

I nuovi farmaci antitubercolari

Fabio Franzetti

U.O. Malattie Infettive

Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (Va)

ASST Valle Olona, Regione Lombardia

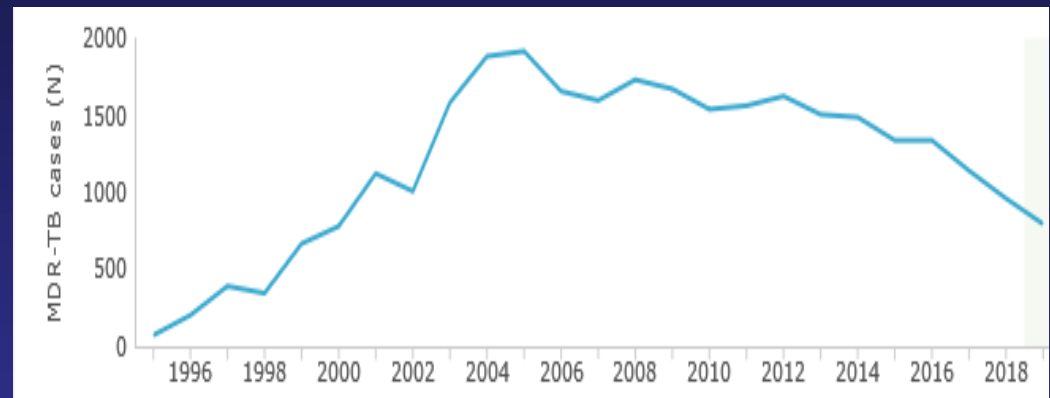
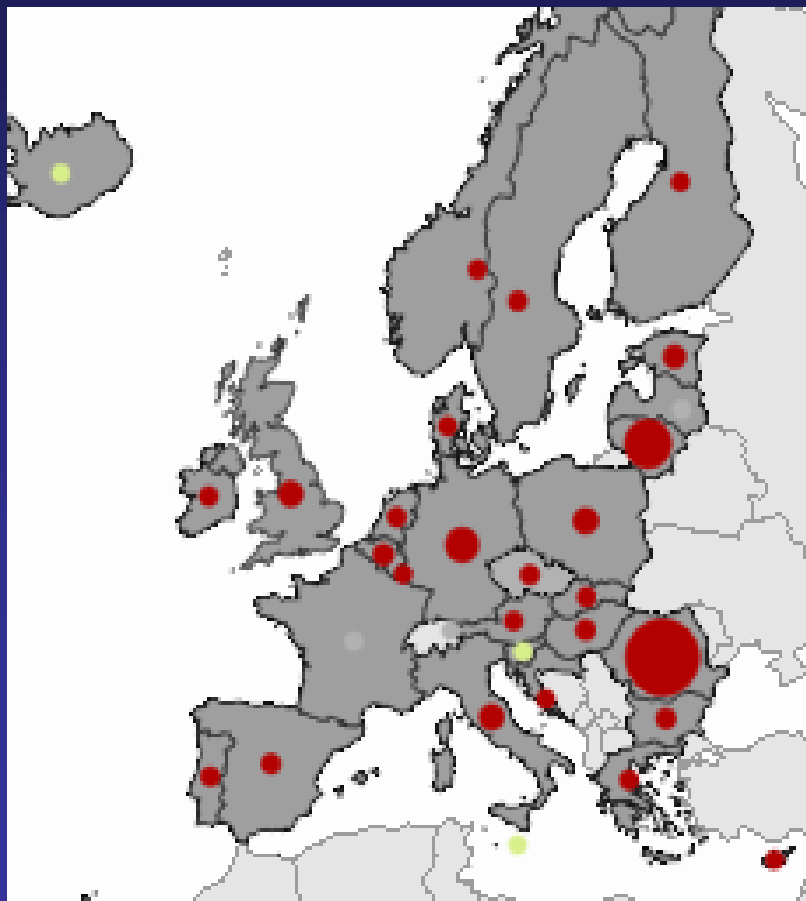
GIORNATE INFETTIVOLOGICHE “LUIGI SACCO” 2021

Milano, 19 Ottobre 2021

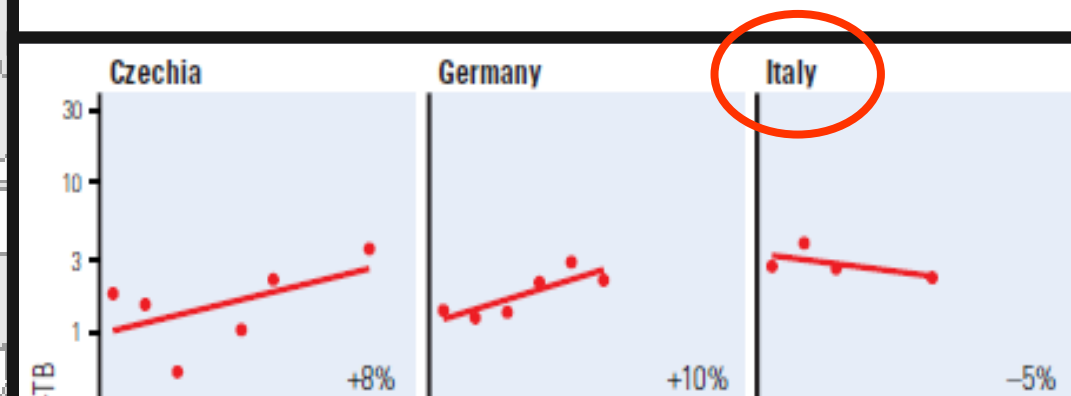
MDR-TB in Europa

(Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020)

- I tassi di notifica sono immutati negli ultimi anni, pari a circa lo **0,3 per 100.000** abitanti, con circa **1.300 casi/anno**. Poco più del 20% erano XDR TB.
- Solo il **40–45%** dei pazienti con MDR TB hanno un **outcome favorevole**. Circa il 40–50% dei pazienti muoiono, falliscono al trattamento o lo interrompono.

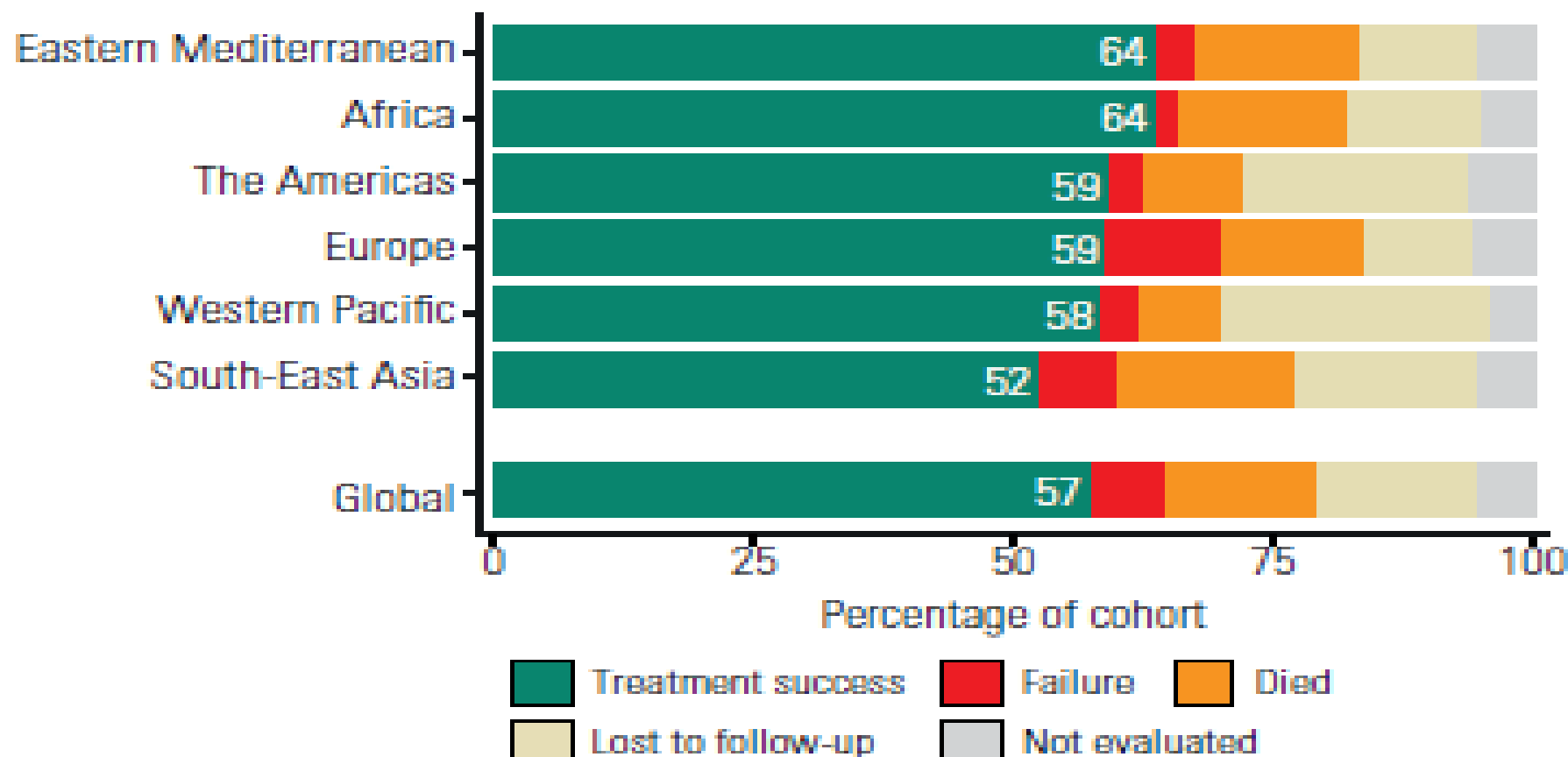


TB cases with MDR-TB, 2010–2019^a



MDR-TB: risultati dei trattamenti (WHO 2017)

Treatment outcomes for MDR/RR-TB cases started on treatment, WHO regions and globally, 2017



GL WHO su trattamento di MDR-TB: storia recente

anni 2000-2006 (Pontali, Eur Resp Rev 2019)

Name	Year	Main features/regimens	Length of treatment
Guidelines for the programmatic management of drug-resistant TB	2006	Management of MDR-TB to be integrated into comprehensive national TB control plans First "modern" categorisation of drugs used to treat MDR-TB into five groups Options for tailoring diagnosis and care to different epidemiological and programmatic conditions worldwide	18 months after culture conversion

Gruppo		
A	1 ^a linea orali	ETB, PZM, RFB
B	Iniettabili	SM, KM, AMK
C	FQ	LFX, MFX, OFX
D	Altri di 2 ^a linea batteriostatici	ETO, CYS, PAS, TRD, PTO
E	Agenti con ruolo non chiaro	CLO, LNZ , Am/clav, IMP, INIhd, CLR

Gruppo	
A	TUTTI i possibili
B	1
C	1
D	1 o più
E	eccezionalmente

Nuovi farmaci antitubercolari a confronto

	BEDAQUILINA <i>Sirturo</i> (Janssen Therapeutics)	DELAMANID <i>Delyba</i> (Otsuka Pharmaceuticals)
Classe di antibiotici	diarilchinoline	nitromidazoli
Meccanismo d'azione	interferisce con la funzione della pompa protonica per l' ATP-sintetasi	interferisce con la sintesi dell' acido micolico .
Attività	Battericida. Rapida negativizzazione delle colture a 24 settimane	
Farmacocinetica	Assunzione con il cibo. Legame farmaco-proteico elevato. <u>Emivita plasmatica protratta (BDQ 50-60 giorni – DLM 30-38 h)</u>	
Effetti collaterali	nausea, vomito, cefalea, tremori, ansia e parestesie. Possibile epatotossicità. Prolungamento tratto QTc (10-13% vs 4%).	
Interazioni farmacologiche	Metabolizzati dal CYP3A4. Effetti modesti per DLM	
Resistenze	Multiple	Mutazioni nel coenzima F420
Effetti collaterali	Nausea, vomito, cefalea, possibile epatotossicità. Prolungamento tratto QTc con rischio di aritmia.	
	Artromialgie, cefalea. Eccesso di mortalità vs placebo (12.7% vs 2.5%, $p < 0.05$) nei primi studi.	Tremori, ansia e parestesie.

BEDAQUILINA: criteri di impiego

SCHEMA POSOLOGICO

- Settimane 1-2: 400 mg (4 compresse da 100 mg) **una volta al giorno**
- Settimane 3-24: 200 mg (2 compresse da 100 mg) **tre volte la settimana** (con almeno 48 ore di distanza tra le dosi).

5 condizioni per l'utilizzo della Bedaquilina in adulti con MDR-TB (OMS, luglio 2013).

1. **Monitoraggio del trattamento:** approvazione di autorità nazionali.
2. **Adeguate inclusione dei pazienti:** attenzione in pz >65 e in pz HIV. Non consigliata in gravide e bambini.
3. **Consenso informato.**
4. **Aderenza alle linee guida OMS:** in particolare schemi con 4 farmaci di seconda linea efficaci. Non usare come unico farmaco attivo.
5. **Farmacovigilanza attiva e gestione degli effetti collaterali.**

The use of
bedaquiline in
the treatment of
multidrug-resistant
tuberculosis
Interim policy guidance



PRETOMANID (*Dovprela*, Mylan N.V.)

Classe di antibiotici	Nitromidazoli
Meccanismo d'azione	Interferenza con la sintesi dell'acido micolico.
Attività	Battericida
Farmacocinetica	Assorbimento aumentato (del 76-88%) con pasto ad elevato contenuto lipidico. Legame alle proteine plasmatiche dell'86%. Emivita di 16 ore . Eliminazione mista (urine 53-65%; feci 26-38%).
Schema terapeutico	200 mg x 1
Effetti collaterali	Neuropatia periferica, anemia, disturbi GI, aumento transaminasi. Dubbi effetti sull'infertilità maschile
Interazioni farmacologiche	Modeste. Metabolizzato dal CYP3A4 (20%). Da evitare associazione con rifamicine, efavirenz, etravirina, carbamazepina, fenitoina e ivermectina.
Resistenze	Mutazioni nel coenzima F420

PRETOMANID: medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo



• OdG Settore HTA ed economia del farmaco CTS 5, 6 e 7 Maggio 2021

PRATICHE RINVIATE NELLA CTS del 6, 7, 8, 9 e 12 Aprile 2021

Gruppo ATC: L/D

Approfondimento CTS (controdeduzioni azienda)

01-Farmaci orfani per malattie rare

ATC	Pratica	Procedura	Principio attivo	Farmaco	Azienda
J04	16060	C	pretomanid	Dovprela	Mylan ire healthcare limited

Al fine di confermare la sicurezza e l'efficacia di pretomanide, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare e presentare i risultati della Sperimentazione in corso di fase 3, in aperto, volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di Bedaquilina più Pretomanid più Linezolid (B-Pa-L) nei soggetti con infezione polmonare da tubercolosi ampiamente resistente ai farmaci (XDR-TB) o da tubercolosi intollerante/non reattiva al trattamento multifarmaco-resistente (MDR-TB). (NiX)

Relazione finale entro il secondo trimestre 2021

RIFAPENTINA

Nome commerciale	<i>Priftin®</i> (Sanofi)
Classe di antibiotici	rifamicine
Meccanismo d'azione	Inibizione della sintesi proteica (inibisce la RNA polimerasi DNA-dipendente)
Attività	Sterilizzante e battericida anche intramacrofagica
Farmacocinetica	Assunzione con il cibo. Legame farmaco-proteico elevato (93-97%) = ridotta penetrazioni nelle escavazioni. Si accumula nei macrofagi alveolari, NON nel caseum <u>Emivita plasmatica elevata (13 ore)</u> , eliminazione prevalentemente biliare.
Interazioni farmacologiche	<u>Potente induttore del CYP3A4.</u>
Schema terapeutico	600 mg - 1200 mg
Sensibilità <i>in vitro</i>	Resistenze crociate con RIF
Effetti collaterali	Vedi rifampicina

NUOVI SCHEMI TERAPEUTICI
quali farmaci e
per quanti mesi

GL WHO su trattamento di MDR-TB: 2020

(Pontali, Eur Resp Rev 2019)

WHO treatment
guidelines for
multidrug- and
rifampicin-resistant
tuberculosis

2018 update

Pre-final text

Metanalisi dei dati raccolti retrospettivamente
(Individual Patient Data Meta Analysis – **IPD-MA**)

- Pazienti trattati con regimi brevi (**shorter**, 9-12 mesi): **n = 2.600**, 15 Paesi
- Pazienti trattati con regimi lunghi (**longer**, 15-20 mesi): **n = 13.100**, 40 Paesi

BIAS dello studio

- IPD-MA include 50 studi (quasi tutti osservazionali)
- Molti pazienti persi al follow up
- Farmaci iniettivi somministrati ai pazienti più gravi
- Cambi di trattamento nel corso della terapia

WHO treatment guidelines for MDR-TB 2018

rischio di fallimento, recidiva o decesso

Medicine		Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success	
		Number treated	Adjusted Odds Ratio (95% confidence limits)	Number treated	Adjusted Odds Ratio (95% confidence limits)
A	Levofloxacin <u>OR</u> moxifloxacin	3,143	0.3 (0.1-0.5)	3,551	0.2 (0.1-0.3)
	Bedaquiline	1,391	0.3 (0.2-0.4)	1,480	0.2 (0.2-0.3)
	Linezolid	1,216	0.3 (0.2-0.5)	1,286	0.3 (0.2-0.3)
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2-0.5)	1,096	0.4 (0.3-0.6)
	Cycloserine <u>OR</u> terizidone	5,483	0.6 (0.4-0.9)	6,160	0.6 (0.5-0.8)
C	Ethambutol	1,163	0.4 (0.1-1.0)	1,245	0.5 (0.1-1.7)
	Delamanid	289	1.1 (0.4-2.8)*	290	1.2 (0.5-3.0)*
	Pyrazinamide	1,248	2.7 (0.7-10.9)	1,272	1.2 (0.1-15.7)
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> meropenem	206	0.4 (0.2-0.7)	204	0.2 (0.1-0.5)
	Amikacin	635	0.3 (0.1-0.8)	727	0.7 (0.4-1.2)
	Streptomycin	226	0.5 (0.1-2.1)	238	0.1 (0.0-0.4)
	Ethionamide <u>OR</u> prothionamide	2,582	1.6 (0.5-5.5)	2,750	2.0 (0.8-5.3)
	p-aminosalicylic acid	1,564	3.1 (1.1-8.9)	1,609	1.0 (0.6-1.6)
Other medicines	Kanamycin	2,946	1.9 (1.0-3.4)	3,269	1.1 (0.5-2.1)
	Capreomycin	777	2.0 (1.1-3.5)	826	1.4 (0.7-2.8)
	Amoxicillin-clavulanic acid	492	1.7 (1.0-3.0)	534	2.2 (1.3-3.6)

WHO treatment guidelines for MDR-TB 2018

eventi avversi gravi

Medicine	Absolute risk of AE	
	Median %	95% credible interval
Bedaquiline	2.4%	[0.7, 7.6]
Moxifloxacin	2.9%	[1.4, 5.6]
<i>Amoxicillin-Clavulanic acid</i>	3.0%	[1.5, 5.8]
Clofazimine	3.6%	[1.3, 8.6]
Ethambutol	4.0%	[2.4, 6.8]
Levofloxacin	4.1%	[1.9, 8.8]
Streptomycin	➡ 4.5%	[2.3, 8.8]
Cycloserine / terizidone	7.8%	[5.8, 10.9]
Capreomycin	8.4%	[5.7, 12.2]
Pyrazinamide	8.8%	[5.6, 13.2]
Ethionamide / prothionamide	9.5%	[6.5, 14.5]
Amikacin	10.3%	[6.6, 17.0]
Kanamycin	10.8%	[7.2, 16.1]
<i>p</i> -aminosalicylic acid	14.3%	[10.1, 20.7]
Thioacetazone	14.6%	[4.9, 37.6]
Linezolid	➡ 17.2%	[10.1, 27.0]

WHO treatment guidelines for MDR and R-resistant TB (2018 update)

WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis
2018 update
Pre-final text

GROUPS & STEPS	MEDICINE		Dose/die 57-70 kg
<u>Group A:</u> Include all three medicines	Levofloxacin <u>OR</u> *	Lfx	1000 mg
	Moxifloxacin	Mfx	400-800
	Bedaquiline ^{*,3}	Bdq	400 mg
	Linezolid [*]	Lzd	600 mg
<u>Group B:</u> Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz	100 mg
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd	750 mg 750 mg
	Ethambutol	E	1200 mg
<u>Group C:</u> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Delamanid ^{3,5}	Dlm	100 mg
	Pyrazinamide ⁶	Z	1500 mg
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁷	Ipm-Cln Mpm	1 g + 1 g 2 g + 2 g
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁸	Am (S)	1 g 1 g
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide ⁹	Eto Pto	750 mg 750 mg
	p-aminosalicylic acid ⁹	PAS	4 g + 4 g
* Strong recommendation, moderate certainty in the estimates of effect			

GL 2019 ATS/CDC/ERS/IDSA: quali farmaci?

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Bedaquiline	Strong		Very Low	aOR 0.4 (0.3 to 0.5)	aOR 2.0 (1.4 to 2.9)
Fluoroquinolone: Moxifloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)	aOR 3.8 (2.8 to 5.2)
Fluoroquinolone: Levofloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.7)	aOR 4.2 (3.3 to 5.4)
Linezolid	Conditional		Very Low	aOR 0.3 (0.2 to 0.3)	aOR 3.4 (2.6 to 4.5)
Clofazimine	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.0)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Cycloserine	Conditional		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.6)	aOR 1.5 (1.4 to 1.7)
Injectables: Amikacin	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.8 to 1.2)	aOR 2.0 (1.5 to 2.6)
Injectables: Streptomycin	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Ethambutol	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.9 to 1.2)	aOR 0.9 (0.7 to 1.1)

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Ethionamide Prothionamide		Conditional	Very Low	aOR 0.9 (0.8 to 1.0)	aOR 0.8 (0.7 to 0.9)
Injectables: Kanamycin		Conditional	Very Low	aOR 1.1 (0.9 to 1.2)	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)
P-Aminosalicylic Acid		Conditional	Very Low	aOR 1.2 (1.1 to 1.4)	aOR 0.8 (0.7 to 1.0)
Injectables: Capreomycin		Conditional	Very Low	aOR 1.4 (1.1 to 1.7)	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)
Macrolides: Azithromycin Clarithromycin		Strong	Very Low	aOR 1.6 (1.2 to 2.0)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)
Amoxicillin-clavulanate		Strong	Very Low	aOR 1.7 (1.3 to 2.1)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)

3.8 Delamanid may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 3 years or more on longer regimens.

(Conditional recommendation, moderate certainty in the estimates of effect)

Delamanid	Concur with WHO conditional recommendation				
-----------	--	---	--	--	--

LINEZOLID: Studio ZeNix

(Conradie, IAS 2021)

- RCT
- Setting: SudAfrica, Georgia, Russia, Moldova
- Pazienti: TB-MDR n = 181 (20% HIV+)
- Schema terapeutico: BDQ-PA + **LNZ dosi e durata variabili**



Risultati	Guarigione	Neuropatia	Neuropatia ottica reversibile	Anemia	Variazioni posologiche
1200 mg x 6 mesi	93%	38%	N=4 pz	22%	51%
1200 mg x 2 mesi	89%	24%	0	17%	30%
600 mg x 6 mesi	91%	24%	0	2%	18%
600 mg x 2 mesi	84%	13%	0	7%	6%

Conclusioni: ZeNix conferma gli elevati tassi di guarigione del regime BPaL e suggerisce che dosi ridotte e/o di più breve durata di LNZ possano avere efficacia simile e miglior tollerabilità

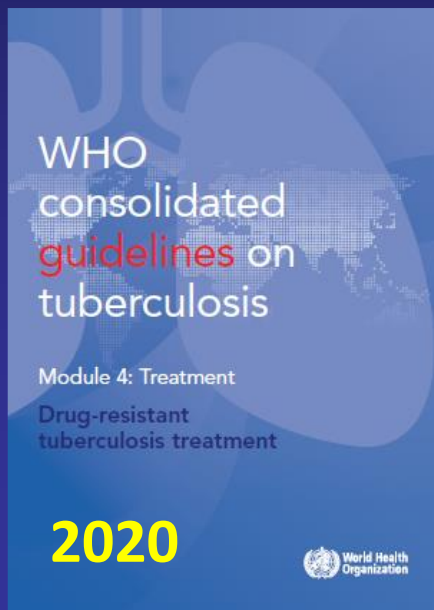
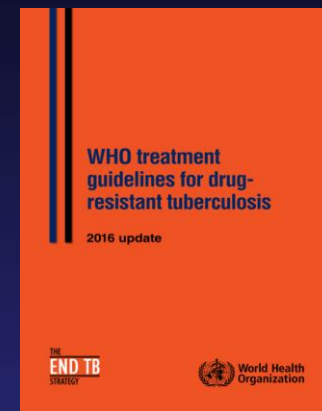
CLOFAZIMINA: trattamento delle MDR-TB in Cina

	Tang, Clin Infect Dis 2015	[Duan, Clin Microb Inf 2019]
RCT multicentrico schemi a confronto	OBR + CLO (100 mg/d) vs OBR x 21 mesi	OBR + CLO (100 mg/d) vs OBR x 24 mesi
Optimized Background regimen (OBR)	- Protionamide 100% - Pirazinamide 100% - Moxi- gati-levofloxacin 100% - PAS 100% - Capreomicina o amikacina 78% - Etambutolo 36% - Claritromicina 51%	amikacina (o capreomicina), levofloxacin, pirazinamide, etambutolo, PAS (protionamide) e amoxicillina/clavulanato <u>x 6 mesi</u> + levofloxacin, pirazinamide, etambutolo, PAS, (protionamide) e amoxicillina/clavulanato <u>x 18 mesi</u>
Pazienti MDR-TB	53 vs 52	66 vs 74
Guarigione	50,9% vs 38,5% (p.02)	54,5% vs 35,1% (p.04)
Completamento terapia	22,6% vs 15,4%	10,5% vs 12,2%
Discolorazione della cute	94,3% vs 0	12,1% vs 0
Ittiosi	47,2% vs 0	0 vs 0

Raccomandazioni WHO sui regimi brevi

2016

Per la **maggior parte** dei pazienti con MDR-TB, può essere usato un regime breve (9-12 mesi) invece di regimi convenzionali di più lunga durata

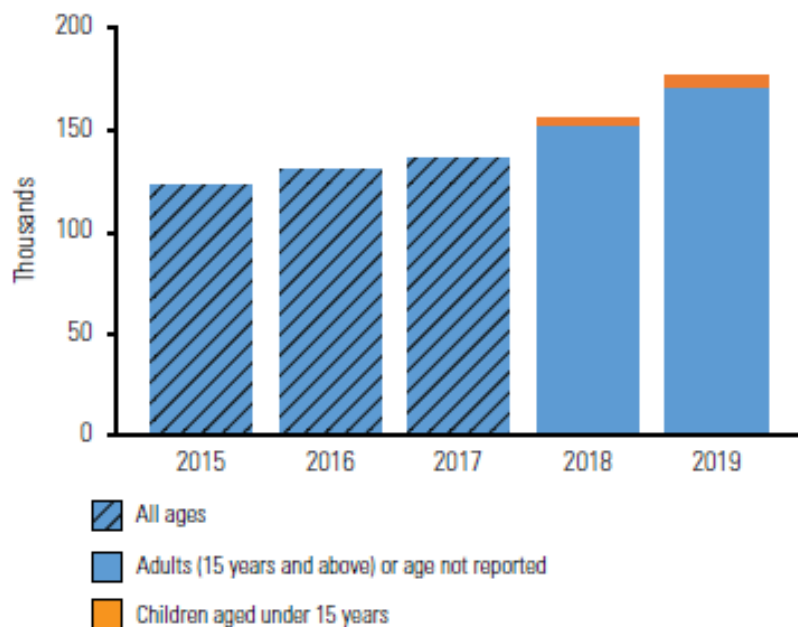


Shorter regimen	9-12 mesi	In pz non esposti a farmaci di 2 ^a linea > 1 mese e con TB FQ-SEN
Shorter regimen BPaL	9-12 mesi	in pz con esposizione a LNZ o BDQ < 1 settimana e TB FQ-RES
Longer regimen	18-20 mesi	nella maggior parte dei casi
	15-17 mesi	dopo negativizzazione delle colture

MDR-TB: impiego dei nuovi farmaci (WHO 2019)

The global number of people reported to have been enrolled on treatment for MDR/RR-TB, 2015–2019

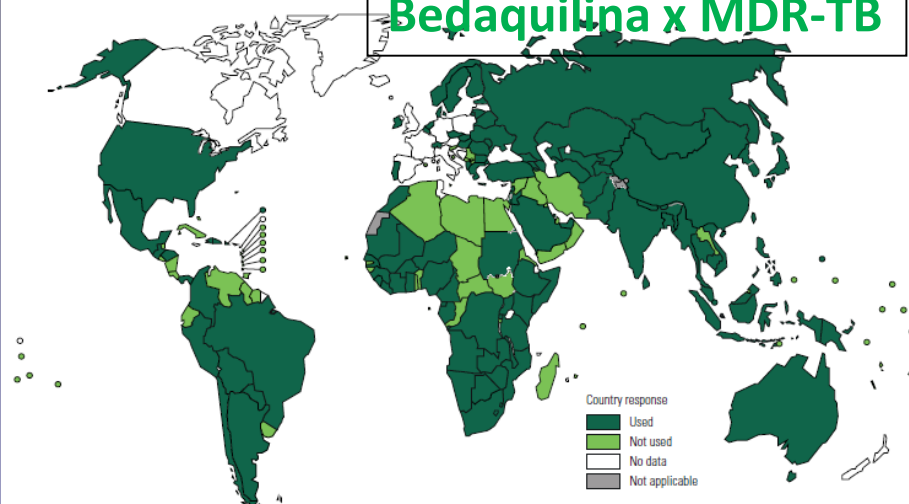
Global data disaggregated by age are not available for the years before 2018.



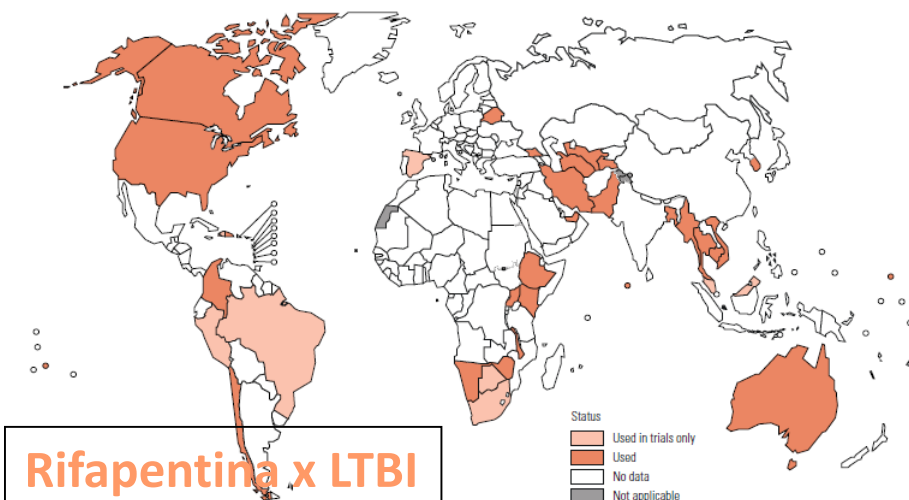
	ALL AGES	CHILDREN AGED 0–14 YEARS	SHARE OF CHILDREN IN TOTAL (%)
2018	156 205	3 398	2.2%
2019	177 099	5 586	3.2%

Countries that used bedaquiline for the treatment of MDR/XDR-TB as part of expanded access, compassionate use or under normal programmatic conditions by the end of 2019

Bedaquilina x MDR-TB



Use of rifapentine in TB preventive treatment regimens,* by June 2020



Rifapentina x LTBI

