

Este documento deve ser citado como:

“European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Delamanid: Rationale for the clinical breakpoints, version number 1.0, 2018. <http://www.eucast.org>.”

Delamanida: Fundamentação para os pontos de corte clínicos do EUCAST, versão 1.2

1. Introdução

A delamanida (inicialmente OPC-67683) é um derivado **nitro-dihidro-imidazooxazol**, pertencente à classe dos antimicrobianos nitro-imidazooxazóis.

- **Mecanismo de ação:** inibe a síntese de ácidos micólicos.
- **Especificidade:** atua especificamente contra micobactérias, apresentando efeito bactericida contra *Mycobacterium tuberculosis* intracelulares e em estado de latência.

A delamanida é um **pró-fármaco** que requer ativação pela via dependente da coenzima F420.

- Mutações de perda de função em cinco enzimas dessa via resultam em elevação das Concentração Mínima Inibitória CMI):
 - **ddn (Rv3547)**
 - **fgd1 (Rv0407)**
 - **fbiA (Rv3261)**
 - **fbiB (Rv3262)**
 - **fbiC (Rv1173)**

A delamanida é aprovada para o tratamento da **tuberculose resistente a múltiplos fármacos (TB-MDR/XDR)** em adultos, em combinação com um regime de base otimizado, de acordo com as diretrizes da OMS.

Está disponível para **uso oral**.

2. Posologia

- **Esquema de dose padrão:** 100 mg, duas vezes ao dia.
- **Esquema de dose máxima:** 100 mg, duas vezes ao dia.

- **Formulações disponíveis:** comprimido de 50 mg.

Distribuição de CIMs

Organismo / Método	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	ECOFF
<i>M. tuberculosis</i> 7H10 (n=1)	49	46	2	2	ND	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	ND
<i>M. tuberculosis</i> 7H11 (n=14)	93	316	215	63	5	0	0	0	1	1	0	1	1	0	–	0.016
<i>M. tuberculosis</i> 7H9 (n=0)	ND	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	ND
<i>M. tuberculosis</i> REMA** (n=1)	37	65	62	23	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	ND
<i>M. tuberculosis</i> MGIT** (n=2)	1	11	50	50	31	2	0	3	0	0	0	0	0	4	–	ND

Notas:

- Como não havia dados de distribuição de CMI no método de referência EUCAST para *M. tuberculosis* na data de publicação, o método/meio utilizado é especificado na tabela, assim como o número de distribuições agregadas.
- A truncagem em valores baixos foi comum e observada em valores altos em algumas distribuições (ilustrada por CMI sublinhada em vermelho no original).
- Diluições de CMI não padronizadas foram aproximadas à diluição padrão mais próxima.
- Dados REMA e MGIT são mostrados apenas como comparação até que haja dados disponíveis no método de referência EUCAST.
- O EUCAST não publica pontos de corte para métodos comerciais.
- **n = número de laboratórios que realizaram os testes.**

Essas distribuições representam dados combinados de múltiplas fontes e períodos. Servem para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e dar indicação das CIMs de isolados com resistência adquirida/mutacional. Não devem ser usadas para inferir taxas de resistência.

Quando não há evidência suficiente, nenhum ECOFF é determinado (ND = não determinado).

Fonte / Ano	Método	Ponto de corte
OMS (2018)	MGIT*	0,06
OMS (2018)	7H11*	0,016
EUCAST (2014)**	–	0,06
CLSI (2018)	–	ND

Fonte / Ano	Método	Ponto de corte
OMS (2018)	MGIT*	0,06
OMS (2018)	7H11*	0,016
EUCAST (2014)**	–	0,06
CLSI (2018)	–	ND

Notas:

- Pontos de corte gerais: não havia pontos de corte prévios.
- Pontos de corte espécie-relacionados: não havia pontos de corte prévios.
- MGIT e 7H11 (OMS 2018): pontos de corte provisórios baseados em dados muito limitados.
- EUCAST (2014): ponto de corte clínico provisório baseado em dados limitados, até que distribuições de CIM no método de referência EUCAST estivessem disponíveis.
- O EUCAST não publica pontos de corte em métodos comerciais.
- ND = não determinado.

Farmacocinética

Grupo / Situação	Dosagem (mg)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	Depuração total corporal (L/h/kg)	T½ (h), média (intervalo)	AUC24h (ng·h/mL)
Indivíduos saudáveis (População PK predita)	200 mg QD (%CV)	304 (29)	114 (30)	0,811 ¹	ND	4347 (30)
EBA em pacientes com TB sensível a fármacos (DS-TB)	200 mg QD (%CV)	228 (37,0)	100 (38,7)	ND	ND	3551 (43,7)
Pacientes com TB-RMF	100 mg BID (%CV)	414 (39,9)	304 (42,2)	0,597 (73,6)	37,8 (34,3)	7925 (37,5)
Pacientes com TB-RMF	200 mg BID (%CV)	611 (35,6)	460 (36,6)	NA	NA	11837 (33,6)

Comentários:

- Os parâmetros farmacocinéticos (média e % de variação) da delamanida foram avaliados:
 - em indivíduos saudáveis no dia 30 (predição populacional – CSR 242-11-223),

- em pacientes com TB sensível a fármacos no dia 14 (EBA 242-06-101),
- em pacientes com TB-RMF no dia 56 sob terapia de base otimizada (Estudo 242-07-204).
- Ligação a proteínas do principal metabólito: >99,5% (in vitro).
- Administração com alimentos aumenta a biodisponibilidade em ~2,7 vezes.
- A delamanida é metabolizada principalmente no plasma pela albumina, e em menor grau pelo CYP3A4.
- Meia-vida terminal de eliminação: 30–38 horas.

Referências:

- Fração não ligada: Relatório nº 027128 (Estudo nº 033192).
- Parâmetros PK: estudos Otsuka em arquivo (CSR 242-11-223, CSR-242-06-101, CSR 242-07-204).
- Gler MT. *N Engl J Med* 2012;366:2151-60.
- Diacon AH. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:949-54.

¹Estimativa para um indivíduo de 70 kg; CV = Coeficiente de variação; ND = Não determinado; NA = Não disponível.

6. Farmacodinâmica

- fAUC/CIM para bacteriostase: Não disponível.
- fAUC/CIM para redução de 2 logs: Não disponível.
- fAUC/CIM a partir de dados clínicos: Não disponível.

Dados clínicos – Atividade Bactericida Precoce (EBA)

(queda média Log₁₀ UFC/mL de escarro por dia)

Período / Dose	Resultado
EBA 0–2 dias (200 mg 1x/dia)	0,138 (±0,271)*
EBA 2–14 dias (200 mg 1x/dia)	0,038 (±0,060)
EBA 0–14 dias (200 mg 1x/dia)	0,052 (±0,045)

- Em EBA contra *M. tuberculosis* sensível, a atividade bactericida média em todas as doses testadas (100, 200, 300 e 400 mg) foi significativa a partir do dia 2: 0,040 (±0,056) log₁₀ UFC/mL escarro/dia, durante 14 dias de tratamento.
- Grande variação (DP); para a dose de 400 mg/dia, o EBA 0–2 dias foi de 0,049.

Comentários:

Atualmente, não existe um alvo AUC/CIM estabelecido para otimizar a terapia com delamanida, seja em termos de eficácia, seja para prevenir o surgimento de resistência ou toxicidade.

Referência:

Diacon AH et al., *Int J Tuberc Lung Dis* 2011.

7. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD

Não disponíveis.

8. Dados clínicos

- Primeiro ensaio clínico randomizado, multinacional e controlado por placebo em pacientes com TB-RMF (1):
 - Taxa de conversão de cultura de escarro foi maior em pacientes que receberam delamanida 100 mg x 2/dia (n=161) em adição a um regime otimizado (45,4%),
 - comparado ao grupo com regime de base otimizado + placebo (29,6%).
- Estudo de extensão aberto (2):
 - Pacientes com TB-RMF recebendo delamanida por mais de 6 meses tiveram menor taxa de mortalidade (1% vs 8,3%),
 - e maior taxa de sucesso terapêutico segundo definições da OMS (74,5% vs 55%), comparados ao grupo que recebeu delamanida por menos de 2 meses.
- Outro ensaio randomizado (3), com 327 pacientes com TB-RMF, cultura-positivos, sob regime otimizado OMS:
 - Tratados por 6 meses com delamanida ou placebo.
 - Não houve diferença significativa no tempo até conversão de cultura de escarro ao longo de 6 meses entre os grupos.
- Exposição-dependência:
 - Foi observada correlação moderada, mas significativa entre C_{max} e EBA.
 - Contudo, houve um platô na resposta a partir da dose de 300 mg.
- Segurança:
 - A delamanida foi bem tolerada até doses de 400 mg/dia.
 - Nenhuma toxicidade significativa foi relatada em 14 dias de tratamento (4).

Referências

1. Gler MT et al. *N Engl J Med* 2012; 366(23):2151–60.
2. Skripconoka V et al. *Eur Respir J* 2013; 41(6):1393–400.
3. von Groote-Bidlingmaier F et al. *Lancet Respir Med* 2019; 7:249–59.
4. Diacon AH et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011.

9. Pontos de corte clínicos

Pontos de corte PK/PD

- Não disponíveis.

Pontos de corte espécie-relacionados

Grupo de organismos	Pontos de corte de CIM (mg/L)	Interpretação
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	$S \leq 0,06^*$ / $R > 0,06$	<i>Meio não especificado</i>

Qualificação clínica:

- Os pontos de corte se aplicam ao uso em pacientes com TB-MDR/XDR.

Posologia:

- Aplicam-se ao esquema de 100 mg, duas vezes ao dia.

Comentário adicional:

- **Este é um ponto de corte clínico provisório, sujeito a revisão assim que houver mais dados de CIM, PK/PD e desfechos clínicos no método de referência EUCAST para *M. tuberculosis*.**
- Com base nos dados disponíveis, recomenda-se que o ECOFF de 0,016 mg/L para Middlebrook 7H11 seja usado para 7H10/7H11 até a próxima revisão, para evitar que isolados com resistência de baixo nível sejam classificados como suscetíveis.
- Os poucos isolados com mutações de resistência descritos até agora em 7H11/7H10 apresentam CMI de pelo menos 0,5–1 mg/L (Gler 2012, Stinson 2016, Schena 2016).
- Contudo, não se pode excluir a possibilidade de resistência de baixo nível um pouco acima do ECOFF provisório (0,016 mg/L), mas ainda abaixo do ponto de corte clínico provisório atual (0,06 mg/L).

10. Exceções observadas para comitês nacionais individuais

- Não aplicável.
- Versão 1.2 – Página 11 de 11
- (Fim do documento – sem novo conteúdo técnico além do fechamento da numeração e da indicação da versão.



EUCAST EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases