TB drugs and there is no cross resistance. OPC-167832 has a very low rate of mutations leading to spontaneous resistance and is active against both rapidly growing intracellular and slower growing intracellular bacteria. OPC-167832 combines well with improved

reduction in CFU's in lung and spleen when used in combination with delamanid, BDQ, quinolones and PZA.

Early Clinical (SAD and MAD) Trials

Single dose Phase 1 studies in healthy volunteers have been completed successfully. A multiple dose EBA study to evaluate safety and efficacy in subjects with uncomplicated, smear-positive, drug-susceptible pulmonary has started. The effect of OPC-167832 on sputum CFU counts will be investigated for different doses of OPC-167832 as well as in combination with delamanid and compared to the standard regimen RHZE.

Otsuka's LAM Diagnostic Kit

Sputum LAM as a biomarker in TB patients

LAM is a major component of mycobacterium cell wall comprising up to 1.5% of total bacterial weight and thus is a major antigen of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) bacilli. Sputum LAM is measured by a quantitative immunoassay (ELISA) using novel anti-LAM monoclonal antibodies developed by Otsuka that bind to the epitopes specific for LAM from MTB and a few slow-growing NTMs. Change in the concentration of LAM in sputum likely reflects the change of bacterial number in the lung lesion.

Otsuka Sputum LAM measurement as a drug development tool

Sputum LAM could serve as a novel tool for more rapidly assessing treatment response to TB regimens (in addition to but

not replacing culture-based endpoints) as the current LAM-ELISA test platform can be run in about 6 hours. LAM Elisa therefore provides accelerated and novel approaches to TB drug development such as adaptive designs (e.g., clinical trials with adaptations based on real-time assessment of treatment response).

Otsuka LAM study results

Sputum LAM has been quantified using the LAM-ELISA in three completed Clinical Studies. Two studies using diagnostic sputum specimens prior to treatment, one study using sputum specimens obtained from drug-sensitive TB patients under 4-drug Isoniazid (H), Rifampin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E) treatment for 56 days. One completed study using Biobank samples (banked sputum specimens obtained from TB suspects by the Foundation for Innovative New Diagnostics, Geneva, Switzerland). One clinical study involving the use of the LAM Elisa in comparison to standard CFU culture measurements (NexGen EBA sponsored by NIAID) is ongoing. Conducted in South Africa, patients are treated for 14 days with a variety different novel treatment regimens and includes assessment of radiologic and immunologic biomarkers of sterilizing drug activity in tuberculosis (NCT02371681).

From the completed studies, sensitivity and specificity of the LAM Elisa test was measured as 0.71 and 0.97 respectively. In addition, data indicate that the LAM-ELISA may be used to quantitate Mtb load in sputum from pulmonary patients prior to treatment and changes in CFU counts in sputum measured on LJ medium of by MGIT-TTD correlate well with changes in LAM ELISA measurement during TB treatment.

MDR-TB: The experience of MSF with new drugs

Helena Huerga

Epicentre, Médecins Sans Frontières, Paris, France

Correspondencia:

Helena Huerga

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

Each year, there are an estimated 600,000 new cases of rifampicin-resistant (RR) or multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients. Globally, the cure rate for MDR-TB is only 54%.

Bedaquiline and delamanid were approved for use in MDR-TB patients in 2012 and 2013 respectively, the first two new drugs for TB developed in 50 years. Despite the dire need for improved

treatment for MDR-TB, there has been surprisingly little uptake of delamanid and bedaquiline globally. endTB was established to address barriers to access of these two drugs, such as lack of country registration, high price, and lack of clinician and National TB Programme experience. It is funded by Unitaaid and implemented by a consortium of non-governmental organizations—Partners In Health (PIH), Médecins Sans Frontières (MSF), and Interactive Research and Development (IRD)—in partnership with National TB Programmes around the world.

One of the main activities of endTB is a multi-centre observational study of the effectiveness and safety of delamanid and bedaquiline. The endTB observational study follows patients who receive treatment regimens containing bedaquiline or delamanid in 17 countries on four continents. This is the largest closely followed cohort of patients receiving bedaquiline or delamanid in the world. Active monitoring and management of adverse events (aDSM) is key element in the study and is implemented in all countries. This includes a formal system of pharmacovigilance for the notification of serious adverse events (SAE) to relevant authorities and drug manufacturers.

Between 1 April 2015 and May 2018, 2,218 patients initiated treatment with bedaquiline or delamanid in the endTB cohort: 1,659 patients received at least bedaquiline and 1,005 at least delamanid. Both drugs were used concurrently in 324 patients. The endTB cohort broadly represents RR-TB patient heterogeneity. The cohort includes children <18 years (n=70), patients living with HIV (n=298), hepatitis C (n=245) and diabetes (n=262), and 641 patients with XDR-TB.

In interim analyses among 1,244 RR-TB patients in the endTB study who received bedaquiline or delamanid as part of an MDRTB regimen between 1 April 2015 and 30 June 2017, there was no evidence of any major safety issue with either delamanid or bedaquiline. QT interval prolongation is known to be associated with both drugs, but in the endTB cohort, clinically relevant prolongation was not very common and much less frequent than clinically relevant adverse events associated with conventional second-line TB drugs. Only 2.7% of patients experienced a QTcF

> 500 ms, while adverse events associated with injectables or linezolid were much more common. In total, 35.6% of patients who received an injectable were estimated to experience at least one injectable-related toxicity (hearing loss, acute renal failure, or hypokalaemia/ hypomagnesemia); 19.9% of patients receiving an injectable experienced new or worsening hearing loss; and 11.0% of patients receiving linezolid experienced at least one toxicity commonly attributed to linezolid (peripheral neuropathy, optic neuritis or myelosuppression). While clearly there is a role for ECG screening in MDR-TB treatment, more resources and energy should be allocated to screening for more common and potentially more deadly adverse events that are associated with other drugs.

These findings suggest that both bedaquiline and delamanid are likely to play an expanded role in achieving improved treatment response in MDR-TB.

References

1. Bedaquiline and delamanid containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns - endTB interim analysis. July 2018. Available from: <http://endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>
2. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. 2017. 74 p. Available from: http://endtb.org/sites/default/files/2017-02/endTB_Clinical_Guide_v3.3_0.pdf
3. Bastard M, Guglielmetti L, Huerga H, Hayrapetyan A, Khachatryan N, Yegiazaryan L, Faqirzai J, Hovhannisyan L, Varaine F, Hewison C. Bedaquiline and Repurposed Drugs for Fluoroquinolone-Resistant MDR-TB: How Much Better Are They? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 3. doi: 10.1164/rccm.201801-0019LE. [Epub ahead of print]
4. Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, Kotrikadze T, Hayrapetyan A, Avaliani Z, Kiria N, Yegiazaryan L, Chumburidze N, Kirakosyan O, Atshemyan H, Qayyum S, Lachenal N, Varaine F, Huerga H. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Jul 1;22(7):766-72
5. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, Khachatryan N, De Avezedo V, Egazaryan L, Shroufi A, Kalon S, Cox H, Furin J, Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 May;18(5):536-44.

Actualización en el tratamiento de la tuberculosis según patrón de resistencias

José A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrin". Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

José A. Caminero Luna

E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

El tratamiento de todas las formas de tuberculosis (TB) debe basarse en 2 principios básicos, la asociación de fármacos para evitar la selección de resistencias y el tratamiento prolongado para intentar matar a *Mycobacterium tuberculosis* en sus diferentes estados metabólicos de crecimiento y división¹⁻³.

Una vez aceptado que asociar fármacos es el principio más básico del tratamiento de la TB, la pregunta sería cuantos fármacos es necesario combinar para evitar la selección de resistencias de *M. tuberculosis* a los diferentes medicamentos. Y, basándonos en el número de bacilos que son necesarios para que se seleccione un mutante resistente natural a los diferentes medicamentos, se puede concluir que con asociar 2-3 buenos fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis* es más que suficiente para evitar este desarrollo de resistencias². Por este motivo, durante décadas la TB se trató con una combinación de 9 meses con isoniacida (H) y rifampicina (R)-9HR-, o una combinación de 6 meses con HR, con el refuerzo de la pirazinamida (Z) los dos primeros meses (2HRZ/4HR). Después, se tuvo que añadir el etambutol (E) para cubrir la posibilidad de que la TB ya viniese con una resistencia inicial a H. Pero ahora que se está teniendo acceso a test moleculares rápidos, que detectan en 24-48h la posible resistencia a H+R, en los casos en que se confirme la susceptibilidad a estos dos fármacos, que seguirán siendo la gran mayoría, no sería necesario el utilizar el E y bastaría con volver de nuevo a la pauta de 2HRZ/4 HR².

Los mismos conceptos respecto a la asociación de fármacos se deben aplicar para los casos de TB con resistencia a fármacos (TB-FR), donde también durante muchos años se ha recomendado que se asocien un mínimo de 4 fármacos porque algunos de ellos podían venir comprometidos con una resistencia inicial, o eran bastante débiles en su acción frente a *M. tuberculosis*²⁻³. Pero ahora, con la nueva clasificación de fármacos que ha publicado la Organización Mundial de la Salud⁴ (OMS, Tabla 1) para el tratamiento de la TB con resistencia a R (TB-RR) o con multi-

fármaco resistencia (TB-MFR), la situación cambia radicalmente. Esta clasificación se parece mucho a la que propuso nuestro Grupo en el año 2015³, en base a la diferente actividad bactericida y esterilizante de los diferentes medicamentos anti-TB (Tabla 2).


Y es que ahora la OMS⁴ incluye en el Grupo A 3 fármacos muy activos frente a *M. tuberculosis* (levofloxacino Lfx/moxifloxacino Mfx, bedaquilina -Bdq- y linezolid -Lzd-), y dos de ellos tan nuevos (Bdq y Lzd) que se presume su total sensibilidad. Es por ello que se debe asumir que con asociación de estos tres fármacos debe ser suficiente para curar todas las formas de TB, incluso aquellas cavitarias avanzadas. Y, en los casos de resistencia a alguna de las fluoroquinolonas, que se puede detectar de forma rápida por test moleculares, sustituir esta por los dos fármacos incluidos en el actual Grupo B de la OMS, clofazimina (Cfz) y cicloserina (Cs).

Sin embargo, la OMS recomienda que se utilicen estos 5 fármacos a la vez⁴ (los 3 del Grupo A y los 2 del Grupo B), basándose en las conclusiones de un meta-análisis publicado muy recientemente⁵ (que ha sido la base de esta nueva clasificación de fármacos propuesta por OMS), que concluye que se obtienen mejores resultados asociando 5 fármacos. Pero esta conclusión se obtiene porque en el tratamiento de la práctica totalidad de los enfermos incluidos en los estudios analizados se combinaban muchos fármacos de actividad muy débil (como concluyen también en la publicación⁵) y con una elevada posibilidad de que existiese algún grado de resistencias. Por lo tanto, no es lo mismo combinar fármacos anti-TB débiles en su acción frente a *M. tuberculosis* y con posible resistencia como etionamida/protonamida, etambutol, pirazinamida, cicloserina, PAS; a asociar fármacos potentes y con sensibilidad como las fluoroquinolonas (FQs), Lzd y Bdq. Luego la conclusión de este meta-análisis⁵ respecto a este número de fármacos necesarios para tratar la TB-RR/MDR no se puede extrapolar a cuando se va a asociar los 3 fármacos ahora incluidos en el Grupo A

Tabla 1. Guías OMS 2018. Tratamiento MDR/RR-TB. Clasificación de fármacos para regímenes prolongados.

Grupo	Fármaco	Abreviatura
Grupo A Incluir los 3 fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Levofloxacino o	Lfx
	Moxifloxacino	Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o	Cs
	Terizidona	Tr
Grupo C Añadir par completar los regímenes y cuando los fármacos de Grupo A o B no pueden ser utilizados	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem/cilastatina o Meropenem	lpm/Cln Mpn
	Amikacina o (Estreptomina)	Am (S)
	Etionamida o Prothionamida	Eto Pto
	Ácido para-amino-salicílico	PAS

Rapid Communication:
Key changes to treatment of multidrug- and
rifampicin-resistant tuberculosis
(MDR/RR-TB)



August 2018

Tabla 2. (Tomado de ref. 3)

Group name	Anti-tuberculosis drugs
Group 1	First-line oral drugs: isoniazid, rifampizin, ethambutol, pyrazinamid
Group 2	Quinolones: high-dose levofloxacin, moxifloxacino
Group 3	Linezolid, bedaquiline (?), delamanid (?)
Group 4	Injectable second-line drugs: kanamycin, amikacin, capreomycin
Group 5	Ethionamide/prothionamide, clofazimide, cartapenems (?)
Group 6	Cycloserine, <i>p</i> -aminosalicylic acid, amoxicillin/clavulanic acid

Otro tema importante a analizar es la duración del tratamiento. Y esta siempre va a depender del número de fármacos con actividad esterilizante que vayan en el régimen de tratamiento¹⁻³. Antes de que se descubriese la R, con su potente actividad esterilizante, los tratamientos tenían que prolongarse hasta un mínimo de 18 meses, no sólo para que el enfermo se curase, sino también para evitar que se pudiesen producir recaídas posteriores¹⁻³. Sólo la R fue capaz de reducir el tiempo de tratamiento a 9 meses, duración que incluso se pudo reducir a 6 meses cuando a R se le asociaba la acción esterilizante de Z¹. Pero, cuando se diseñaron los esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR, como se aceptaba la resistencia a R y la más que sospechosa resistencia a Z, se tuvo que volver al tratamiento de un mínimo 18 meses. Y es que en estos tratamientos sólo iba la acción esterilizante de las FQs. Pero en los últimos años este tratamiento se pudo

acortar a 9 meses de nuevo cuando a la acción de las FQs más esterilizantes (altas dosis de Mfx-hmfx- o de gatifloxacino) se le unía la acción esterilizante de Cfz. Estos regímenes (4 Am-hmfx-Cfz-Pto-hH-E/5hMfx-Cfz-Z-E)⁶ siguen siendo recomendables en pacientes en los que se asegure que existe sensibilidad a FQs por técnicas moleculares y que se pueda controlar la posible oto-toxicidad que puede producir la amikacina (Am)⁵.

Pero la otra opción para el tratamiento de la TB-RR/MDR es la de utilizar regímenes de administración totalmente orales, posiblemente menos tóxicos, pero que se están denominando por OMS como alargados⁵. Y es que se tiende a recomendar 19-22 meses de tratamiento si se recurre a los fármacos de los Grupos A y B⁵. Pero una revisión de la actividad de los fármacos de los Grupos A y B, permite aceptar que 4 de ellos (Mfx/Lfx, Bdq, Lzd y Cfz) tiene actividad esterilizante³, por lo que se podría aceptar

que con sólo 9 meses de la asociación de estos fármacos debería ser más que suficiente como para curar al paciente con un riesgo de recaídas mínimo.

Por lo tanto, la demostración de la buena actividad de fármacos como Lfx/Mfx, Bdq, Lzd, Cfz y Delamanid (aún incluido en el Grupo C sólo porque se están analizando los datos más recientes de su actividad), permite poder ofrecer tratamientos más eficaces, posiblemente más cortos, y totalmente orales en el tratamiento de la TB-RR/MDR.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3: Suppl. 2, S231-S279.
2. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, Tadolini M. Treatment and drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir Monograph* 2018/in press).
3. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015;46:887-93.
4. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug -and rifampicin- resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). World Health Organization 2018. WHO/CDS/TB/2018.18
5. The collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient data in MDR-TB treatment 2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:821-34.
6. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant *Tuberculosis*. *Arch Bronconeumol*. 2017 Sep; 53(9):501-9.