



Последние глобальные данные о лечении ЛУ-ТБ: Индивидуальные и краткосрочные режимы

Майкл Рич

ПАРТНЕТЫ ВО ИМЯ ЗДОРОВЬЯ
ГАРВАРДСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА
БРИГХЭМСКИЙ ГОСПИТАЛЬ

Алматы, Казахстан, 27 апреля 2018г.



Последние глобальные данные о:



- **Индивидуальном режиме лечения МЛУ**
- Краткосрочном режиме лечения МЛУ

Проект endTV предоставляет данные о том, как наилучшим образом использовать новые и перепрофилированные ПТП благодаря:

- 1) Неэкспериментальному исследованию 2600 пациентов в 17 странах
- 2) Рандомизированному клиническому испытанию, в котором проводится сравнение 5 режимов

Новые препараты:

Белаквлин (Bdq)



Деламанид (Dlm)



Перепрофилированные препараты:

Линезолид (Lzd)



Клофазимин (Cz)



Виды клинических исследований по туберкулезу

Вид	Ожидаемый результат	Размер выборки	Длительность исследования	Что исследуется?
Фаза I	Безопасность/переносимость	небольшой	дни-недели	один препарат
PK/PD	Данные PK/PD; взаимодействие препаратов	небольшой	дни-недели	препарат(ы)
Фаза IIa	Ранняя бактерицидная активность	небольшой	дни-недели	один препарат
Фаза IIb	Негативация посева через 2 месяца; SSCC; время до наступления конверсии	Средний (100-150 больных/группа)	месяцы	схема из нескольких препаратов
Фаза III	Неудача/рецидив	большой	годы	схема из нескольких препаратов
Фаза IV	Выявление редких побочных эффектов	большой	годы	схема из нескольких препаратов

Краткие сведения о применении бедаквилина

Исследование	Вид исследования	Результаты
Испытание бедаквилина 208с	Фаза II – Рандомизированное назначение Bdq в сравнении с плацебо	Высокий процент пациентов с негитивацией на 6-м месяце. Вторичные результаты – более высокий показатель успешного лечения пациентов, получавших Bdq, но также более высокий показатель смертности в группе приема Bdq.
Stream II	Фаза III - Разработка режима Измененные краткосрочные режимы МЛУ в сравнении с традиционным режимом	Ожидаются
Неэкспериментальное исследование endTV	Обсервационное исследование	Ожидаются
Клиническое испытание endTV	Фаза III – Рандомизация для разных режимов	Ожидаются

Краткие сведения о применении деламанида

Исследование	Вид исследования	Результаты
Испытание деламанида 204, 208 и Исследование 216	Фаза II – Рандомизированное назначение Dlm в сравнении с плацебо	Более высокий процент пациентов с негитивацией на 2-м месяце. Вторичные результаты продемонстрировали более высокий показатель успешного лечения у пациентов, принимающих Dlm.
Испытание деламанида 213	Фаза III - Рандомизированное назначение Dlm в сравнении с плацебо	Хорошие данные о безопасности. Более короткий срок наступления негитивации посева - примерно на 9 - 11 дней. Испытание не предусматривает изучение конечных результатов.
Неэкспериментальное исследование endTV	Обсервационное	Ожидаются
Клиническое испытание endTV	Фаза III – Рандомизация для разных режимов	Ожидаются

Режимы, протестированные в недавно завершившихся или продолжающихся клинических испытаниях

Клиническое испытание	Режим	Продолжается/ завершено	Все препараты коммерчески доступны?
STREAM 1 режим В	Cfz, E, Z, Mfx, H, Km (16 недель); далее Cfz, E, Z, Mfx (24 недель)	Практически завержено	Да
NiX-TB	Bdq, Pa, Lzd for 24-36 недель	Завершено	Нет
MDR END	Dlm, Lzd, Lfx, Z (36-52 недель)	Продолжается	Да
STREAM 2 режим С	Bdq, Cfz, E, Z, Lfx, H, Pto (16 недель); далее Bdq, Cfz, E, Z, Lfx (24 недель)	Продолжается	Да
STREAM 2 режим D	Bdq, Cfz, Z, Lfx, H, Km (8 недель); далее Bdq, Cfz, Z, Lfx (20 недель)	Продолжается	Да
PRACTECAL режим 1	Bdq, Pa, Lzd (36 недель)	Продолжается	Нет
PRACTECAL режим 2	Bdq, Pa, Lzd, Cfz (36 недель)	Продолжается	Нет
PRACTECAL режим 3	Bdq, Pa, Lzd, Mfx (36 недель)	Продолжается	Нет

Режимы, протестированные в недавно завершившихся или продолжающихся клинических испытаниях

Клиническое испытание	Режим	Продолжается/ завершено	Все препараты коммерчески доступны?
endTV режим 2	Bdq, Cfz, Lzd, Lfx, Z (36 недель)	Продолжается	Да
endTV режим 3	Bdq, Dlm, Lzd, Lfx, Z (36 недель)	Продолжается	Да
endTV режим 4	Dlm, Cfz, Lzd, Lfx, Z (36 недель)	Продолжается	Да
endTV режим 5	Dlm, Cfz, Mfx, Z (36 недель)	Продолжается	Да
endTV-Q (для ШЛУ-ТБ)	Bdq, Dlm, Lzd, Cfz (24 до 36 недель)	Ожидается одобрение	Да

Неэкспериментальное исследование endTV

(на 31 декабря 2017г.)

17
Стран

1,848
Пациентов включено в
исследование

1,344
на Vdq

736
на DIm

232
на Vdq+DIm

Первоначальные Результаты

(Сентябрь 2017)

Конверсия посева к 6-му месяцу (Пациенты с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ)

Конверсия к 6 месяцу лечения определялась для **356** пациентов с положительным посевом на момент начала приема Vdq или Dlm



$291 / 356 =$
82% конверсии
CI:[77-85%]

Первоначальные Результаты

(сентябрь 2017)

Конверсия посева к 6-му месяцу (Только пациенты с ШЛУ-ТБ)

Конверсия к 6 месяцу лечения определялась для **161** пациента с положительным посевом на момент начала приема Vdq или Dlm

$129 / 161 =$
80% конверсии
CI:[73-86%]

Замечание: опубликованные результаты мета-анализа - 99/505 (19%) с негативацией посева на 6-м месяце среди пациентов с ШЛУ-ТБ.

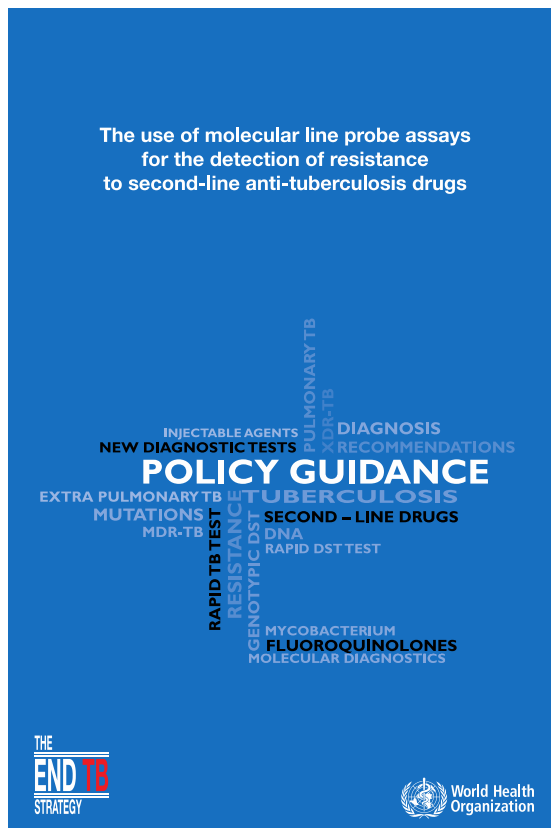
(Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017 Mar 22;49(3).

Что мы узнаем из неэкспериментального исследования endTV?



- Нужно ли применять новые ПТП в течение всего курса лечения?
- Есть ли преимущества от сочетанного применения Vdq-Dlm в одной схеме лечения?
- 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.
- Каково наиболее сильное и безопасное сочетание препаратов в более длительных схемах лечения ВОЗ? (Нужно ли применять определенные препараты во всех случаях МЛУ-ТБ? Можно ли заменить инъекционный препарат?)
- Больше знаний об использовании клоfazимина и линезолида (и карбапенемов).

Дополнительная информация по диагностике



Применение молекулярного
анализа
олигонуклеотидными
зондами для определения
устойчивости к ПТП второго
ряда

Рекомендации политики ВОЗ

Данные рекомендации применяются в отношении проведения анализа олигонуклеотидными зондами для определения устойчивости к препаратам второго ряда (SL-LPA) у пациентов с подтвержденной устойчивостью к рифампицину или МЛУ-ТБ:

- Больным ТБ с подтвержденной устойчивостью к рифампицину или МЛУ-ТБ, вместо фенотипического культурального ТЛЧ для определения устойчивости к фторхинолонам, в качестве первоначального теста можно использовать анализ SL-LPA
- Больным ТБ с подтвержденной устойчивостью к рифампицину или МЛУ-ТБ, вместо фенотипического культурального ТЛЧ для определения устойчивости к инъекционным препаратам второго ряда, в качестве первоначального теста можно использовать анализ SL-LPA

Последние глобальные данные о:

- Индивидуальном режиме лечения МЛУ

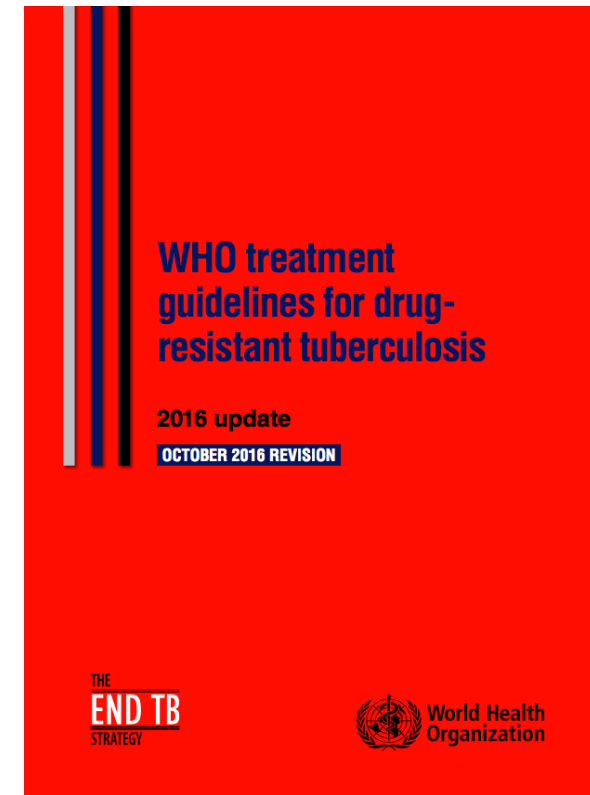


- **Краткосрочном режиме
лечения МЛУ**

Как обеспечить эффективность краткосрочного режима в Казахстане?

Рекомендации ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ (версия 2016г.)

"Пациентам с устойчивостью к рифампицину или МЛУ-ТБ, которые ранее не получали лечение препаратами второго ряда, и у которых исключена вероятность устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда или считается маловероятной, вместо длительных режимов (условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств) можно применить краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ в течение 9-12 месяцев."



Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-N_{высокая доза}-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E

Варианты:

- Гатифлоксацин можно использовать вместо моксифлоксацина (однако он недоступен).
- Протионамид можно использовать вместо этионамида.
- Протионамид используется на поддерживающей фазе (но не включен в рекомендации ВОЗ)

Краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ, Узбекистан

Филипп дю Крос¹, Атаджан Хамраев², Д Листер³, Амрита Роннасит³, К Берри¹,
Джейн Грейг¹, Наргиза Парпиева⁴, М Тилляшайхов⁴, Г Гук⁵, Себастьян Дитрих⁶,
Татьяна Пилипенко¹, Зинаида Тигай², Джей Ачар¹

¹ Manson Unit, Врачи без границ - Великобритания, Лондон, Соединенное Королевство

² Министерство здравоохранения, Нукус, Узбекистан

³ Врачи без границ, Нукус, Узбекистан

⁴ Министерство здравоохранения, Ташкент, Узбекистан

⁵ Имперский Колледж, Лондон, Великобритания

⁶ Операционное управление, Врачи без Границ - Берлин, Германия



Предпосылки

- Население Каракалпакстана 1,7 миллиона
- Распространенность туберкулеза: 100,3/100 000
- МЛУ: среди новых случаев = 23 %, среди случаев повторного лечения = 62%
- Успешность лечения МЛУ ТБ = 57%
- Среди пациентов МЛУ-ТБ:
 - Устойчивость к этамбутолу = 77.1%
 - Устойчивость к пиперазинуиду = 73.6%





Интенсивная фаза

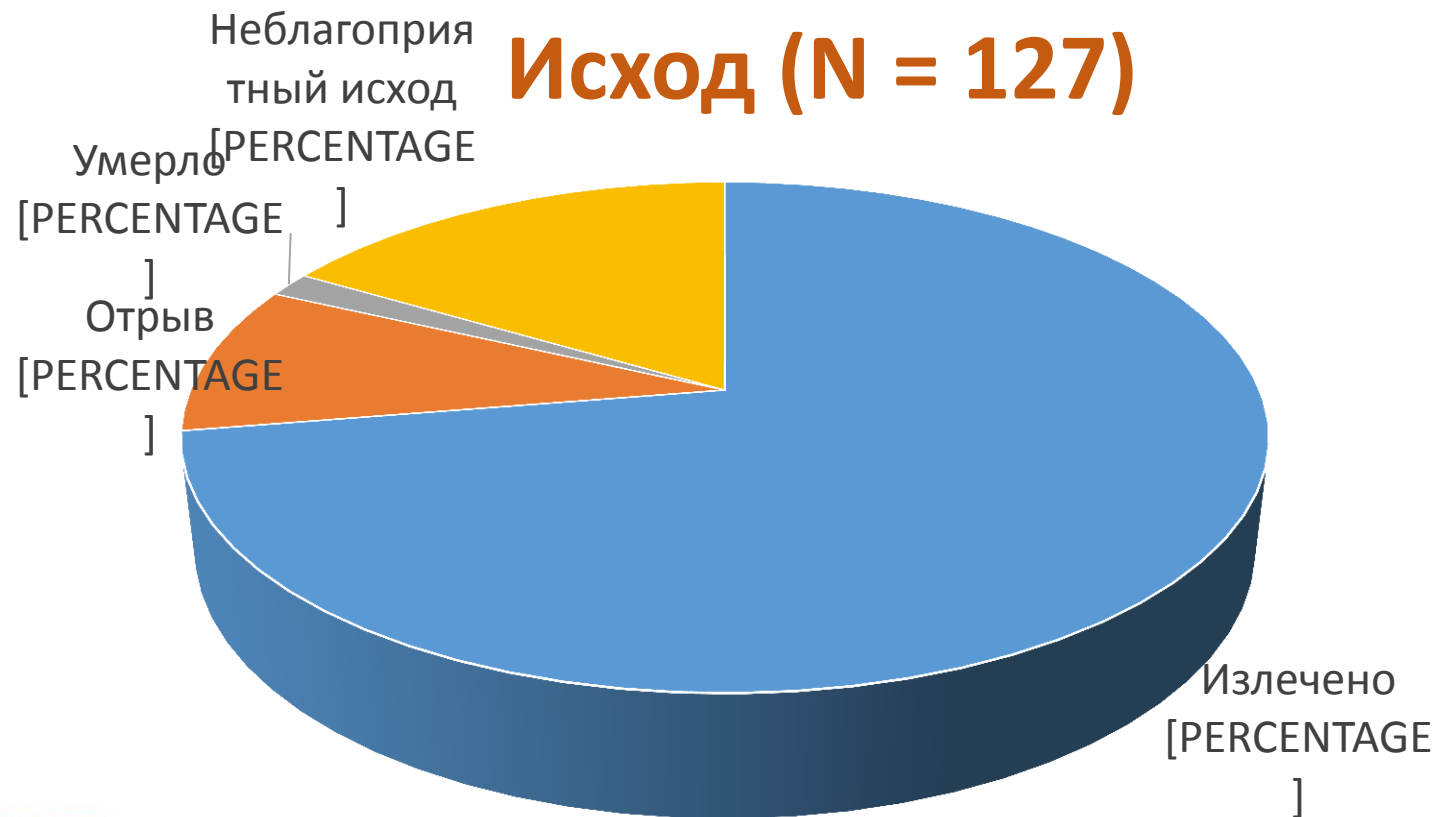
4-6 Cm/Km – Mfx – Pto – Cfz – Z – H_{HD} – E

Поддерживающая фаза

5 Mfx – Pto – Cfz – Z – E

Доза Моксифлоксацина = 400 мг

Результаты могут быть не такими хорошими, как в других регионах



Краткие сведения о результатах испытания **STREAM** (слайд 1 из 3)

Фаза III Рандомизированного (не слепого) Клинического Испытания

Краткосрочного режима лечения МЛУ:

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-N_{высокая доза}-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E

В СРАВНЕНИИ С

Традиционным режимом в течение 20 – 24 месяцев:

Общепринятый длительный режим лечения МЛУ:

8 Km-Lfx-Pto-Cs-Z- / 12 Lfx-Pto-Cs-Z

Краткие сведения о результатах испытания STREAM (слайд 2 из 3)

Первоначальные результаты эффективности (1)

	Исследование		Контроль	
	n	%	n	%
Всего оценивалось	210	100.0	108	100.0
Благоприятный	164	78.1	87	80.6
Неблагоприятный	46	21.9	21	19.4
Разница в ответной реакции (нескорректированная)	2.5%			
95% доверительного интервала	-6.9%, 11.8%			
Разница в ответной реакции (стандартизированная)	2.1%			
95% доверительного интервала	-6.9%, 11.2%			

Краткие сведения о результатах испытания STREAM (слайд 3 из 3)

	Исследование		Контроль	
	n	%	n	%
Всего оценивалось	210	100.0	108	100.0
Неблагоприятный	46	21.9	21	19.4
Изменение: отсутствие конверсии/реверсии	12	5.7	2	1.9
рецидив	7	3.3	2	1.9
токсическая реакция	3	1.4	1	0.9
другое	6	2.9	3	2.8
Умерло	12	5.7	6	5.6
Потеряно для дальнейшего наблюдения	6	2.9	7	6.5

Спасибо!

Майкл Л. Рич

Соруководитель проекта endTB

Партнеры во имя здоровья

mlrich@pih.org

www.endTB.org