



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

**Bordeaux**  
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014  
Palais des Congrès de Bordeaux

# Bedaquiline associé à un traitement antituberculeux efficace dans la TB-MDR : Résultats finaux de l'essai de phase II C209

Alexander Pym,<sup>1</sup> Andreas Diacon,<sup>2</sup> Francesca Conradie,<sup>3</sup> Shen-Jie Tang,<sup>4</sup>  
Nyasha Bakare,<sup>5</sup> Myriam Haxaire-Theeuwes,<sup>5</sup> Brian Dannemann,<sup>6</sup> Alain Miara<sup>7</sup>  
on behalf of the TMC207-C209 study group

<sup>1</sup>Medical Research Council and Kwazulu Research Institute for Tuberculosis and HIV (K-RITH), Durban, South Africa; <sup>2</sup>Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; <sup>3</sup>University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa;

<sup>4</sup>Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai, China;

<sup>5</sup>Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium; <sup>6</sup>Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, USA;

<sup>7</sup>Janssen France



15<sup>es</sup> JNI, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014

# Introduction

- TMC207 (bédaquiline) est issu de la R&D de JANSSEN
- Mécanisme d'action : inhibition sélective de l'ATP synthase de la mycobactérie
- Nouvel antituberculeux avec nouveau mécanisme d'action depuis 40 ans
- Actif sur les souches multirésistantes
- AMM Européenne récente



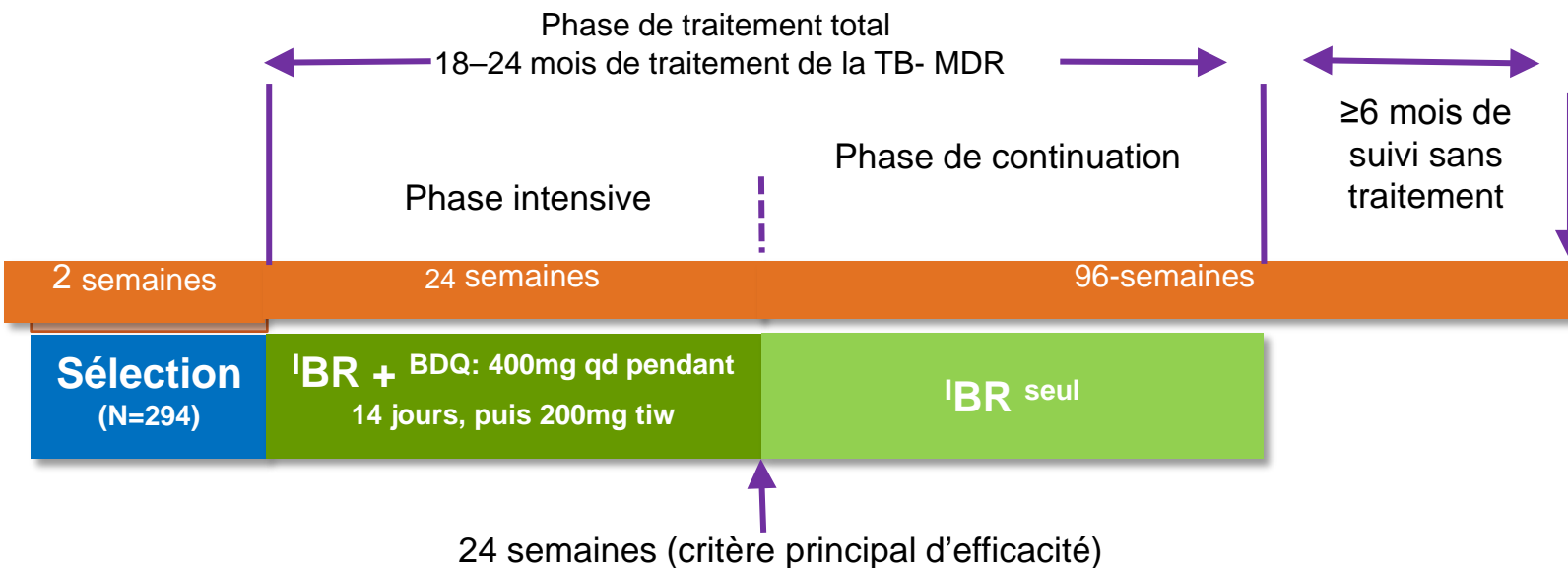
# Essai C209 : objectif principal et critères d'inclusion

- Objectif principal : données de tolérance complémentaires de la bédaquiline (BDQ) associée à un traitement individualisé (IBR)
- Critères d'inclusion
  - TB-MDR pulmonaire confirmée bactériologiquement: les pré-XDR- et XDR-TB sont inclus (à condition que les souches XDR-TB soient probablement sensibles à  $\geq 3$  antituberculeux dans l'IBR)
  - Pas de forme de TB extrapulmonaire ou maladie concomitante
  - VIH négatif ou VIH+ avec  $\geq 250$  CD4/mm<sup>3</sup>

# C209 : Schéma de l'étude

233 sujets adultes naïfs ou traités antérieurement, atteints d'une TB-MDR (pré-XDR ou XDR) ayant un examen microbiologique positif

Dernière visite  
120 semaines  
(30 mois)



# C209: caractéristiques démographiques

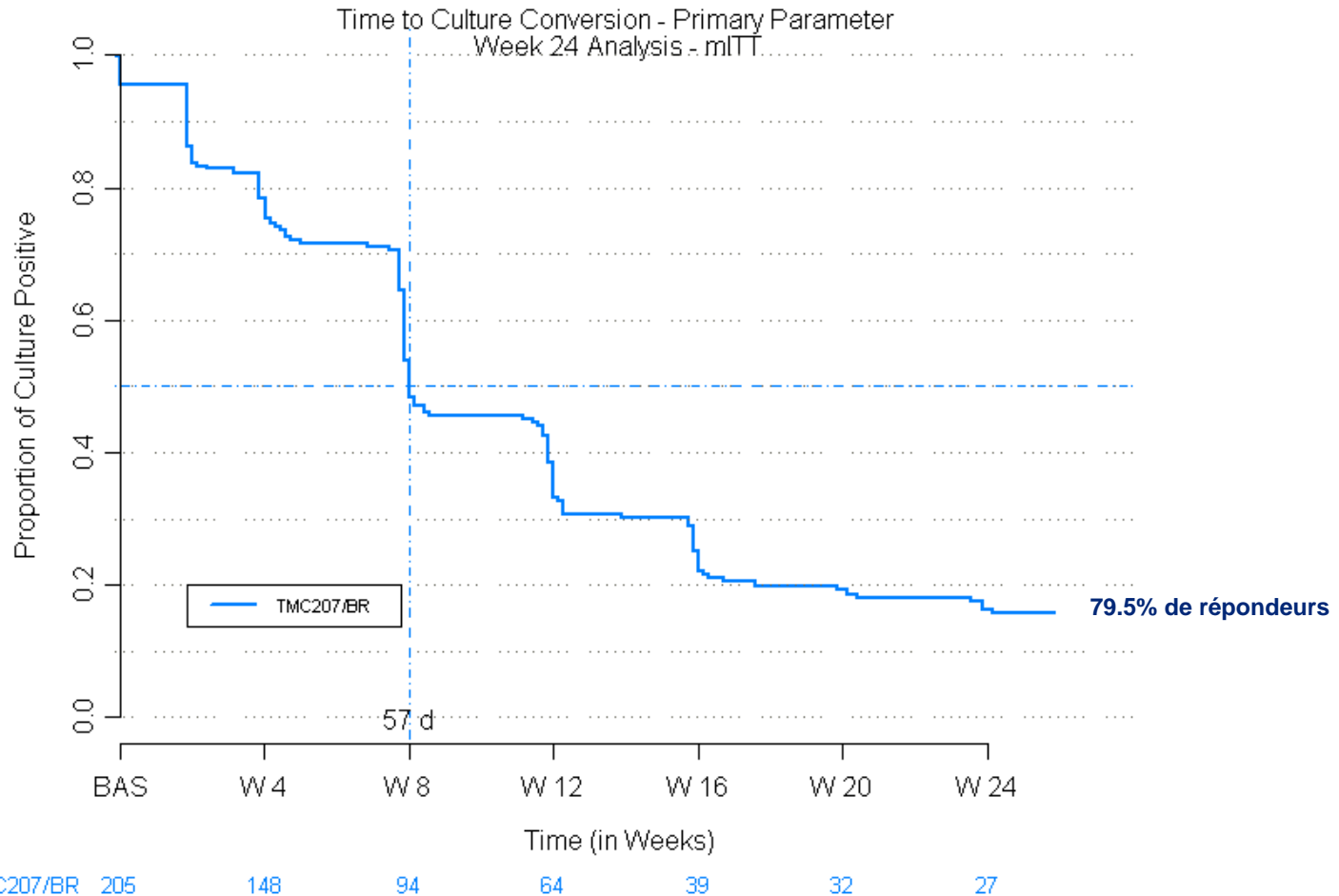
Paramètres, n (%)	population ITT N=233	population mITT N=205*
Male	150 (64)	132 (64)
Caucasien	61 (26)	48 (23)
Age médian, années (étendue)	32 (18–68)	32 (18–68)
Résistance des souches	230 (99)	205 (100)
MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	93 (40)	93 (45)
Pré-XDR-TB	44 (19)	44 (22)
XDR-TB	38 (16)	37 (18)
Usage préalable des anti-BK de seconde-ligne	203 (87)	177 (86)
VIH positif	(N=225) 9 (4)	(N=198) 8 (4)
Cavernes		
Pas de cavernes ou cavernes <2 cm	85 (36)	70 (34)
Cavernes unilatérales ≥2 cm	120 (52)	108 (53)
Cavernes bilatérales ≥2 cm	28 (12)	27 (13)

\*Population ITT modifiée (mITT) a exclu les patients avec TB-DS (n=3) et les patients dont les cultures sur MGIT avant traitement furent négatives (n=25); MDR<sub>H&R</sub>-TB = MDR-TB excluant les TB-pré-XDR et TB-XDR-TB

# Essai C209: antibiotiques utilisés et résistances avant traitement

Les antibiotiques les plus fréquemment utilisés dans l'IBR, %	Phase intensive	Phase de continuation	Résistance avant traitement (méthode des proportions sur agar), n/N (%)	
Fluoroquinolones	88	90		
Ofloxacine	49	50	Ofloxacine	65/167 (39)
Levofloxacine	32	39		
Ethionamide ou prothionamide	78	85	Ethionamide	29/168 (17)
Pyrazinamide	74	76	Pyrazinamide	135/173 (78)
Aminoglycosides	74	75	Streptomycine	134/167 (80)
			Kanamycine	46/167 (27)
			Capréomycine	25/167 (15)
Terizidone ou cycloserine	55	63		
Ethambutol	53	57	Ethambutol	130/168 (78)

# C209: taux de négativation des cultures (MGIT) Analyse après 24 semaines de traitement



#TMC207/BR 205

148

94

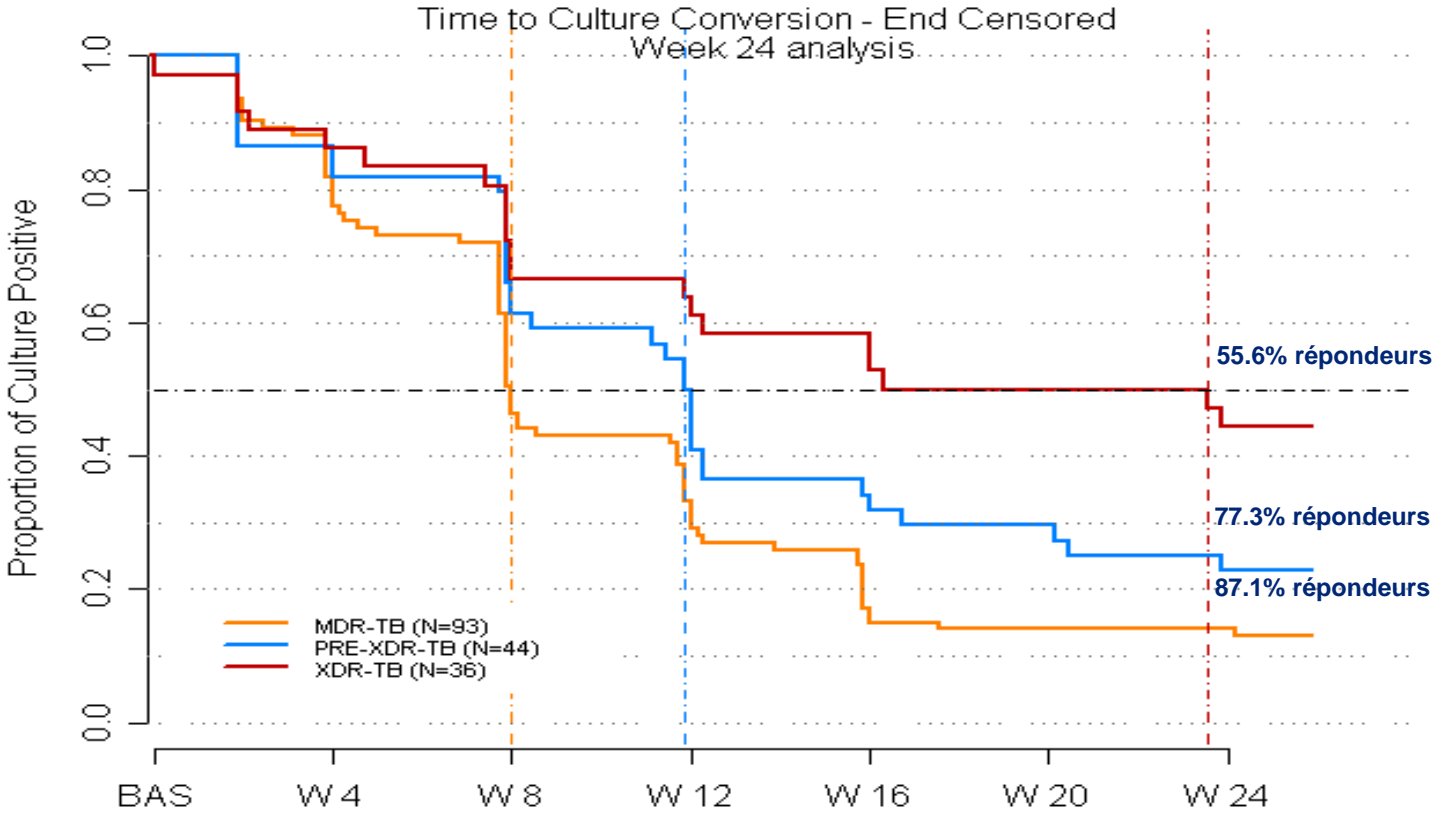
64

39

32

27

# C209: Réponse au traitement (cultures négatives sur MGIT)

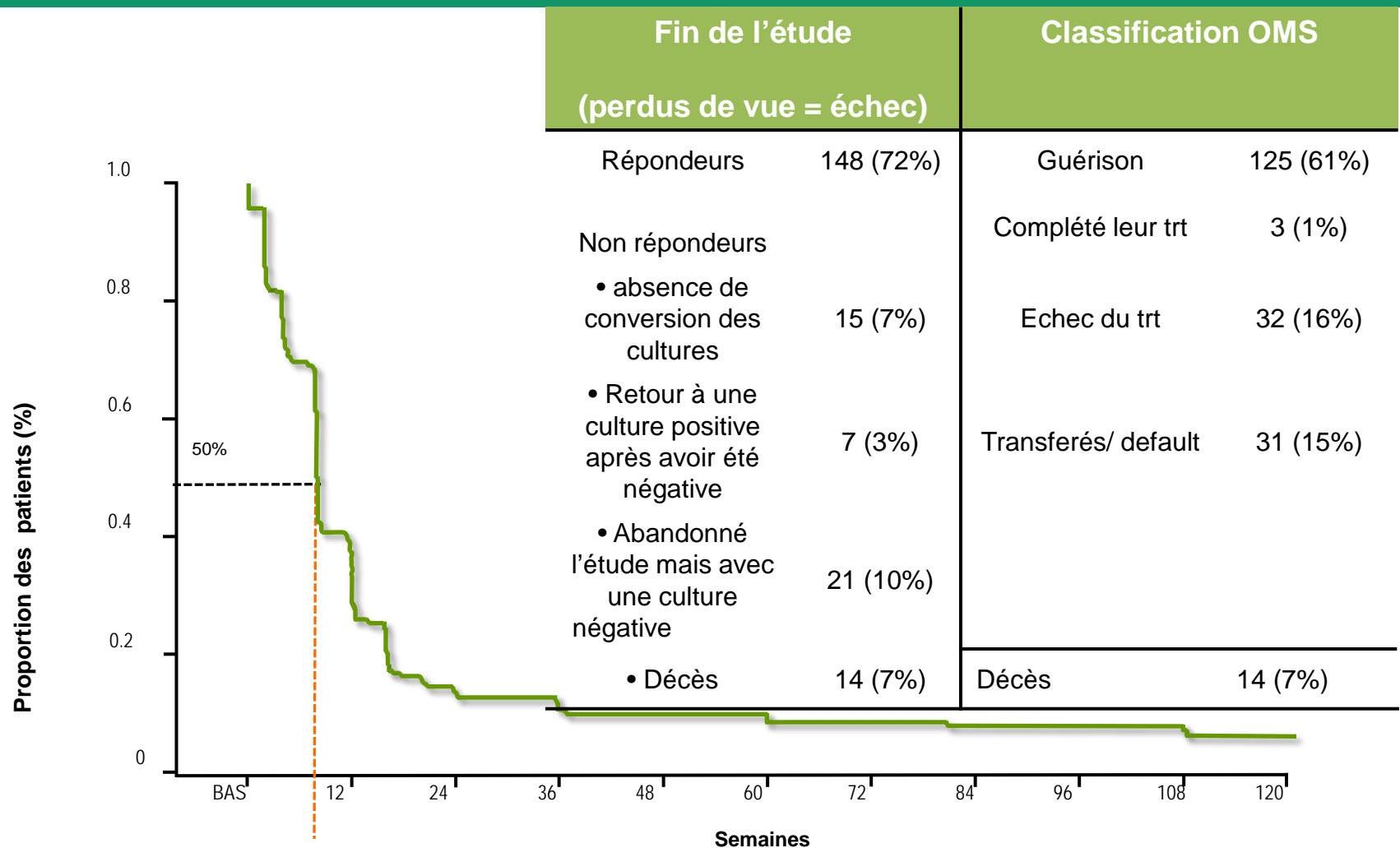


	W 4	W 8	W 12	W 16	W 20	W 24
# MDR-TB (N=93)	72	43	27	14	13	13
# PRE-XDR-TB (N=44)	36	27	18	14	13	10
# XDR-TB (N=36)	31	24	22	19	18	16





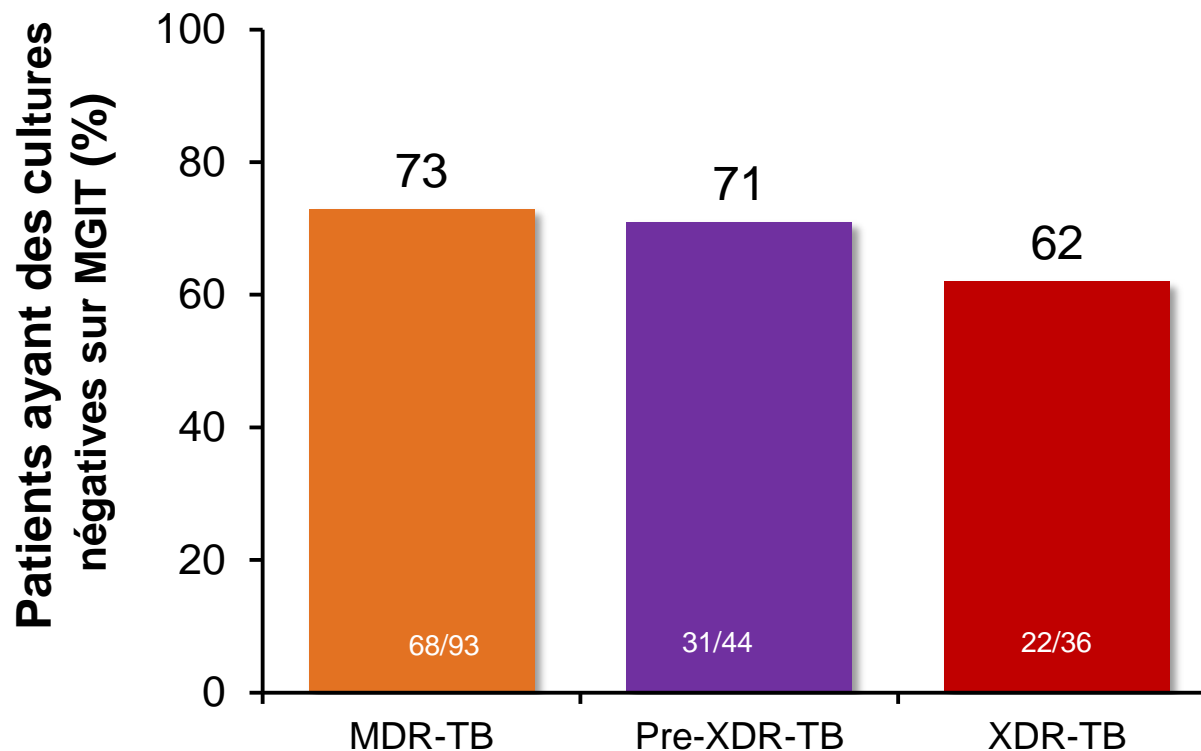
# C209: Temps nécessaire pour la conversion des cultures (MGIT) (analyse finale à la semaine 120, mITT)



Temps nécessaire à la négativation des cultures:  
57 jours (médiane)



# C209: Réponse au traitement en fonction du type de résistance de la souche à la fin de l'étude (mITT)



Une culture négative est définie comme 2 culture négative consécutives des crachats collectés avec un intervalle de 25 jours entre les 2. Les patients ayant abandonnés l'étude sont considérés comme des échecs dans l'analyse principale M=F.

# C209: tolérance (ITT)

AE category, n (%)	Phase de traitement contenant la BDQ N=233	Phase de traitement total* N=233
Tout EI	212 (91)	219 (94)
Tout EI de grade $\geq 3$	45 (19)	78 (33)
Tout EI de grade $\geq 4$	5 (2)	24 (10)
Tout EI possiblement relié à la BDQ	77 (33)	77 (33)
Tout EI ayant conduit à l'arrêt de la BDQ	6 <sup>†</sup> (3)	6 <sup>†</sup> (3)
Tout EI ayant conduit à l'arrêt de l'IBR	49 (21)	73 (31)

\*Inclut les 24 semaines de traitement avec la BDQ;

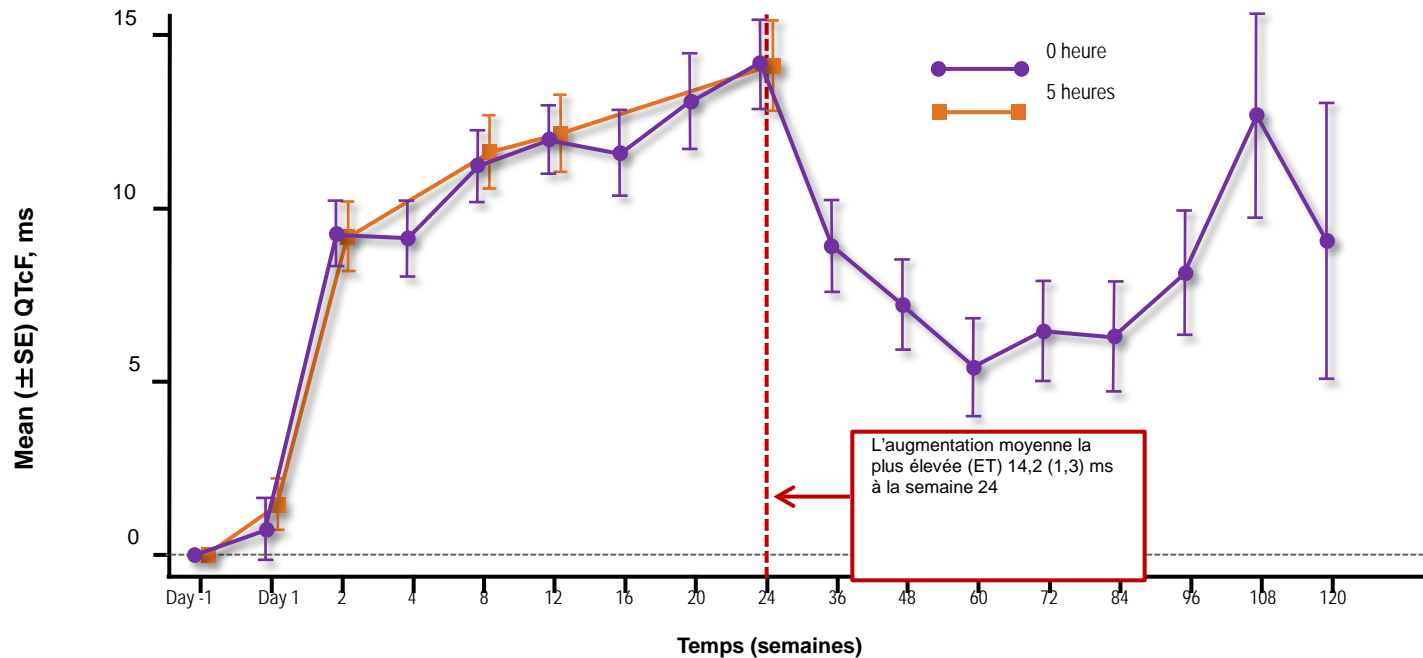
†Vomissement, TB, grossesse, anomalie à l'ECG, contrôle inadéquat du diabète, hallucination

# C209: tolérance (suite) (ITT)

El avec une incidence >10% , n (%)	Phase de traitement contenant la BDQ N=233	Phase de traitement total N=233
Hyperuricémie	32 (14)	36 (16)
Nausée	27 (12)	35 (15)
Arthralgie	29 (12)	35 (15)
Céphalée	21 (9)	31 (13)
Diarrhée	18 (8)	27 (12)
Vomissement	21 (9)	27 (12)

- Troubles hépatiques liées à l'utilisation des médicaments ont été identifiés 42 patients (18%) durant la durée totale du traitement
  - Elevations des AST/ALT (11.6% sous BDQ; 18% durant la totalité du traitement)
  - EI de grade 3 ou 4 chez 16 patients (7%)
  - Rapportés comme possiblement reliés à la BDQ: 4 (2%)
    - 3/4 cases résolus
    - Le cas non résolu est aussi infecté avec le virus de l'hépatite C

# C209: Changements des valeurs de QTcF (ITT)



Phase de traitement total: QTcF >60ms: 10 patients (4%); QTcF >500ms: 2\* patients (1%)

Moyenne (ET) $\Delta$ QTcF à la semaine 24, ms	BDQ + IBR without	BDQ + IBR with
Clofazimine <sup>1</sup>	12,3 (1,2) (n=177)	31,9 (5,7) (n=17)

Aucune Torsade de Pointes ou arythmie ventriculaire sérieuse n'ont été rapportées

# C209: Mortalité (analyse ITT)

	Durant les 120 semaines de l'étude	Durant le suivi des patients ayant abandonnés l'étude
Décès	N=12/233	N=4/20
Réponse microbiologique	7 non-répondeurs; 4 répondeurs; 1 rechute	3 non-répondeurs; 0 répondeurs; 1 rechute
Causes du décès	5 TB; 1 hémoptysie; 1 infection pulmonaire; 1 pneumonie; 1 insuffisance respiratoire; 1 insuffisance cardiaque congestive; 1 hypertension; 1 insuffisance rénale	3 Tuberculose 1 hémoptysie
Ont complété l'étude	9/12	1/4
Nombre médian de jours après la dernière prise de la BDQ	376	211
QTcF >500ms	0/12	0/4
Grade 3 ou 4 fonction hépatique	1/12	0/4
Causalité selon l'investigateur	11/12 non-reliés 1 probablement relié (insuffisance rénale)	3/4 non-reliés 1 probablement relié (Tuberculose)

# Conclusion

- L'addition de la BDQ au traitement standard chez des patients lourdement traités (patients pré-XDR et XDR) a conduit aux résultats suivants:
  - 79.5% des culture furent négatives à la semaine 24
  - 72% des cultures furent négatives à la semaine 120
- Le traitement incluant la BDQ fut généralement bien toléré; la plupart des EI furent de grade 1 ou 2
  - QTcF ont augmenté mais facilement gérables avec un monitoring clinique de routine
  - Augmentations significatives des AST/ALT durant le traitement avec la BDQ