

Опыт внедрения новых ПТП в рамках проекта endTV

Аскар Едильбаев, MD, MPH
Партнеры во имя здоровья

Алматы, Казахстан
26 апреля 2018 года

МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ

МЛУ-ТБ – это ТБ с устойчивостью, как минимум, к двум наиболее сильным противотуберкулезным препаратам первого ряда (изониазид и рифампицин)

ШЛУ-ТБ – это форма МЛУ-ТБ с устойчивостью к двум наиболее сильным противотуберкулезным препаратам второго ряда (инъекционные препараты и фторхинолоны)

Показатель излечения МЛУ-ТБ в мире* = **50%**

Показатель излечения ШЛУ-ТБ в мире* = **26%**

А с новыми ПТП мы получим более высокие показатели излечения!

Два новых ПТП, одобренных регулирующими органами, и рекомендованных ВОЗ

Бедаквилин

(Торговое наименование = Сиртуро®)



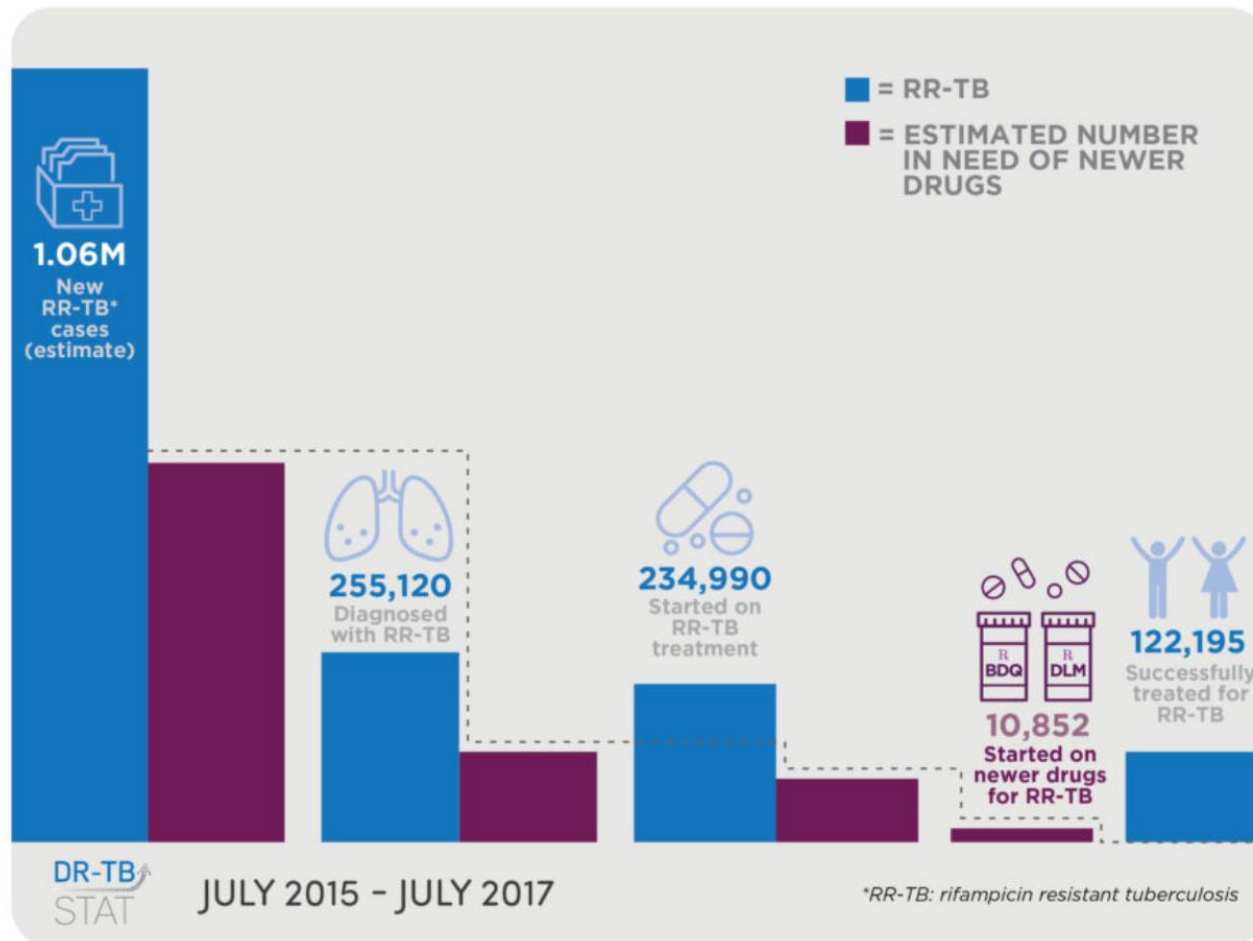
Деламанид

(Торговое наименование = Дельтиба®)



Использование бедаквилина и деламаида в мире:

Разница между потребностью и доступностью



Ситуация на сегодняшний день: Бедаквилин

БЕДАКВИЛИН, Janssen

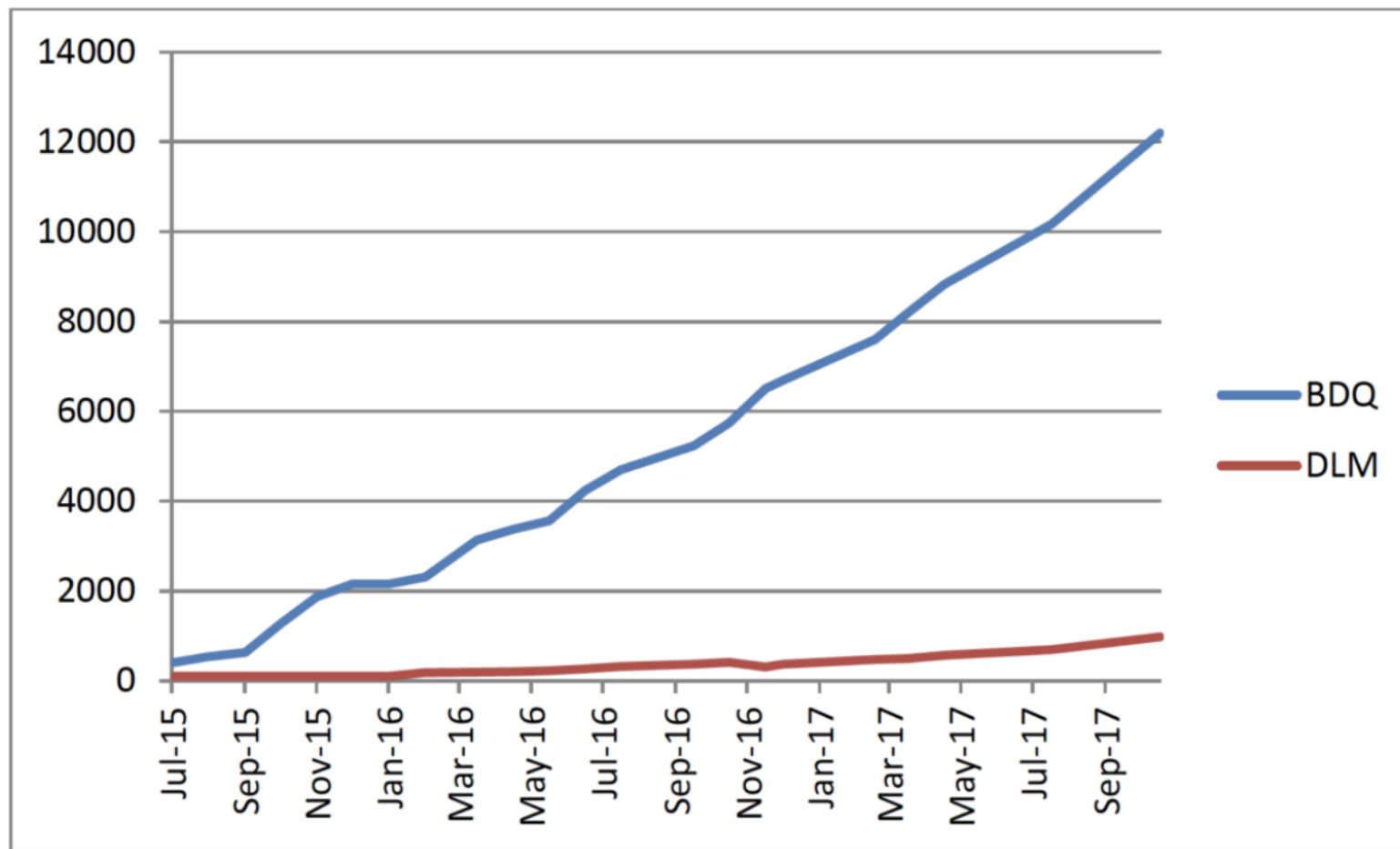
- Условное одобрение FDA США (2012), условное одобрение ЕМА (Евросоюз) (2014) - *в настоящее время проводится фаза III клинических исследований*
- Партнерство с «Фармстандарт» для стран СНГ и Грузии (2013): регистрация и поставка
- Регистрация в 18 странах: **Россия, США, страны Евросоюза, Филиппины, ЮАР, Перу, Индия, Узбекистан, Туркменистан, Молдова, Армения, Китай, Таиланд, Новая Зеландия, Гонконг и Тайвань**
- Регистрация в процессе рассмотрения в 16 странах: **Беларусь, Бангладеш, Бразилия, Бурунди, Камерун, Колумбия, Эфиопия, Гана, Индонезия, Япония, Кения, Мексика, Нигерия, Руанда, Танзания, Уганда, Вьетнам**
- 11/30 стран с высоким бременем МЛУ/ШЛУ-ТБ, по которым отсутствуют данные о результатах регистрации
- Программа донорской помощи USAID-Janssen на 30,000 курсов лечения для стран, осуществляющих гранты ГФ с апреля 2015 по март 2019 года

Ситуация на сегодняшний день: Делаганид

ДЕЛАМАНИД, Otsuka

- Условное одобрение ЕМА (Европейского Союза) (2014) - *фаза III клинического исследования завершена, результаты будут опубликованы в 2018 году*
 - Партнерство с «Р-Фарм» для стран СНГ и Грузии (2017): регистрация и поставка
 - Партнерство с Mylan для 15 стран включая Индию и ЮАР, а также страны, где Otsuka не имеет представительства (2017)
 - Регистрация в 6 странах: **страны Евросоюза, Турция, Япония, Гонконг, Южная Корея, Индия**
 - Регистрация в процессе рассмотрения в 4 странах: **Китай, Индонезия, Филиппины, ЮАР**
 - **«Р-Фарм» проводит работу по подаче регистрационного досье в России**
- 25/30 стран с высоким бременем МЛУ/ШЛУ-ТБ, по которым отсутствуют данные о результатах регистрации

Использование делаганида и бедаквилина в мире (кумулятивное число)





Что такое проект endTB?



Консорциум партнеров:

- Партнеры во имя здоровья (PIN)
- Врачи без границ (MSF)
- Интерактивное исследование и развитие (IRD)

Финансовый партнер: UNITAID

Длительность проекта: 4 года

- апрель 2015-март 2019

Бюджет проекта: 60.4 миллиона долларов

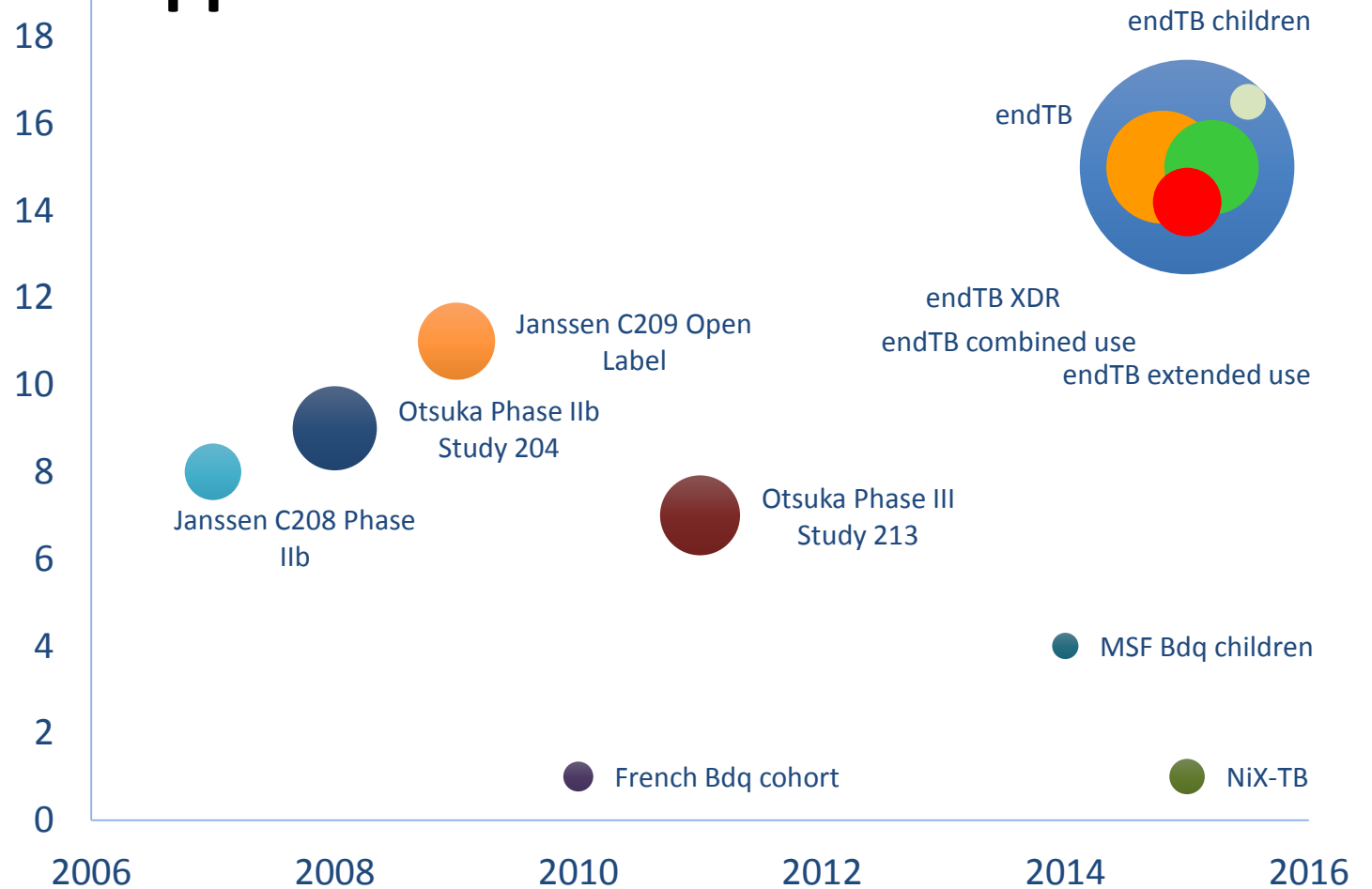


- **Расширение доступа к новым ПТП**
- **Предоставление доказательных данных по новым ПТП**
 - Неэкспериментальное исследование endTB: 17 стран; >2600 пациентов
 - Клиническое испытание endTB: 6 стран, 750 участников

Мероприятие 1.

Проект endTB в сравнении с другими клиническими исследованиями

- Целью Задачи 1 является изучение эффективности и безопасности схем лечения с бедаквилином и деламамидом.
- Задача 1 уже включает самую большую когорту пациентов, получающих белаквилин и деламамид, и это не предел.
- Даже небольшие подгруппы определенных популяций в рамках Задачи 1 неэкспериментального исследования endTB являются относительно большими.





Что мы узнаем из неэкспериментального исследования endTV?



Нужно ли включать расширенное применение новых ПТП в обычную практику? (около 30% пациентов endTV принимают новый ПТП в течение > 24 недель)

Есть ли преимущество от сочетанного применения Bdq-Dlm?

Применение новых ПТП при гепатите С, диабете и ВИЧ-инфекции (20% сочетанной инфекции в некоторых странах).

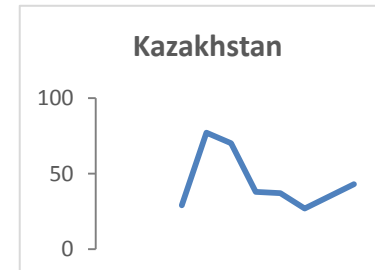
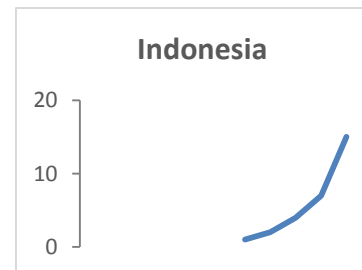
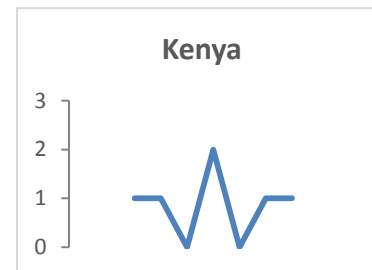
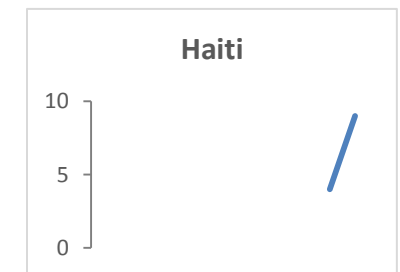
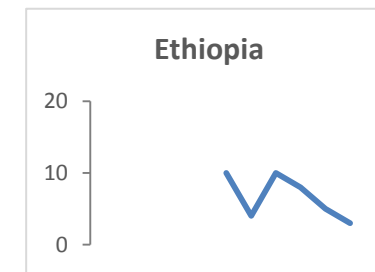
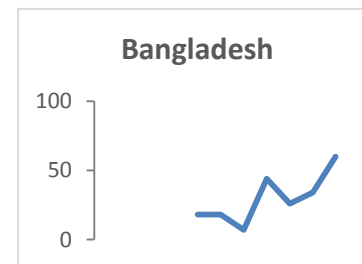
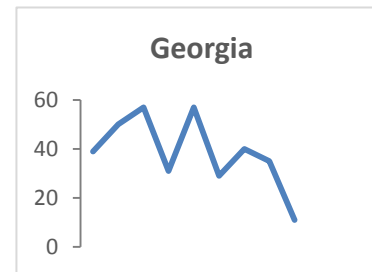
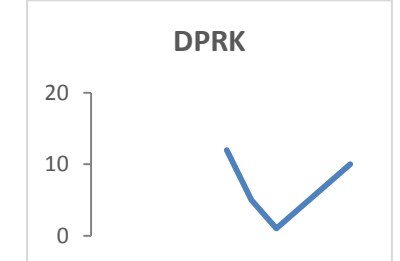
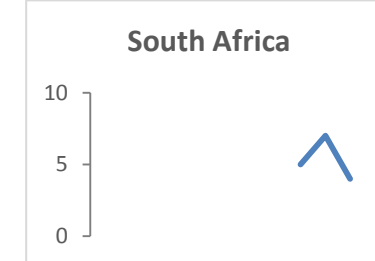
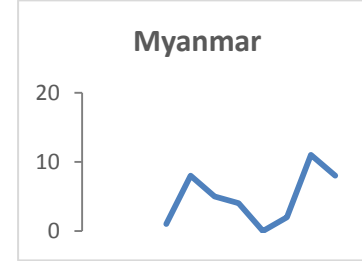
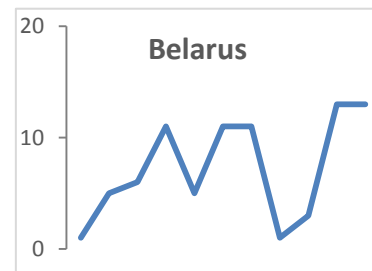
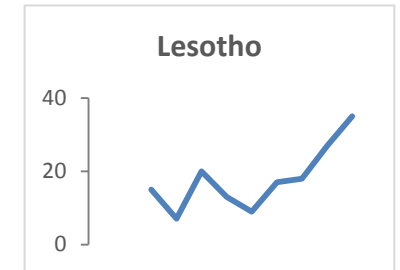
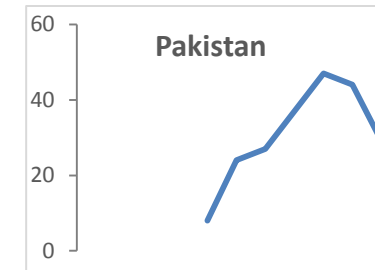
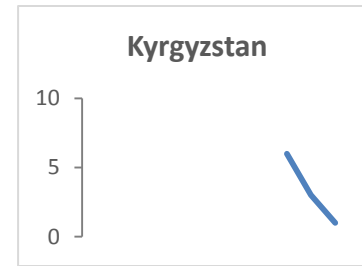
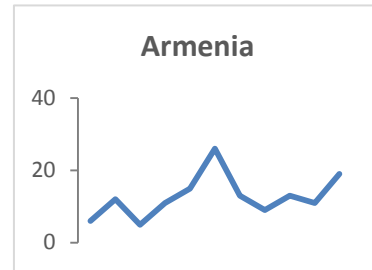
Как часто нужно в действительности проводить мониторинг ЭКГ?

Более широкий опыт применения у детей и беременных пациенток.

Каково наиболее сильное и безопасное сочетание препаратов в более длительных схемах лечения ВОЗ?

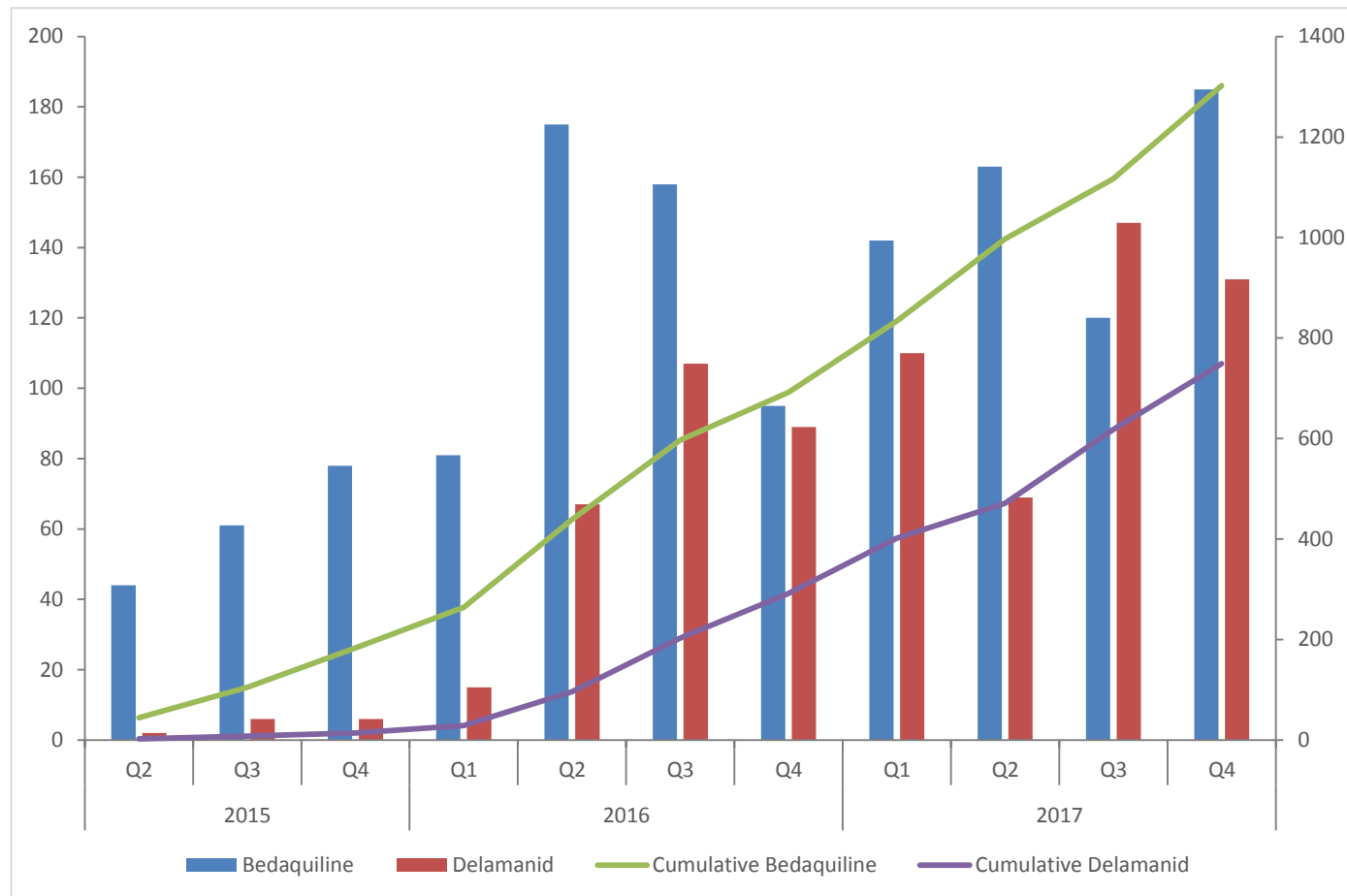
Больше знаний об использовании клофазимина и линезолида.

- Включение пациентов в рамках Задачи 1 отличается в каждой стране—время начала исследования, количество набранных пациентов, и показатель изменения включения в исследование.
- Представленные данные о включении в исследование взяты из EMR каждой страны проекта; точная дата начала лечения известна для каждого пациента.



Назначение бедаквилина и деламанида

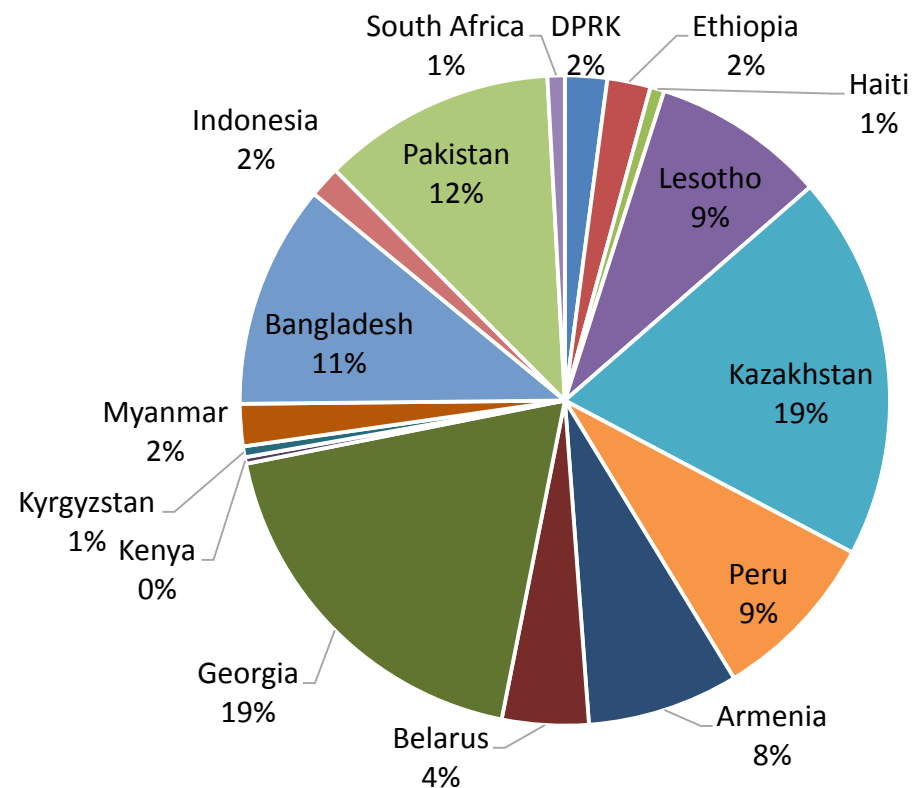
- Бедаквилин стали назначать практически за год до деламанида.
- Это было непосредственно связано со временем, когда каждый препарат стал доступным через GDF. Бедаквилин стал доступным по программе донорства бедаквилина USAID в апреле 2015г. Деламанид стал доступным примерно на год позже.
- Хотя назначать деламанид стали позднее, показатели назначения в настоящее время в среднем одинаковы во всех странах проекта endTV.



Мероприятие 1: Расширение применения новых ПТП



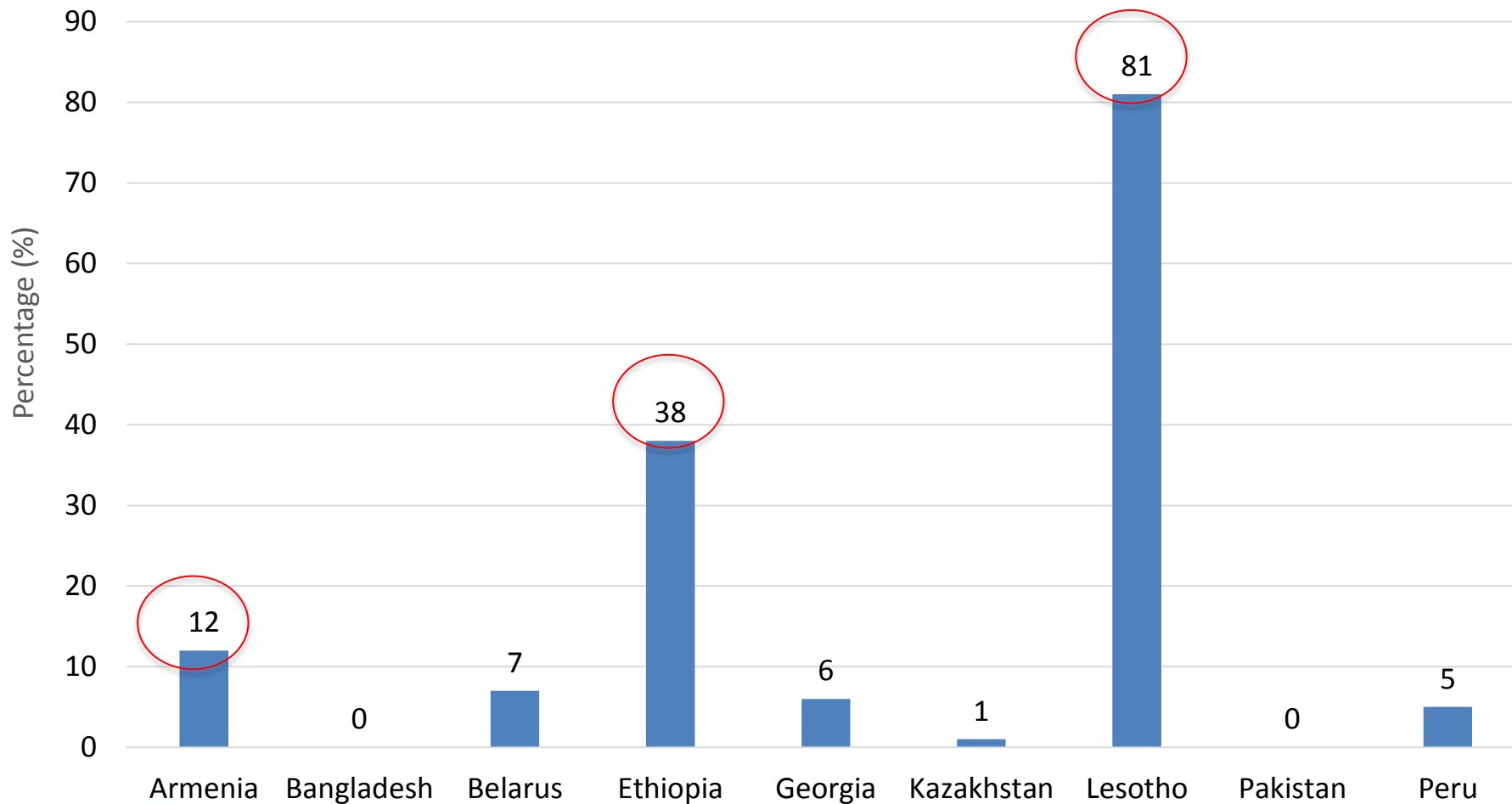
- Неэкспериментальное исследование endTV беспрецедентно по своим размерам и качеству данных.
- Когорта endTV огромна, разнородная популяция пациентов, с проведением тщательного мониторинга реакции на лечение и нежелательных явлений
- Сбор данных по изменениям схем лечения, нежелательным явлениям и лабораторным результатам проводится проспективно.



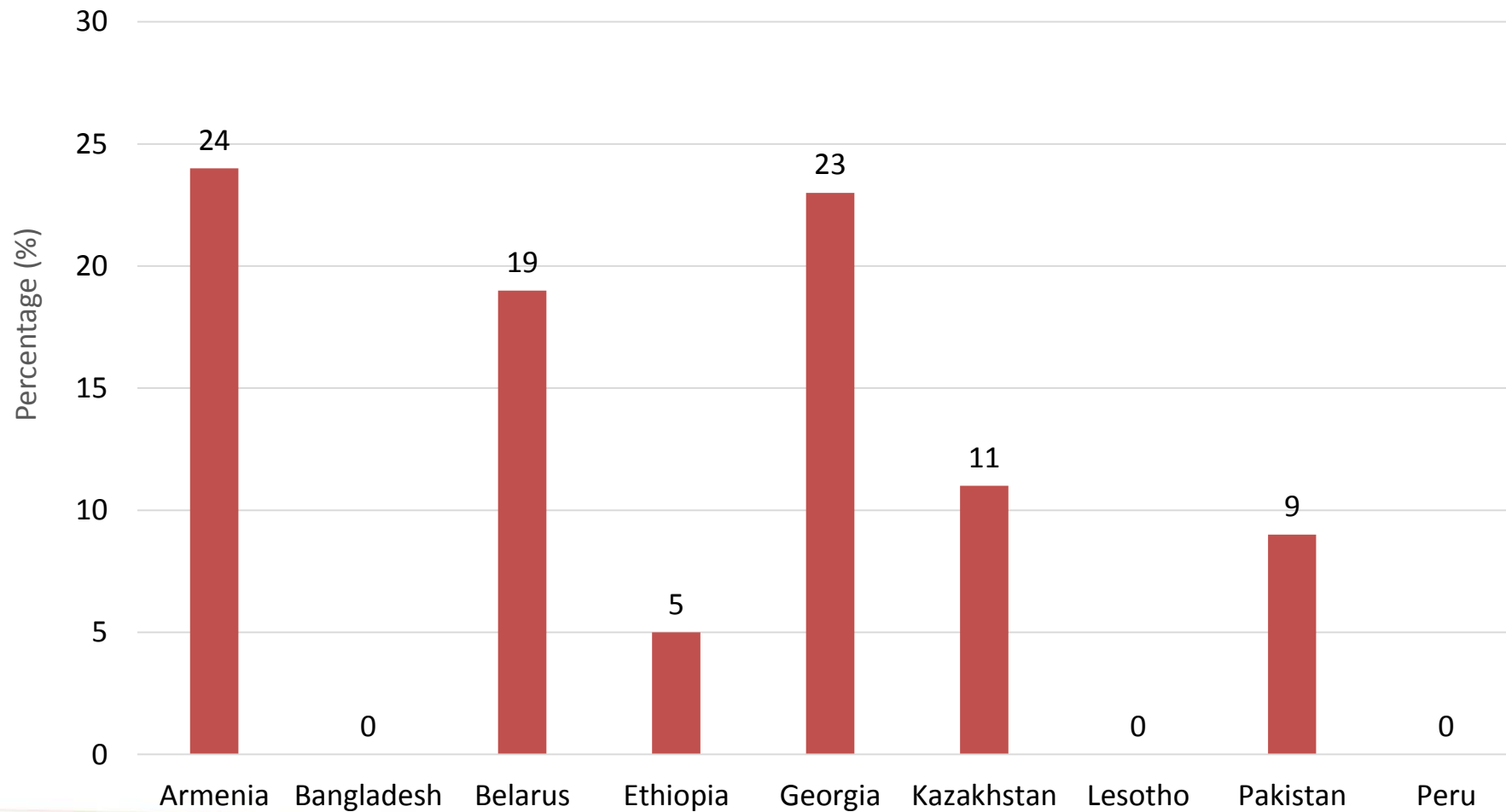
Характеристики пациентов

Характеристика	N (%) N=1389
Мужчины	942 (67)
Медианный возраст, лет [предел]	36 [15 – 83]
Индекс массы тела <18.5 (N=1338)	517 (39)
Устойчивость (N=1356)	
РУ-ТБ	170 (13)
МЛУ	222 (16)
Пре-ШЛУ (Фторхинолон-Рифампицин)	387 (29)
Пре-ШЛУ (Инъек. ПТП 2-го ряда-Рифампицин)	158 (11)
ШЛУ	419 (31)
Ранее получали препараты 2-го ряда (N=1225)	1014 (83)

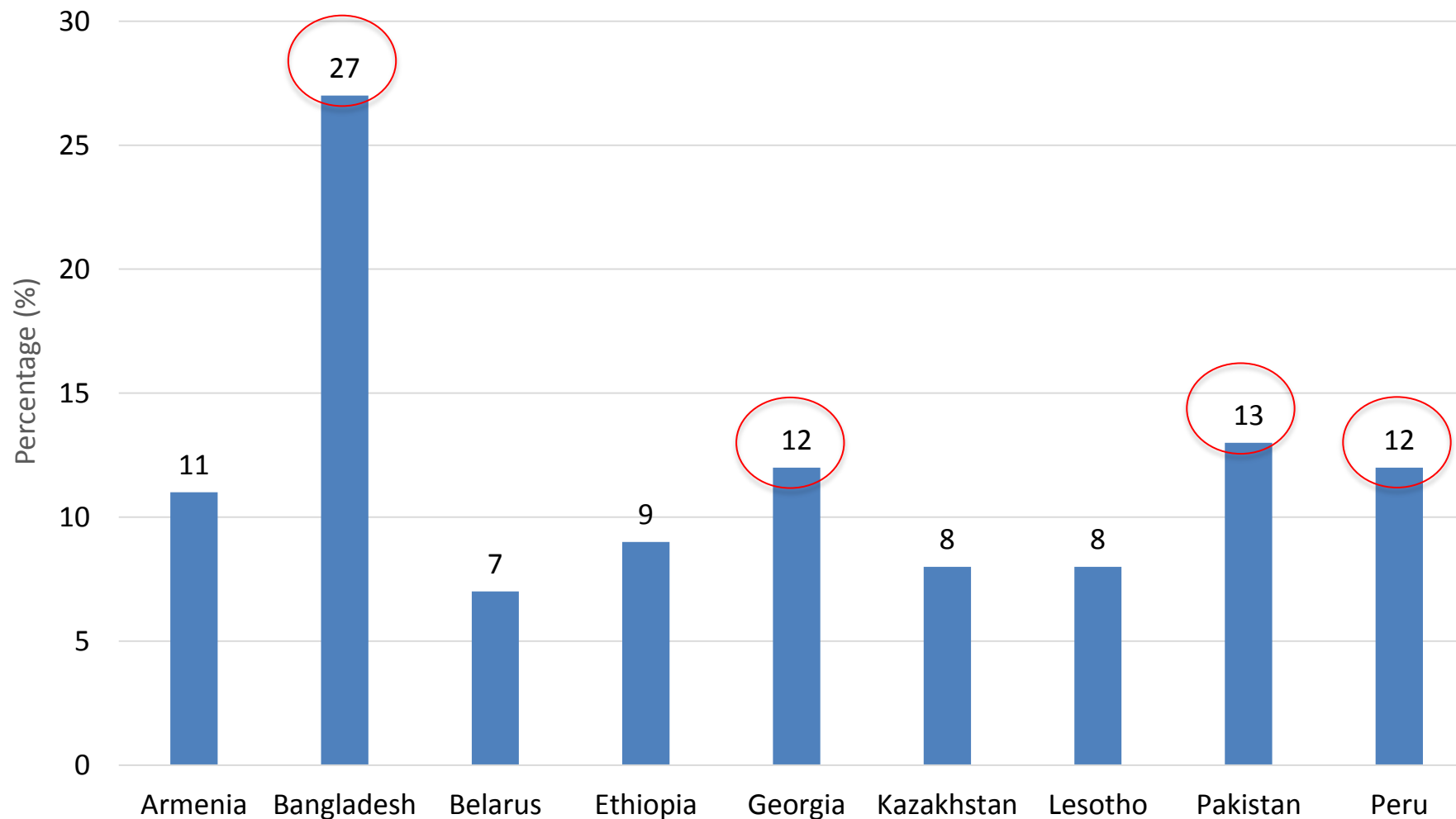
Соотношение пациентов с ВИЧ



Соотношение пациентов с гепатитом С



Соотношение пациентов с диабетом

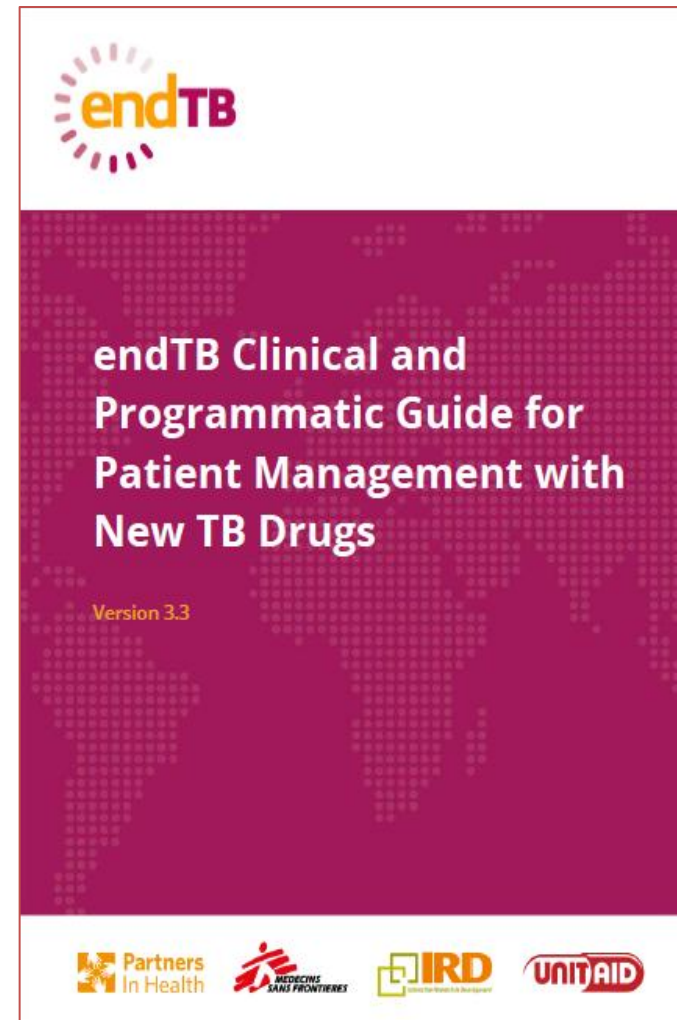


Источники

All active TB Drugs					
Drug Name	Dose	Route	Schedule	Start Date	Additional instructions
Capreomycin (Cm)	1000 mg	Intramuscular (IM)	7 days per week	14 Jun 16	
Levofloxacin (Lfx)	1000 mg	Oral (PO)	7 days per week	14 Jun 16	
Linezolid (Lzd)	600 mg	Oral (PO)	7 days per week	14 Jun 16	
Bedaquiline (Bdq)	200 mg	Oral (PO)	3 days per week	21 Jul 16	

All active Non-TB Drugs					
Drug Name	Dose	Route	Schedule	Start Date	Additional instructions
Vitamin B6 200mg + B1 + B12 tablet	1 Tablet(s)	Oral (PO)	7 days per week	14 Jun 16	
Халиксол	5 ml	Oral (PO)	Thrice a day (3 раза в день)	19 Jun 16	

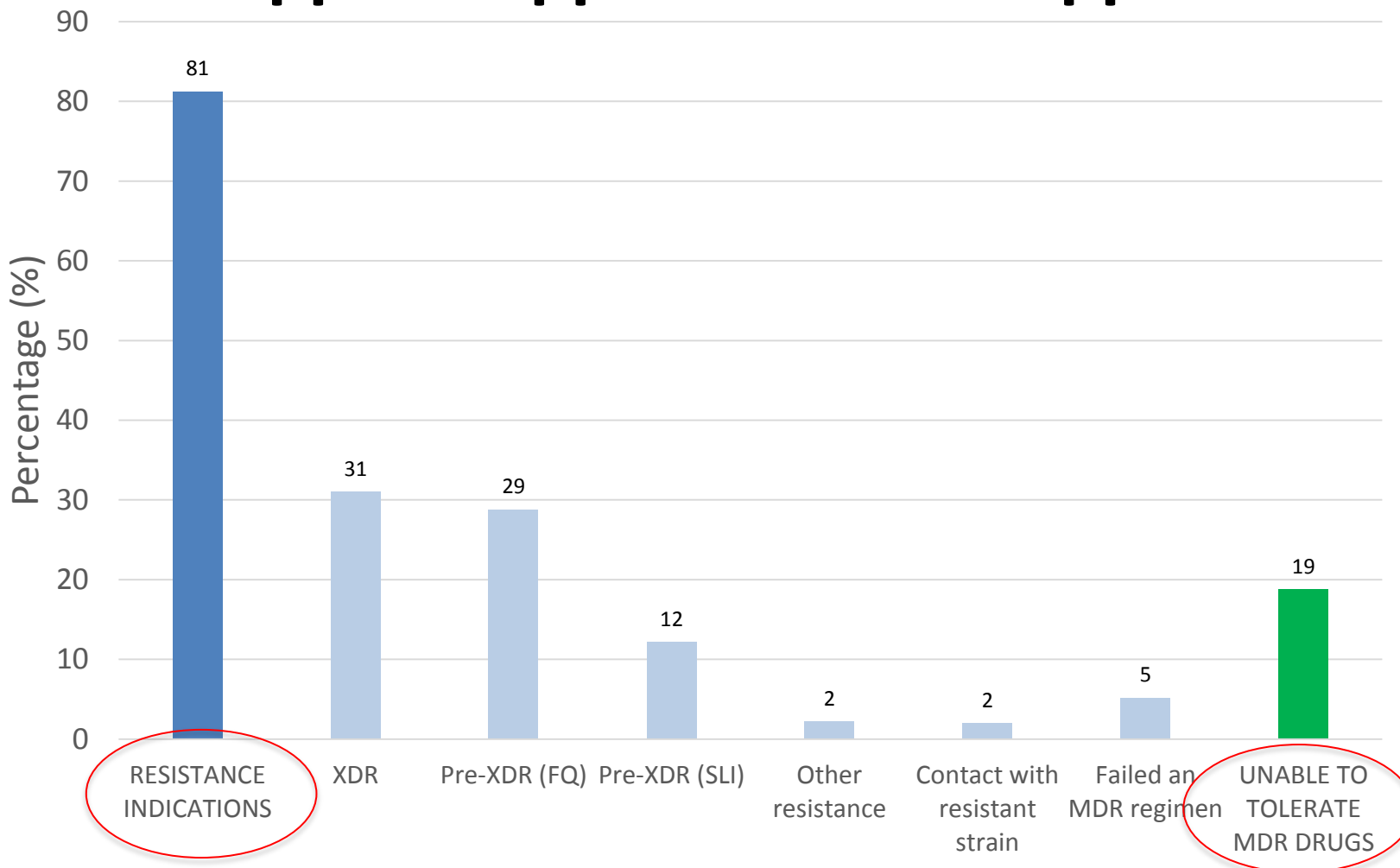
ЭМР с открытым исходным кодом



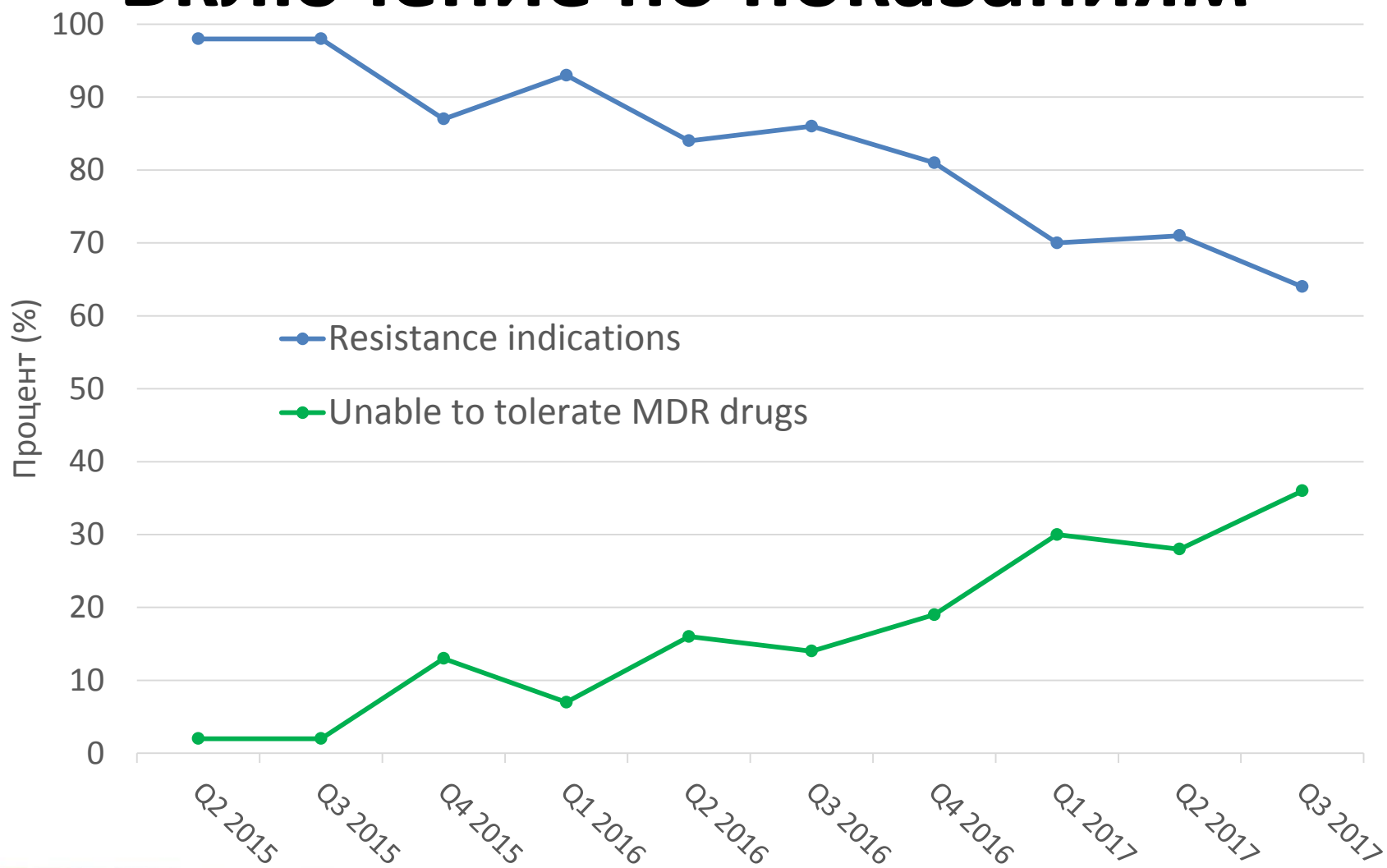
Показания для лечения новыми ПТП

- Любой пациент, у которого в схеме лечения нет пяти препаратов с вероятной эффективностью из Групп А, В или С в комбинации, по крайней мере, с одним препаратом из Группы А и одним препаратом из Группы В в начале лечения.
 - ШЛУ-ТБ.
 - Пре-ШЛУ-ТБ.
 - Пациенты, у которых лечение с применением двух или более препаратов Группы С (Eto/Pto, Cs, Lzd, Cfz) оказалось неэффективным.
 - Контакт с пациентом с вышеперечисленным спектром устойчивости.
 - Пациенты с непереносимостью препаратов для лечения МЛУ-ТБ
 - Пациенты с "неблагоприятным" исходом лечения по схеме МЛУ-ТБ, в соответствии с определениями ВОЗ от 2013г.
- Любой пациент с высоким риском развития неблагоприятного исхода лечения, которому рекомендуется более сильная схема лечения.
 - Обширное или прогрессирующее заболевание
 - Пациенты с сопутствующей патологией или другими заболеваниями (противопоказание к приему лекарственного средства, пациенты с низким индексом массы тела (ИМТ), ВИЧ, диабет).
 - Пациенты, поступающие из лечебных учреждений с плохими результатами лечения МЛУ-ТБ, несмотря на хорошие программные условия (например, учреждения с опытом лечения при устойчивости к препаратам второго ряда).

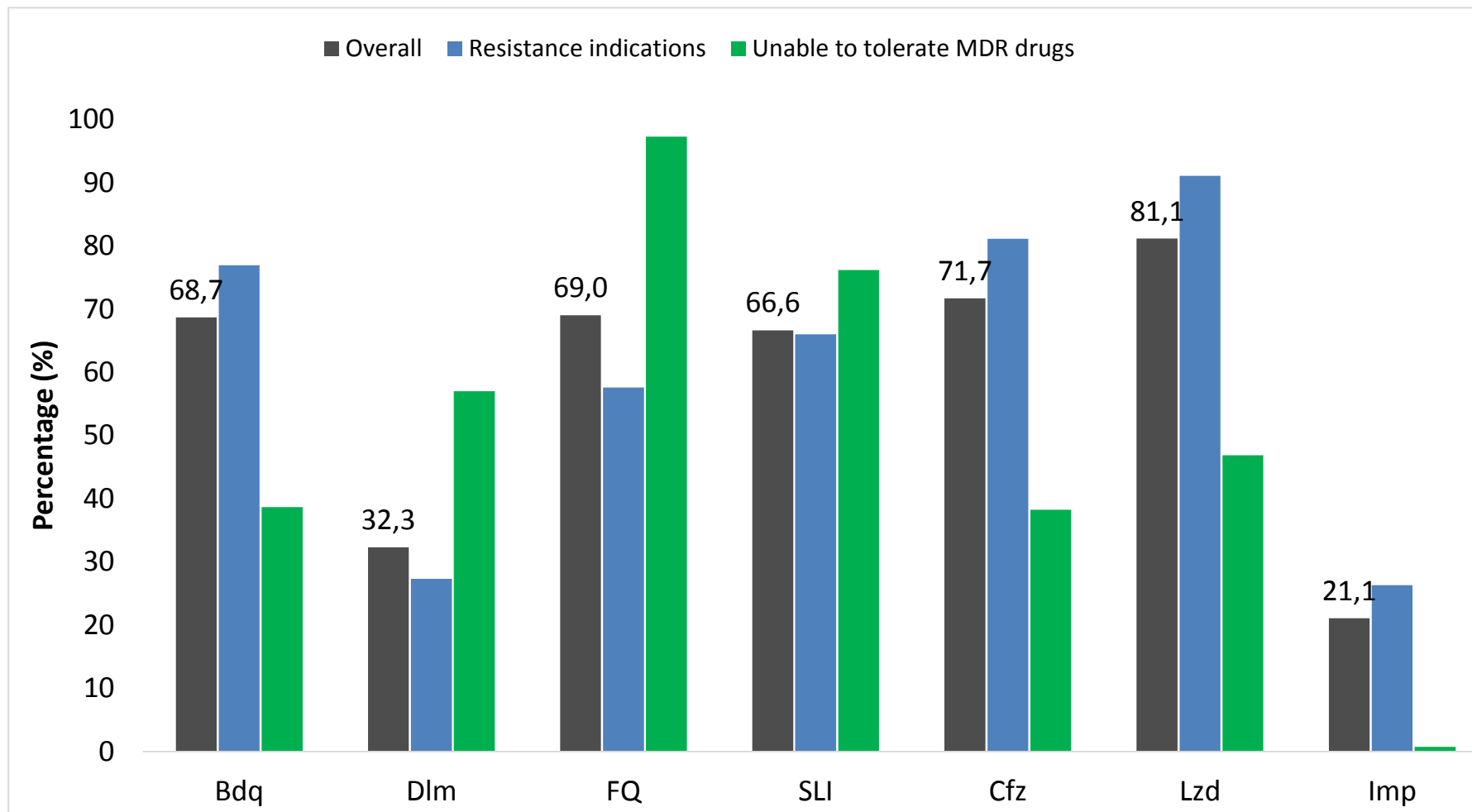
Показания для бедаквилина и делаганида



Включение по показаниям

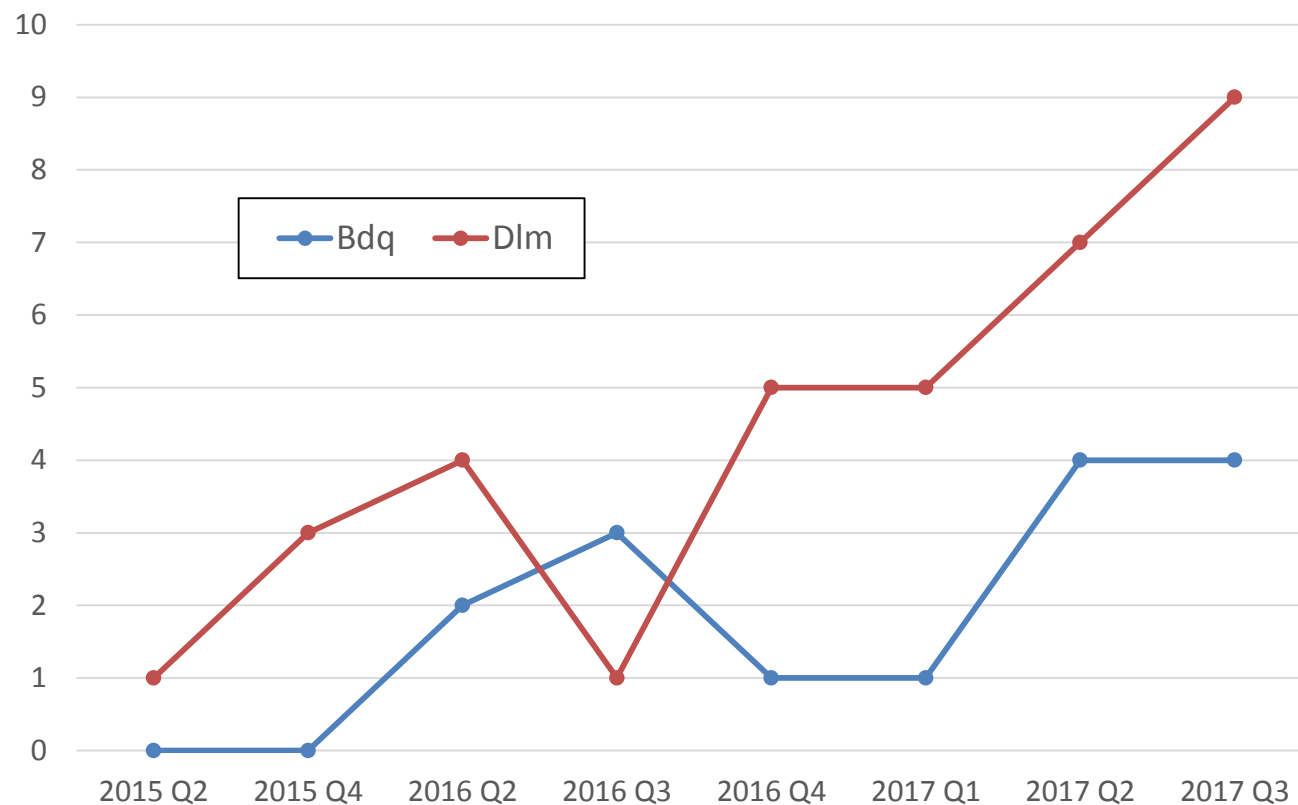


Начальная схема по показаниям



Дети и подростки

- В рамках проекта endTV проводится лечение одной из самых больших когорт педиатрических пациентов, которые получают бедаквилин (15) и другой большой когорты пациентов, принимающих деламамид (35).
- Achar J, Hewison C, Cavaleiro AP, et al. Применение бедаквилина вне зарегистрированных показаний у детей и подростков с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.170303. (27 patients)
- Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, et al. Сострадательное применение новых препаратов у детей и подростков с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом и туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью: первый опыт и сложности. *Eur Respir J* 2016; 48: 938-43. (16 пациентов).



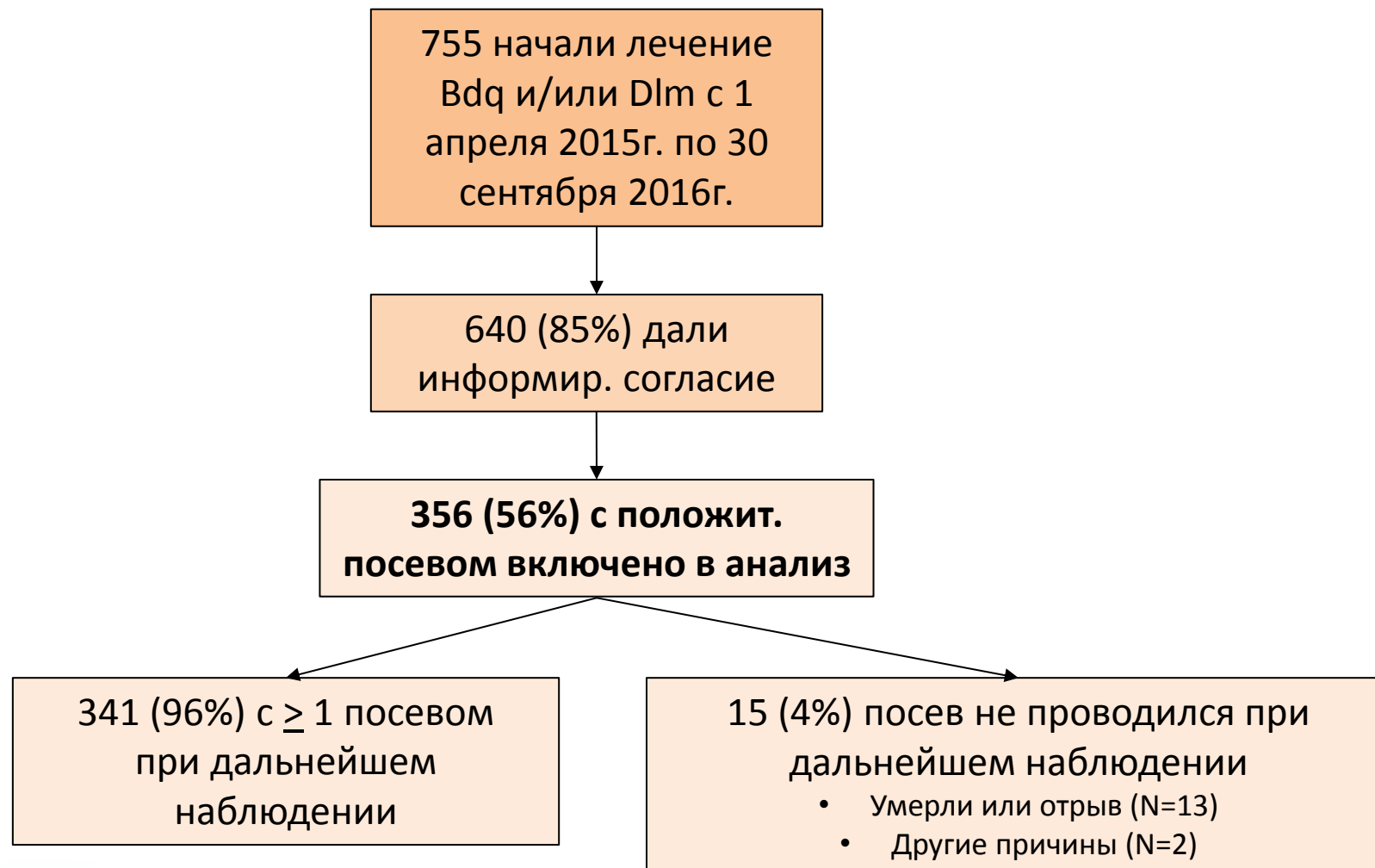
Краткая информация

- Несмотря на первоначальное беспокойство и отсутствие знаний о новых ПТП, врачи стали использовать эти препараты все чаще, после того как сняты все барьеры.
 - Деламанид – это препарат, который врачам нравится назначать, если он доступен.
- Новые ПТП становятся «преобладающим» в странах проекта endTV.
 - Первоначально назначение ограничивалось только для нескольких пациентов с широкой лекарственной устойчивостью.
 - Увеличение использования для пациентов с непереносимостью традиционных МЛУ препаратов.
 - Часто назначается пациентам с сочетанной патологией (гепатит С, диабет, ВИЧ).
 - Все чаще используется сочетанное назначение, а также назначается детям.

Конверсия методом посева мокроты

- Когорта: 1 апреля 2015г. – 30 сентября 2016 года.
- Популяция: положительный посев до 90 дней до начала применения DIm или Bdq.
- Дата конверсии: первые два отрицательных посева, полученных с разницей в ≥ 15 дней
- Если конверсия не происходила, проверялись следующие данные пациентов
 - последний результат посева (до 180 дней после начала назначения DIm или Bdq)
 - исходы (при отсутствии посевов)
- При однократном отрицательном посеве в течение 150-180 дней, пациенту проводился второй посев в течение до 210 дней

Популяция исследования

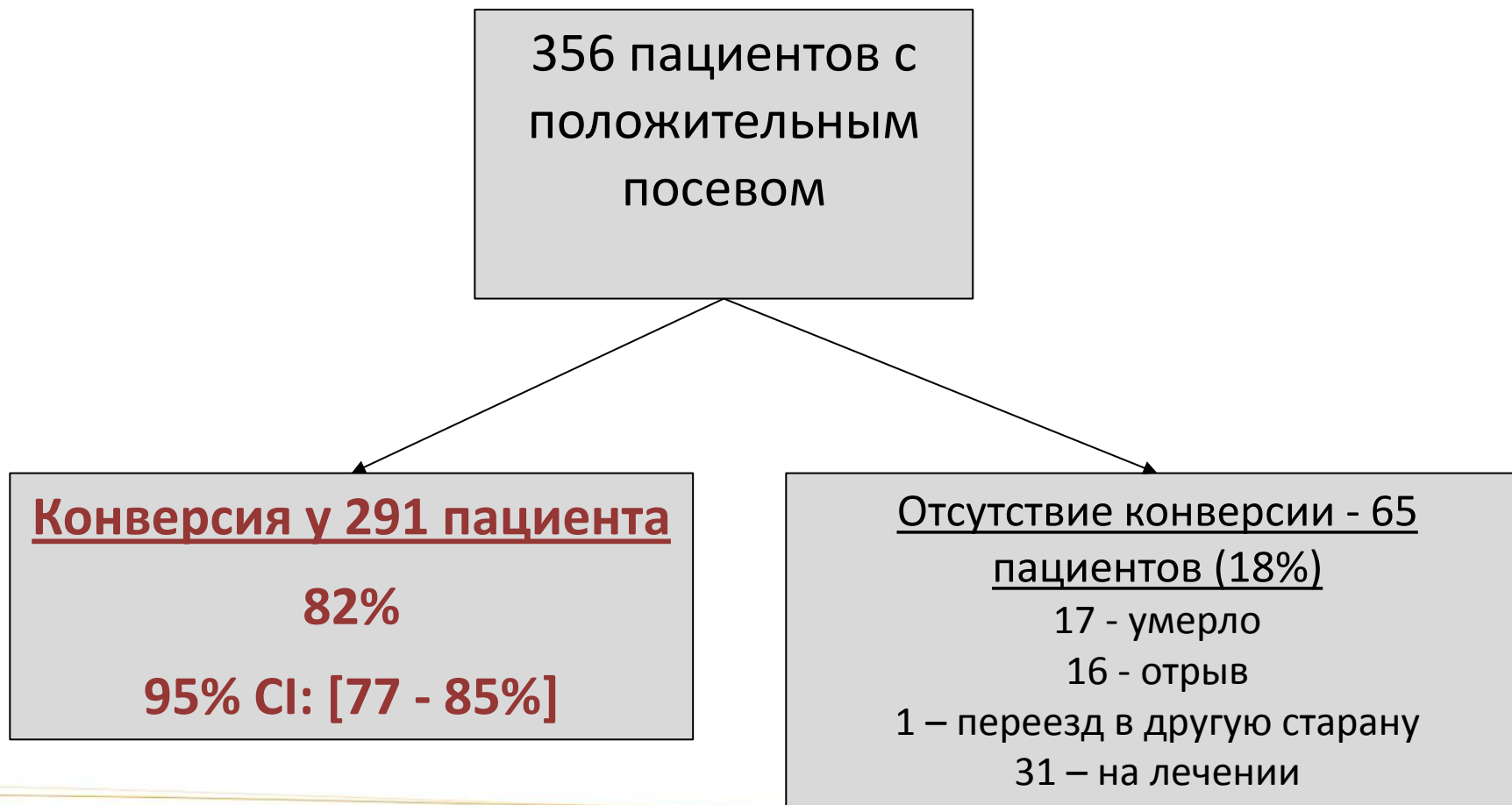


Характеристики пациентов (N=356)

Характеристика	n (%)
Средний возраст [пределы]	38 [17-82]
Мужчины	261 (73)
Индекс массы тела <18.5	127 (37)
Двусторонний процесс (N=326)	221 (68)
Устойчивость (N=350)	
МЛУ или Хpert RR	51 (15)
Пре-ШЛУ (инъекц.)	26 (7)
Пре-ШЛУ (FQ)	109 (31)
ШЛУ	161 (46)
Другое	3(1)
Сопутствующая патология	
ВИЧ (N=354)	36 (10)
Гепатит С (N=355)	65 (19)
Диабет (N=336)	42 (13)
Лечение ПТП 2-го ряда в прошлом	281 (79)



Конверсия к 6-му месяцу лечения среди пациентов, получающих Vdq или DIm



Конверсия в подгруппах

	Процент конверсии	P-значение
ВИЧ* (N=36)	67	0.01
Без ВИЧ (N=318)	84	
Гепатит С (N=65)	78	0.42
Без гепатита С (N=284)	83	
Биабет (N=42)	86	0.55
Без диабета (n=294)	82	
ИМТ < 18.5 (N=127)	75	0.02
ИМТ ≥ 18.5 (N=220)	85	

* У 25% пациентов ВИЧ был диагностирован через 100 дней до начала приема BDQ или DLM

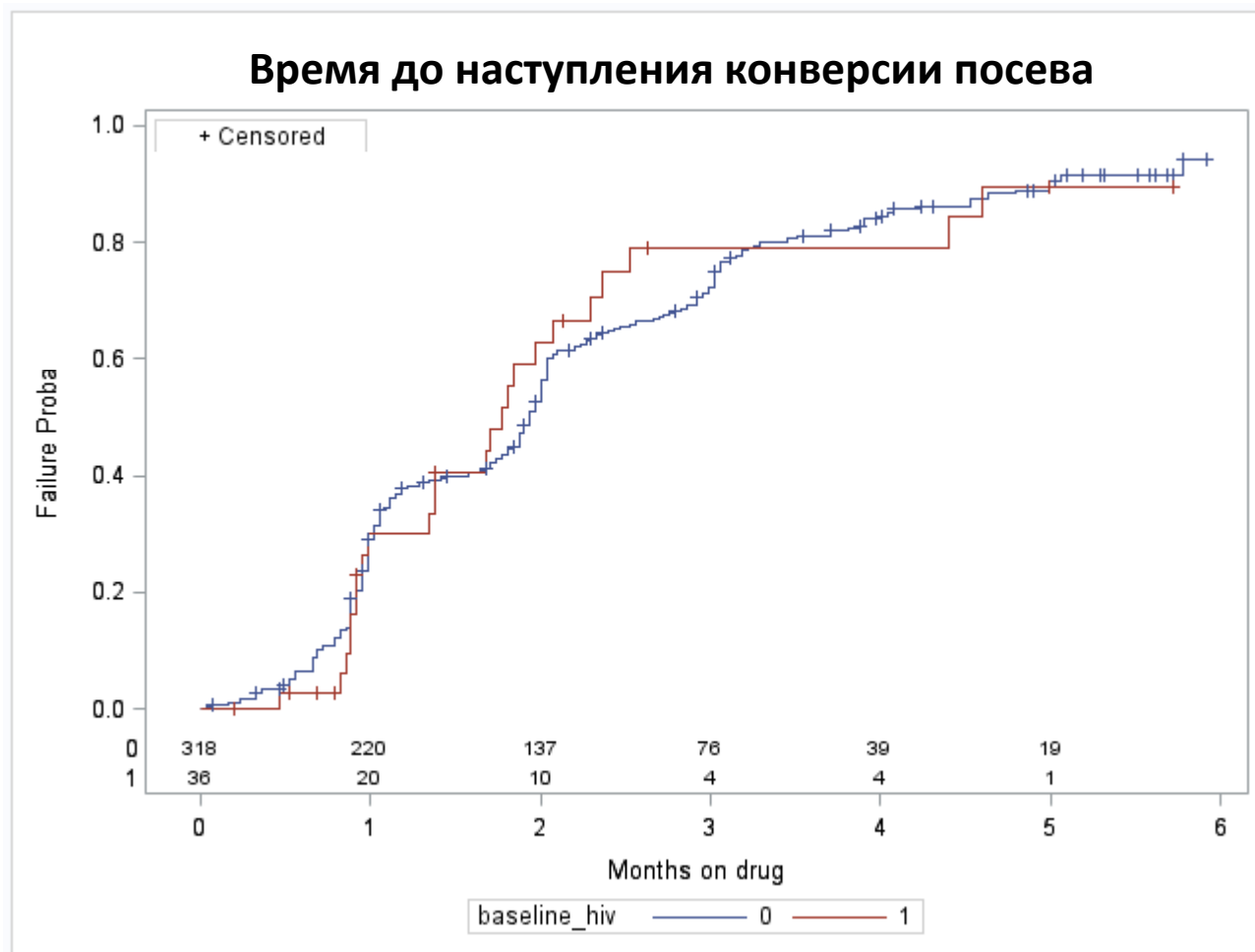
* 86% на антиретровирусной терапии

* 10/12 ВИЧ пациентов, у которых не произошла конверсия, умерло (медианное время до наступления смерти: 64 дня).

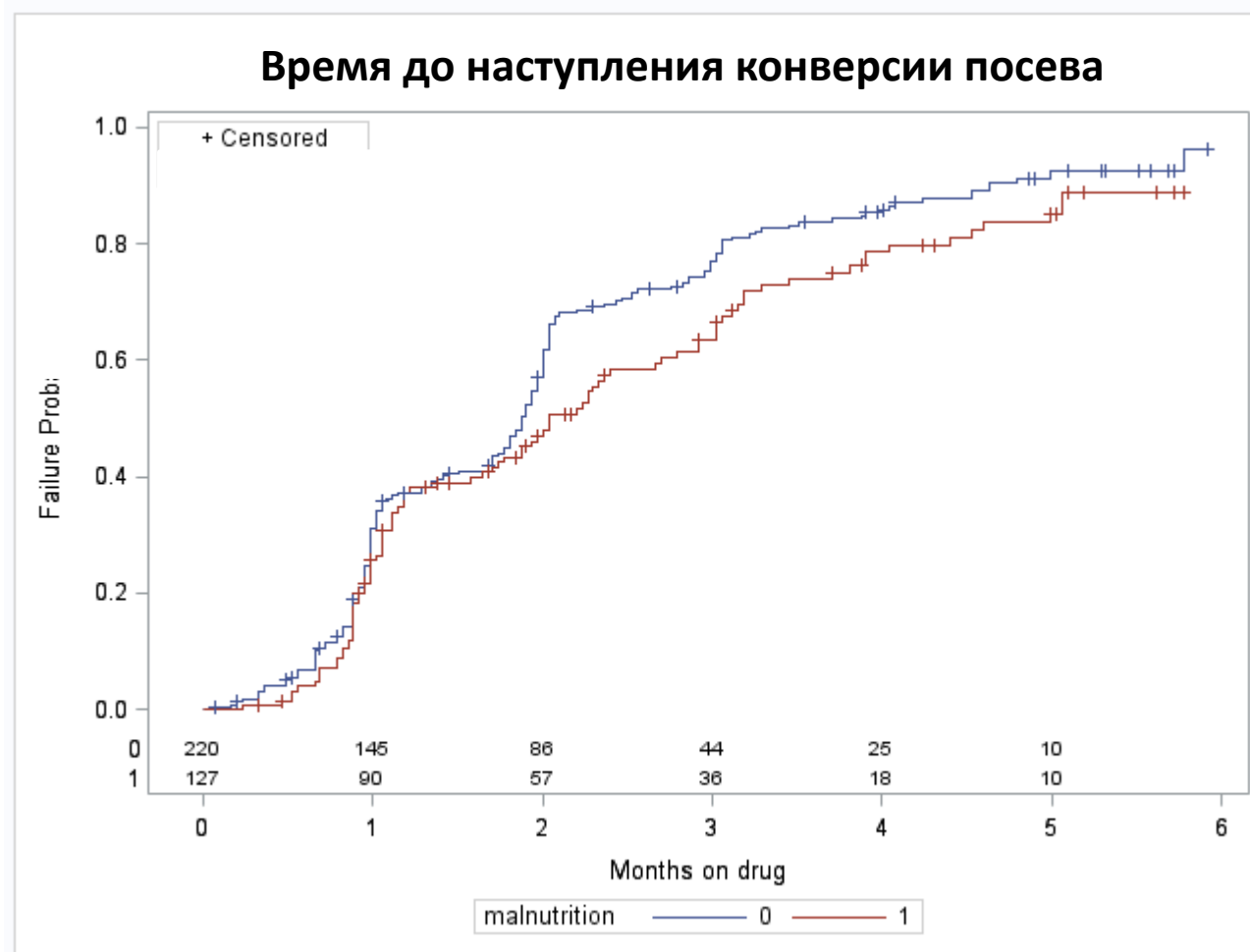
* Из 10 пациентов, средний уровень CD4 клеток: 145

ВИЧ

Время до наступления конверсии посева



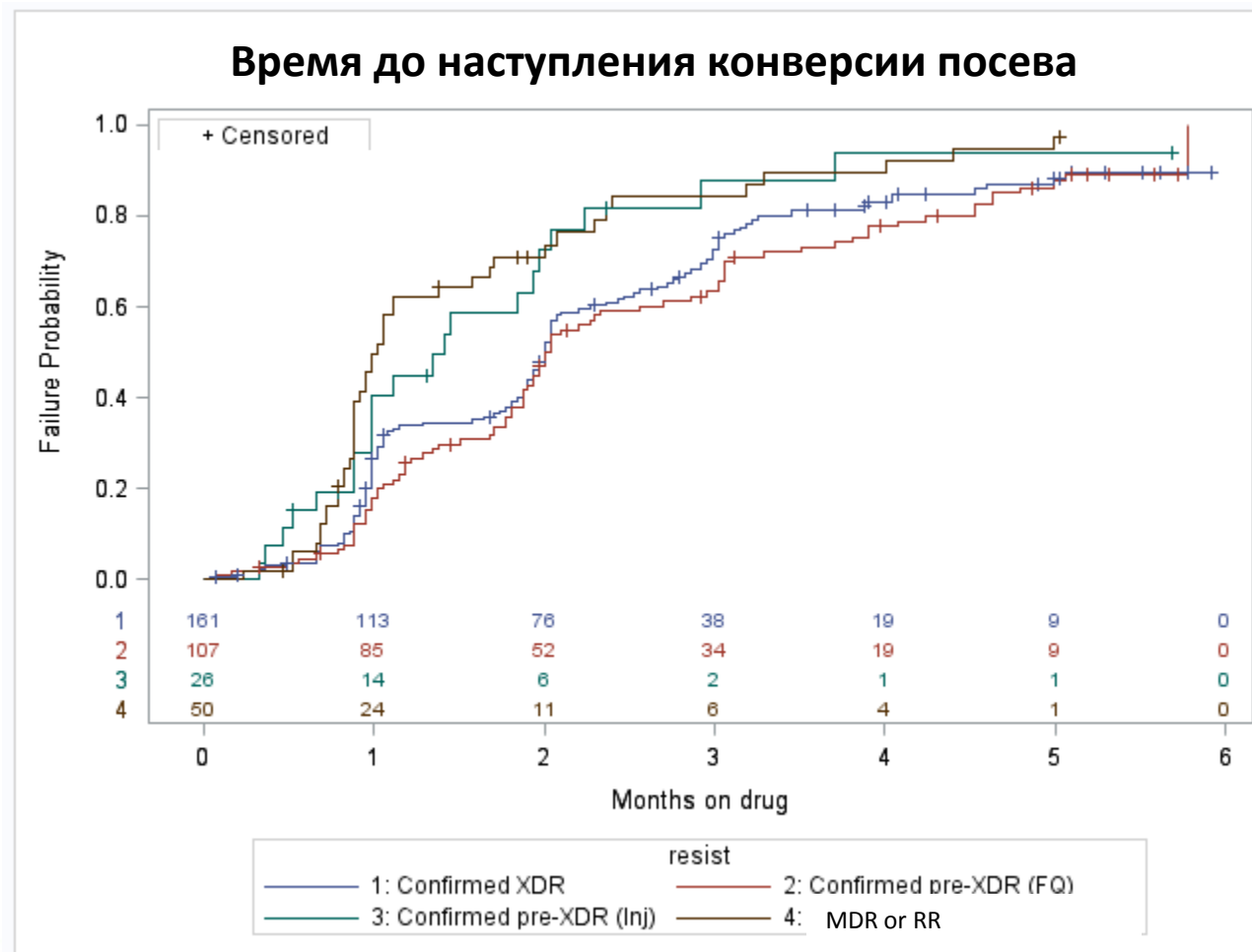
Низкий ИМТ < 18.5



Конверсия по профилю устойчивости

	Процент конверсии	<i>P</i> -значение
МЛУ или Xpert RR (N=50)	88	0.65
Пре-ШЛУ (инъекц.) (N=26)	81	
Пре-ШЛУ (FQ) (N=107)	81	
ШЛУ (N=161)	80	

Профиль устойчивости



Свыше 80% конверсии в течение шести месяцев среди пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ

Все МЛУ-ТБ (включая ШЛУ-ТБ)	Конверсия за 6 месяцев
Кол-во пациентов с конверсией посева/ Кол-во пациентов с МЛУ-ТБ	291/356
% пациентов с конверсией в течение 6 месяцев (95% CI)	82% (77-85)

ШЛУ-ТБ	Конверсия за 6 месяцев
Кол-во пациентов с конверсией посева/ Кол-во пациентов с ШЛУ	129/161
% пациентов с конверсией в течение 6 месяцев (95% CI)	80% (73-86)

Ранее опубликованные данные о конверсии в течение 6 месяцев:

- МЛУ-ТБ 1985/3216 (**69%**) конверсия посева в течение 6 месяцев (CI = 58-80%)
- ШЛУ-ТБ 99/505 (**19%**) конверсия посева в течение 6 месяцев (CI = 14-23%)

[Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49(3)].

Первые пациенты проекта endTV

- 1997: Впервые диагностирован ТБ и проведено лечение.
- 1998: Повторное лечение.
- 2000: Удалена часть левого легкого, самостоятельно приобрел этионамид и добавил к своей схеме лечения.
- 2002: Повторное лечение
- 2005: Прошел полный курс лечения в течение 2-х лет; объявлен исход «излечен»
- 2009: Повторное лечение ПТП 2-го ряда.
- 2013: Лечение ШЛУ-ТБ препаратами 2-го ряда, включая моксифлоксацин, кларитромицин и амоксицилин.
- 2016: включен в программу endTV и начал лечение Bdq, Lzd, Cfz и другими ПТП 2-го ряда.
- Конверсия посева через 1 месяц, пневмонэктомия на 4-м месяце. Завершил лечение как излеченный через 20 месяцев терапии.



Заключение

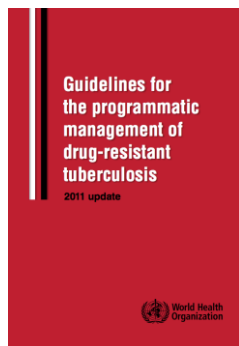
- Благоприятный процентный показатель конверсии посева в когорте пациентов с предыдущими курсами лечения с высокой устойчивостью и распространенным патологическим процессом.
- Смерть на раннем этапе среди пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией влияет на низкий процентный показатель конверсии среди пациентов, живущих с ВИЧ
- Отмечается, что пациенты, у которых произошла конверсия чувствуют себя хорошо (низкие показатели реверсии, смерти) – это будет подтверждено в более многочисленной выборке.



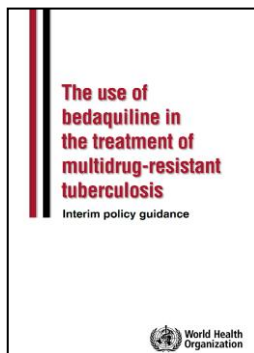
Проект endTB приведет к изменениям в руководстве ВОЗ по лечению ТБ



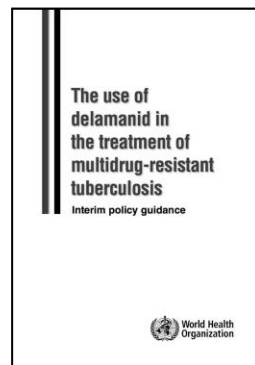
2006 & 2008
Руководство по ЛУ-ТБ



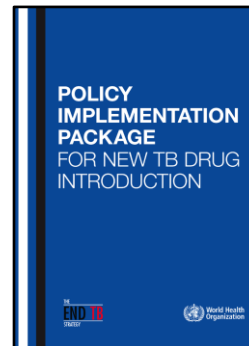
2011
Руководство по ЛУ-ТБ



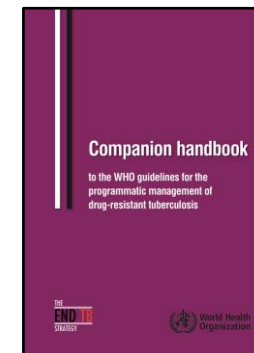
Июнь 2013
Руководство ВОЗ по Бедаквилину



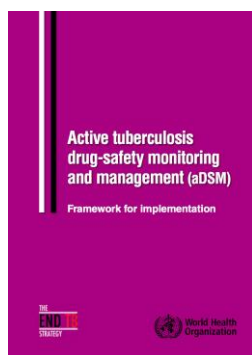
Октябрь 2014
Руководство ВОЗ по Деламамиду



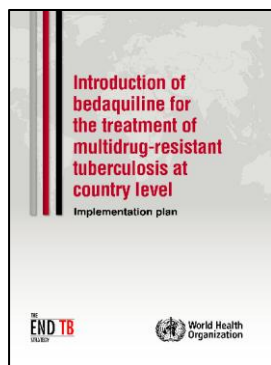
2014
Комплекс реализации стратегии ВОЗ



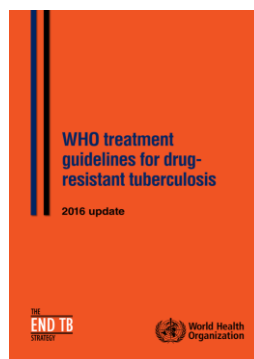
Январь 2015
Сопроводительный справочник, Bdq и Dlm



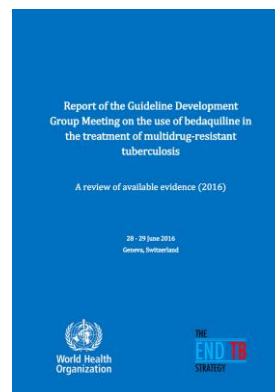
Ноябрь 2015
Руководство aDSM



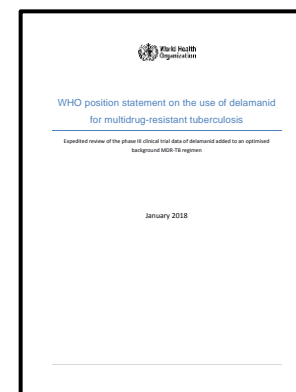
Ноябрь 2015
Внедрение Bdq в странах



Апрель 2016
Новое руководство по ЛУ-ТБ



Март 2017
Обновленное руководство по Bdq



Январь 2018
Обновленное руководство по Dlm



?
Новое руководство ВОЗ по краткосрочным режимам с пероральным приемом

Новые краткосрочные схемы лечения МЛУ-ТБ

- Глобальная Инициатива по Лекарственно-Устойчивому ТБ (GDI) при Партнерстве Stop TB
 - Рабочая группа по вопросам ЛУ-ТБ взамен предыдущей рабочей группы по МЛУ-ТБ и глобального Комитета Зеленого Света (gGLC).
 - Основная цель – ускорение глобальных ответных действий на ЛУ-ТБ посредством партнерства с участием всех ключевых участников.
- Протокол «Оценка эффективности и безопасности нового краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ»

Новые краткосрочные схемы лечения МЛУ-ТБ

- В настоящее время проводится оценка других коротких режимов лечения МЛУ-ТБ в рамках клинических испытаний.
- Многие из этих режимов теоретически обладают преимуществами (такими как, использование BDQ, DLM или перепрофилированных дополняющих препаратов, таких как LZD), демонстрируют эффективность и безопасность в клинических испытаниях.
- Некоторые из этих режимов не включают инъекционный препарат 2-го ряда, который ассоциируется с высокими показателями НЯ и который сложно применять с программной точки зрения.
- Многие препараты уже доступны в коммерческих сетях.
- Эти режимы могут использоваться для программных целей в условиях операционных исследований и предоставлять важные данные для глобального сообщества по вопросам туберкулеза об эффективности и безопасности при расширении доступа к их потенциальным выгодам.

Режимы, протестированные в недавно завершившихся или продолжающихся клинических испытаниях

Клиническое испытание	Режим	Продолжается/завершено	Все препараты коммерчески доступны
STREAM 1 Режим B	Cfz-E-Z-Mfx-H-Km (16 недель) далее Cfz-E-Z-Mfx (24 недель)	Набор завершен	Да
MDR END	Dlm-Lzd-Lfx-Z (36-52 недель)	Набор продолжается	Да
STREAM 2 Режим C	Bdq-Cfz-E-Z-Lfx-H-Pto (16 недель) Далее Bdq-Cfz-E-Z-Lfx (24 недель)	Набор продолжается	Да
STREAM 2 Режим D	Bdq-Cfz-Z-Lfx-H-Km (8 недель) Далее Bdq-Cfz-Z-Lfx (20 недель)	Набор продолжается	Да
endTV Режим 1	Bdq-Lzd-Mfx-Z (39 недель)	Набор продолжается	Да
endTV Режим 2	Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z (39 недель)	Набор продолжается	Да
endTV Режим 3	Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z (39 недель)	Набор продолжается	Да
endTV Режим 4	Dlm-Lzd-Cfz-Lfx-Z (39 недель)	Набор продолжается	Да
endTV Режим 5	Dlm-Mfx-Cfz-Z (39 недель)	Набор продолжается	Да

СПАСИБО!

- Благодарность:
 - Министерством здравоохранения и НТП странам проекта endTV
 - Пациентам
 - Врачам и медсестрам
 - ПВИЗ, MSF, IRD, HMS, Epicentre
 - ВОЗ
 - Unitaid
 - USAID