Journal Club de ICAP

El Journal Club de ICAP está diseñado para informar al personal y a los colegas de ICAP sobre la literatura científica más reciente dado que brinda un resumen sucinto y un análisis crítico de estudios importantes, y analiza las implicaciones de la investigación en el trabajo clínico.

Artículo

Nyang'wa B, Berry C, Kazounis E, et al. **A 24-week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis** (**Régimen totalmente oral de 24 semanas para la tuberculosis resistente a la rifampicina**). *N Engl J Med*. 2022;387(25):2331-2343.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117166

Resumen del estudio

El ensayo clínico pragmático para un régimen más eficaz, conciso y menos tóxico (TB-PRACTECAL) fue un ensayo abierto de no inferioridad controlado, aleatorizado, multicéntrico, de fase 2–3 que comparó la seguridad y la eficacia de los regímenes completamente orales de 24 semanas con el tratamiento de atención estándar de 9 a 20 meses para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar resistente a la rifampicina.

Escenario del estudio

- Siete sitios en Bielorrusia, Sudáfrica y Uzbekistán.

Métodos

- En la primera etapa del ensayo, el objetivo principal fue identificar regímenes que contenían bedaquilina, pretomanida y linezolida (BPaL) para evaluarlos en la segunda etapa sobre la base de los resultados de seguridad y eficacia tras 8 semanas de la aleatorización.
- El objetivo principal en la segunda etapa fue evaluar la seguridad y la eficacia de un régimen de 24 semanas que contenía BPaL más moxifloxacina (BPaLM) para el tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina.
- Los participantes tenían ≥15 años de edad y tenían infección por *Mycobacterium tuberculosis* (confirmada por un frotis de esputo positivo) con resistencia a la rifampicina.
- Se excluía a las personas que tenían un nivel de alanina aminotransferasa o un nivel de aspartato aminotransferasa 3 veces mayor del límite superior normal; un intervalo QT corregido (QTc) mayor de 450 mseg; cardiopatía estructural; sospecha de resistencia a bedaquilina, pretomanida o linezolida; o estaban embarazadas.
- En la primera etapa, los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) al tratamiento de atención estándar local o a uno de los tres regímenes de investigación.
    - Los regímenes de atención estándar estaban estrechamente alineados con las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la tuberculosis resistente

a los medicamentos, y los agentes (algunos orales; otros, intravenosos) se administraron al menos 6 días a la semana bajo observación.
    - El régimen BPaL consistió en 400 mg de bedaquilina al día durante 2 semanas y, luego, 200 mg tres veces por semana durante 22 semanas; 200 mg de pretomanida al día durante 24 semanas; y 600 mg de linezolida al día durante 16 semanas y, luego, 300 mg al día durante 8 semanas.
    - El régimen BPaLM incluía BPaL más 400 mg de moxifloxacina al día durante 24 semanas.
    - El régimen BPaLC incluía BPaL más 100 mg de clofazimina diarios (o 50 mg si el participante pesaba <30 kg) durante 24 semanas.
    - Todos los agentes en investigación se administraron por vía oral y bajo observación los 7 días de la semana.
- En la segunda etapa del ensayo, los participantes se inscribieron en el grupo de atención estándar o en el grupo BPaLM.
- El cronograma del ensayo incluyó visitas semanales durante las primeras 2 semanas, visitas mensuales hasta la semana 24 y, luego, visitas cada 2 meses hasta la semana 108.
- Las visitas incluían pruebas de laboratorio, electrocardiogramas y un examen físico, así como evaluaciones de la agudeza visual, daltonismo y pruebas audiométricas.
- En el momento de la inclusión y en los tiempos programados, se obtuvieron dos muestras de esputo para realizar la microscopía de frotis y el cultivo en un medio líquido con el uso del sistema Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Se realizaron pruebas de susceptibilidad al fármaco en aislamientos de *M. tuberculosis* que se obtuvieron al inicio del estudio y en cualquier muestra cuyo cultivo fuera positivo en la semana 16 o posterior.
- La conversión de cultivo se definió como al menos un cultivo positivo al inicio y al menos dos cultivos negativos consecutivos que se obtuvieron con al menos 2 semanas de diferencia.
- En la segunda etapa, el resultado principal de eficacia fue la conversión del cultivo en medio líquido MGIT a las 8 semanas después de la aleatorización. El resultado principal de seguridad fue la incidencia de muerte o interrupción del tratamiento por cualquier motivo en la semana 8.
- En la segunda etapa, el resultado principal fue un estado desfavorable (una combinación de muerte, fracaso del tratamiento, interrupción del tratamiento, pérdida durante el seguimiento o recurrencia de la tuberculosis) a las 72 semanas después de la aleatorización.
- Los resultados secundarios de eficacia incluyeron la conversión del cultivo a las 12 semanas y resultados desfavorables compuestos a las 24 y 108 semanas.
- Los resultados de seguridad en la segunda etapa incluyeron eventos adversos graves o eventos adversos de grado 3 o superior a las 72 semanas y prolongación del intervalo QTc a las 24 semanas.
- Los resultados de eficacia se analizaron en las poblaciones por intención de tratar modificadas y por protocolo, y los resultados de seguridad se analizaron en la población sometida al tratamiento.

  - La población por intención de tratar modificada incluyó a todos los participantes que se habían asignado aleatoriamente y recibieron ≥1 dosis de la medicación del ensayo, excluyendo a aquellos sin tuberculosis resistente a la rifampicina microbiológicamente probada.
  - La población por protocolo incluyó participantes en la población por intención de tratar modificada, salvo aquellos que no completaron un ciclo de tratamiento que cumpliera con el protocolo (>80 % de las dosis dentro del 120 % de la duración recetada) por cualquier motivo que no fuera el fracaso del tratamiento o muerte, y aquellos que interrumpieron el tratamiento temprano porque se concluyó que no cumplían con los criterios de inclusión o exclusión.
  - La población sometida al tratamiento incluyó a todos los participantes que se habían asignado aleatoriamente y recibieron ≥1 dosis de la medicación del ensayo.
- La inscripción se canceló antes para el beneficio según la recomendación de la junta de monitoreo de datos y seguridad; por lo tanto, este análisis solo incluye poblaciones que podrían haber tenido un evento de resultado preespecificado en un momento determinado (es decir, semana 24, semana 72 y semana 108). También se realizaron análisis adicionales en los participantes de los grupos BPaLC y BPaL, que no avanzaron a la segunda etapa pero se realizó un seguimiento hasta la semana 72.
- Se determinó que un margen de no inferioridad de 12 puntos porcentuales como límite superior del intervalo de confianza (IC) era un límite razonable de compensación clínica y de salud pública.

<u>Población del estudio y seguimiento</u>

- Desde enero de 2017 hasta marzo de 2021, se asignó 552 participantes a uno de los cuatro grupos, de los cuales 303 (54.9 %) fueron incluidos en los grupos de la segunda etapa del ensayo (el grupo de atención estándar o el grupo BPaLM).
- La población por intención de tratar modificada de la segunda etapa incluyó a 128 participantes (66 en el grupo de atención estándar, 62 en el grupo BPaLM); y la población por protocolo incluyó 90 participantes (33 en el grupo de atención estándar, 57 en el grupo BPaLM).
- Para los análisis adicionales, se disponía de los datos de la semana 72 de 124 personas (64 en el grupo BPaLC, 60 en el grupo BPaL) en la población por intención de tratar modificada y 110 personas (58 en el grupo BPaLC, 52 en el grupo BPaL) en la población por protocolo.
- Las características demográficas iniciales de los participantes generalmente estaban equilibradas entre los grupos del ensayo en las poblaciones por intención de tratar modificadas y por protocolo que se sometieron a un seguimiento de 72 semanas.
- La mayoría de los participantes en el grupo de atención estándar recibieron al menos dos medicamentos del grupo A de la OMS como parte de su régimen; fluoroquinolonas (en un 95 %), linezolida (en un 77 %) y bedaquilina (en un 76 %).

Resultados primarios de eficacia

- En la primera etapa, la conversión de cultivo a las 8 semanas después de la aleatorización ocurrió en el 77 %, 67 % y 46 % de los participantes en los grupos BPaLM, BPaLC y BPaL, respectivamente; el 8 %, 6 % y 10 % de los participantes, respectivamente, interrumpieron el tratamiento o fallecieron.
- En la segunda etapa, en la población por intención de tratar modificada, el 48 % en el grupo de atención estándar y el 11 % en el grupo de BPaLM tenían un estado desfavorable, y el régimen de BPaLM cumplía con los criterios de no inferioridad y superioridad preespecificados en comparación con el régimen estándar (diferencia de riesgo no ajustada -37 %; IC 96.6 %, de –53 a –22).
- En la población por protocolo, el 12 % en el grupo de atención estándar y el 4 % en el grupo BPaLM tenían un estado desfavorable.
- No hubo pruebas de que los efectos del tratamiento variaran según la edad, el sexo, la infección por VIH, el estado del frotis de esputo, la presencia de cavidades en las radiografías de tórax, la resistencia a las fluoroquinolonas o el país de reclutamiento en los análisis de subgrupos.

Resultados secundarios de eficacia

- En la segunda etapa, el riesgo de un resultado desfavorable a las 24 y 108 semanas fue ampliamente consecuente con el del resultado principal.
- En la población con intención de tratar modificada, el 79 % de los participantes en el grupo de atención estándar y el 88 % en el grupo BPaLM tuvieron conversión de cultivo a las 12 semanas; estos resultados fueron parecidos a los de la población por protocolo.
- En la población por intención de tratar modificada, el 19 % en el grupo BPaLC tuvo un resultado desfavorable (diferencia de riesgo no ajustada frente a la atención estándar -30 %; IC del 95 %, de –45 a −14) a las 72 semanas, y el 23 % tuvo un resultado desfavorable en el grupo BPaL (diferencia de riesgo no ajustada frente a atención estándar -25 %; IC del 95 %, de –41 a −9).
- En la población por protocolo, el 10 % en el grupo BPaLC y el 12 % en el grupo BPaL tuvieron un resultado desfavorable, que no fue muy diferente al grupo de atención estándar.

Resultados de seguridad

- Después de 72 semanas, el 59 % de los participantes en el grupo de atención estándar tuvo un total de 69 eventos adversos graves o de grado ≥ 3, y el 19 % en el grupo de BPaLM tuvo un total de 16 eventos (diferencia de riesgo, –40 %; 96.6 % IC, de –55 a –24).
- Se produjeron eventos adversos graves o de grado ≥ 3 en el 32 % (32 eventos) del grupo BPaLC y en el 22 % (24 eventos) del grupo BPaL.
- Los eventos adversos graves o de grado ≥ 3 observados con mayor frecuencia fueron los trastornos hepáticos, que afectaron al 11 % en el grupo de atención estándar, al 4 % en el

grupo BPaLM, al 4 % en el grupo BPaLC y al 3 % en el grupo BPaL. Ninguno de los participantes cumplió con los criterios de lesión hepática inducida por fármacos.

- El segundo evento más frecuente fue la prolongación del intervalo QTc, que afectó al 14 % de los participantes del grupo de atención estándar, al 1 % del grupo BPaLM, al 4 % del grupo BPaLC y a ninguno del grupo BPaL. La prolongación del intervalo QTc condujo a la interrupción temprana del tratamiento en 6 participantes del grupo de atención estándar y en 1 participante del grupo BPaLC.
- Se observó neuropatía periférica (cualquier grado) en el 19 % de los participantes en el grupo de atención estándar, el 9 % en el grupo BPaLM, el 8 % en el grupo BPaLC y el 13 % en el grupo BPaL. No se observaron episodios de neuropatía óptica.
- Diez participantes de la población sometida al tratamiento murieron; siete estaban en el grupo de atención estándar. Los investigadores consideraron que cuatro de las muertes (todas en el grupo de atención estándar) estaban relacionadas con el tratamiento. Los investigadores no atribuyeron ninguna de las muertes a la tuberculosis.

Análisis crítico

El ensayo abierto de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico, de fase 2–3 TB-PRACTECAL encontró que el régimen BPaLM completamente oral de 24 semanas no es inferior ni superior al tratamiento de atención estándar para la tuberculosis resistente a la rifampicina en una población por intención de tratar modificada. El régimen BPaLM también tuvo mejores resultados de seguridad en comparación con el tratamiento de atención estándar. Además, se encontró que los regímenes BPaLC y BPaL eran eficaces, con un mejor perfil de seguridad que el tratamiento de atención estándar.

A la hora de interpretar los resultados del estudio, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- La diferencia entre los grupos de atención estándar y de investigación fue menos pronunciada en los análisis por protocolo en los que se excluyeron las interrupciones tempranas. Estos resultados sugieren que el tratamiento de atención estándar fue igualmente eficaz cuando los participantes podían recibirlo sin efectos adversos.
- El ensayo fue abierto y el peor rendimiento del tratamiento de atención estándar se debió a la interrupción temprana del tratamiento en la población por intención de tratar modificada. Los criterios para la interrupción se especificaron previamente, y aunque 17 de las 28 interrupciones en el grupo de atención estándar se debieron a eventos adversos, el resto podría haber estado sujeto a un sesgo de realización.
- Los regímenes de atención estándar se actualizaron a lo largo del ensayo, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. Como resultado, la atención estándar difirió con el tiempo y según el sitio del ensayo. Los regímenes de atención estándar actuales incluyen medicamentos menos tóxicos que los utilizados anteriormente en el ensayo. Además, la

mayoría de los participantes en el grupo de atención estándar recibieron al menos dos medicamentos del grupo A de la OMS como parte de su régimen.

- Se están realizando subestudios TB-PRACTECAL para proporcionar datos sobre los costos de los nuevos regímenes para clientes y proveedores, rentabilidad, efecto en los niveles de pobreza de los clientes, resultados informados por los clientes y farmacocinética y farmacodinámica.

Implicaciones

Este ensayo abierto de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico de fase 2–3 encontró que un régimen de BPaLM completamente oral de 24 semanas no era inferior al tratamiento de atención estándar para la tuberculosis resistente a la rifampicina, y tenía un mejor perfil de seguridad. La adopción del régimen BPaLM tiene muchos beneficios potenciales para el programa, entre ellos, una duración más corta del tratamiento, una carga de pastillas y un costo del régimen menores, y la facilidad de administrar un régimen completamente oral. Un régimen eficaz que los clientes toleran mejor también promete mejorar los resultados clínicos para las personas con tuberculosis resistente a la rifampicina.

La sinopsis de este artículo fue escrita por la Dra. Cassia Wells. Compartan sus opiniones sobre este artículo o sugiera un artículo para Journal Club enviándole un correo electrónico a caw2208@columbia.edu.