

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®)



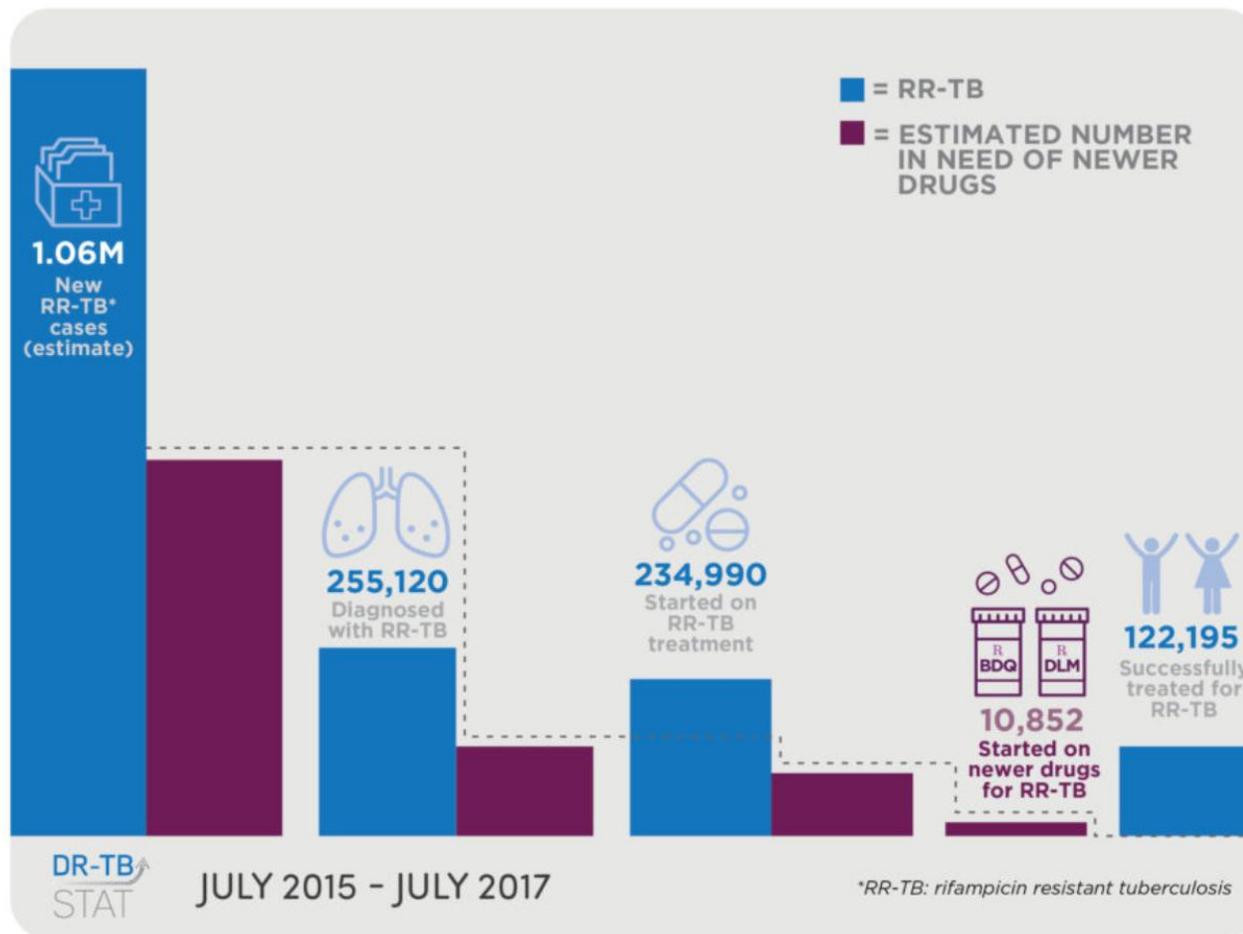
Деламанид

(Торговое наименование = Дельтиба®)



Использование бедаквилина и деламаида в мире:

Разница между потребностью и доступностью



Ситуация на сегодняшний день: Бедаквилин

БЕДАКВИЛИН, Janssen

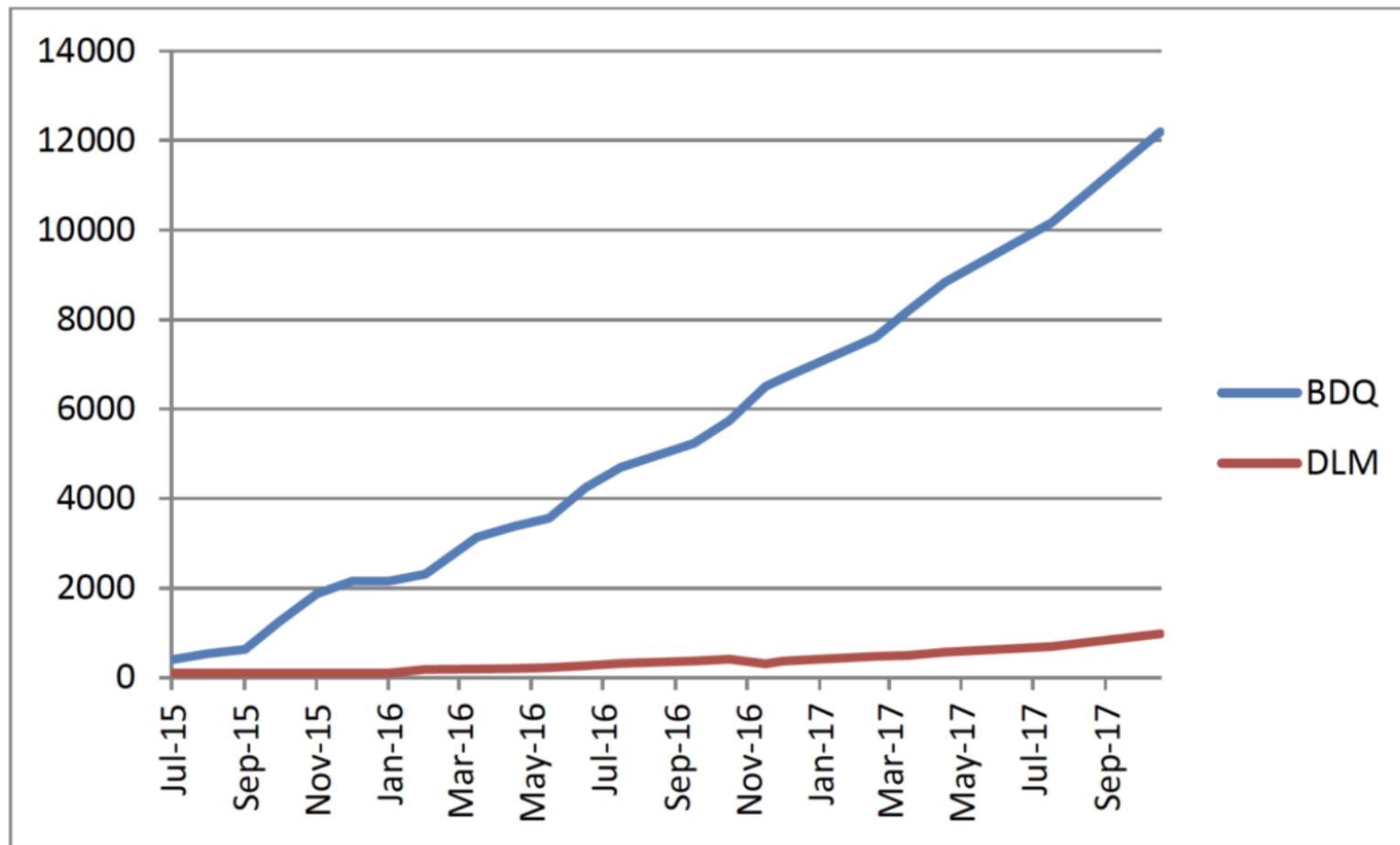
- Условное одобрение FDA США (2012), условное одобрение EMA (Евросоюз) (2014) - *в настоящее время проводится фаза III клинических исследований*
- Партнерство с «Фармстандарт» для стран СНГ и Грузии (2013): регистрация и поставка
- Регистрация в 18 странах: **Россия, США, страны Евросоюза, Филиппины, 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

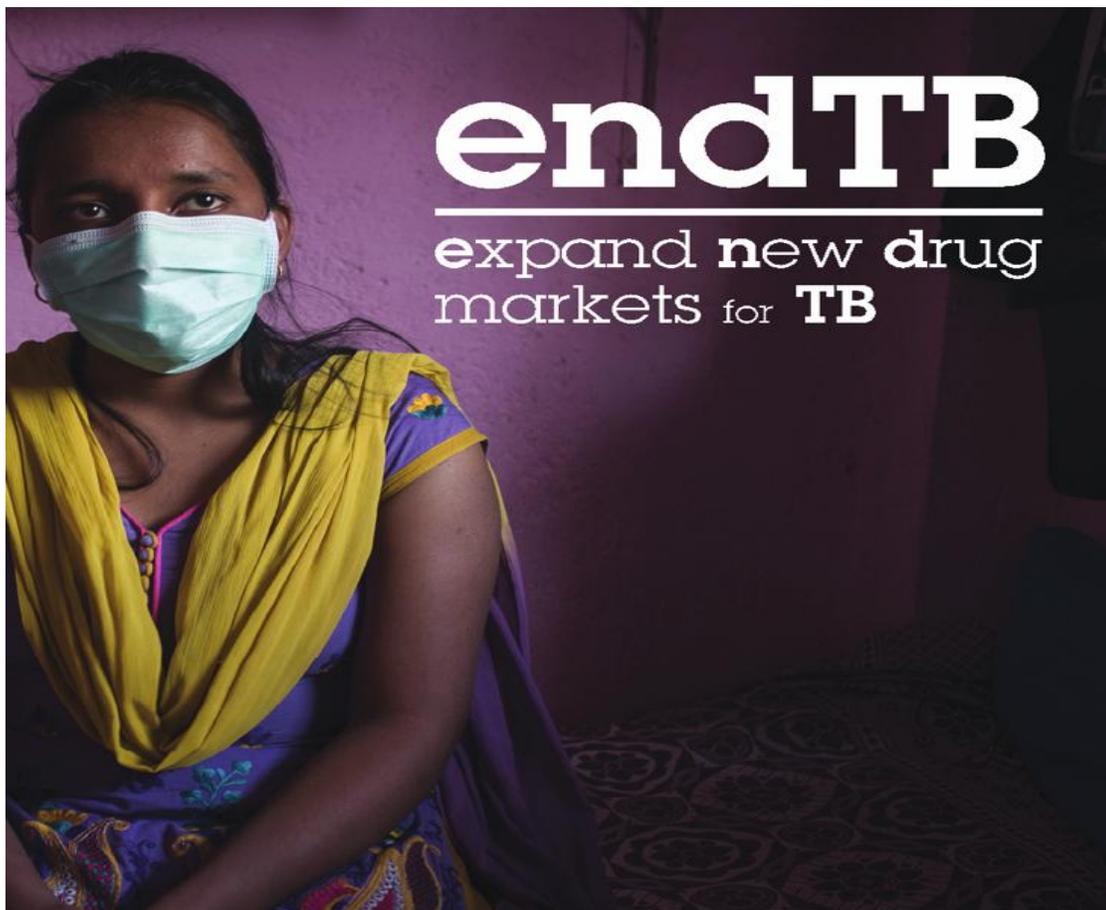
- Условное одобрение ЕМА (Европейского Союза) (2014) - *фаза III клинического исследования завершена, результаты будут опубликованы в 2018 году*
 - Партнерство с «Р-Фарм» для стран СНГ и Грузии (2017): регистрация и поставка
 - Партнерство с Mylan для 15 стран включая Индию и ЮАР, а также страны, где 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 деламанида 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

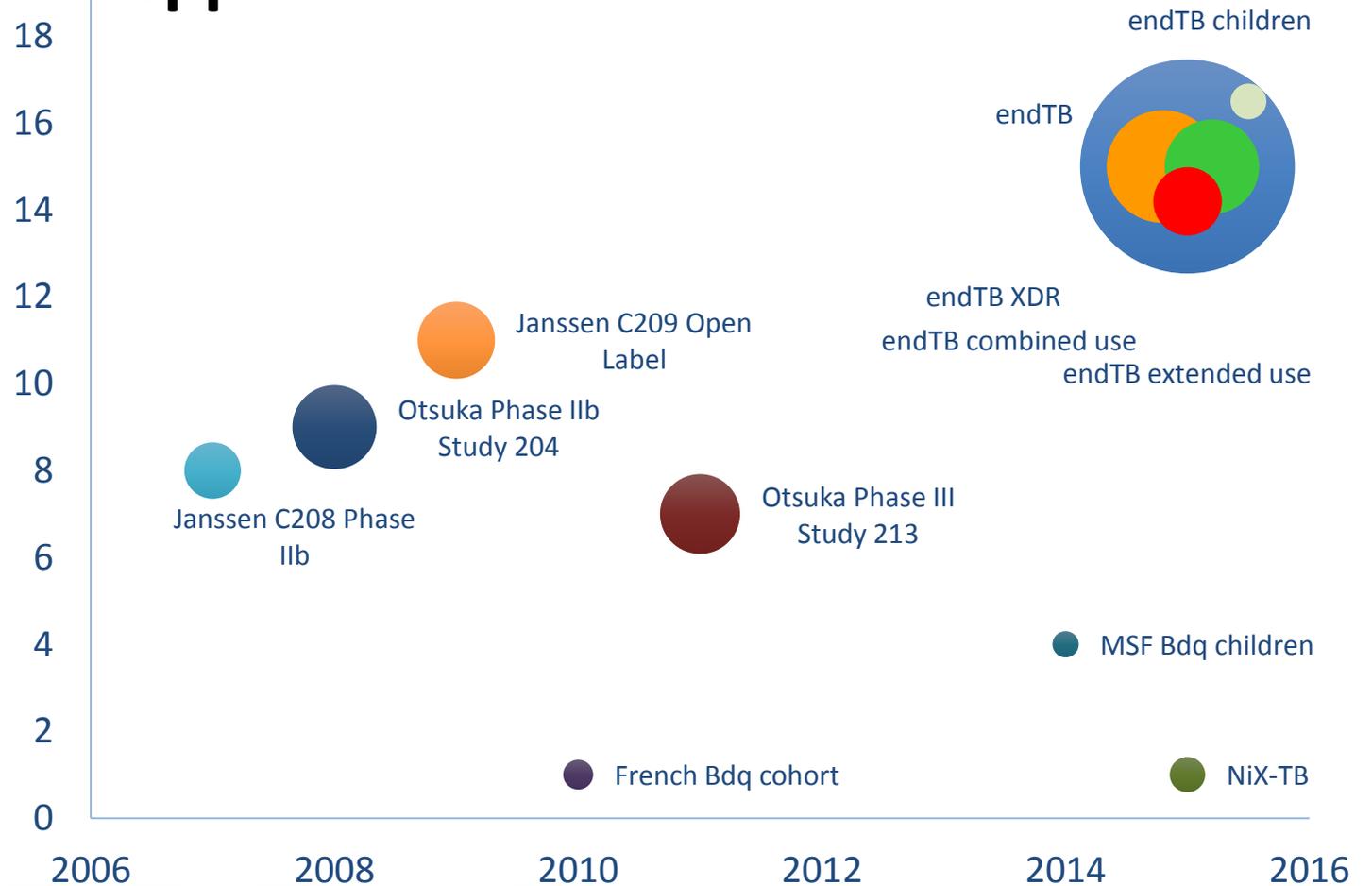


- **Расширение доступа к новым ПТП**
- **Предоставление доказательных данных по новым ПТП**
 - Неэкспериментальное исследование endTB: 17 стран; >2600 пациентов
 - Клиническое испытание endTB: 6 стран, 750 участников

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 бедаквилин 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).

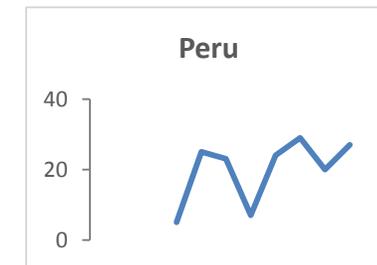
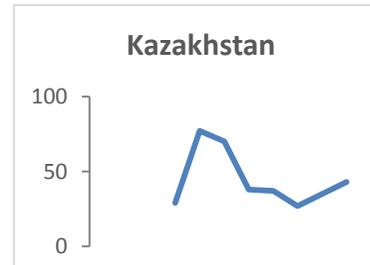
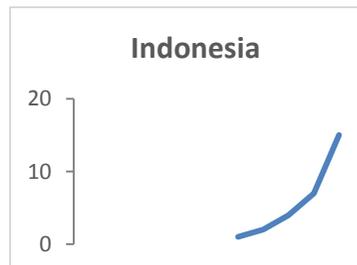
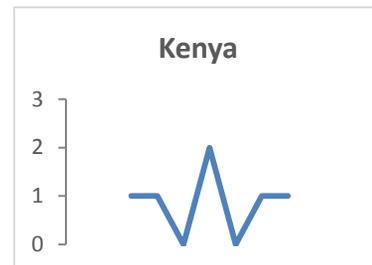
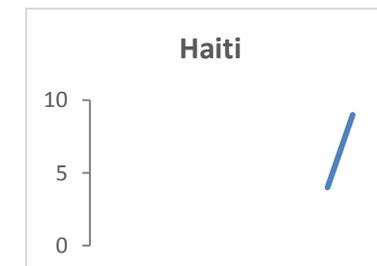
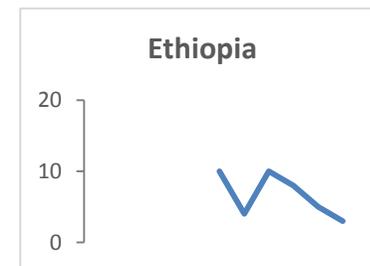
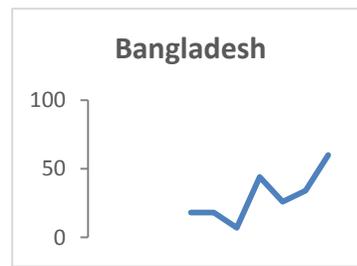
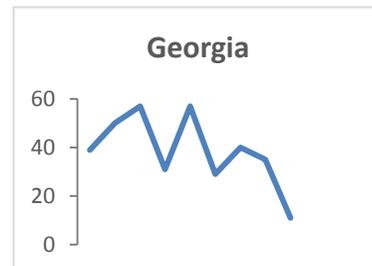
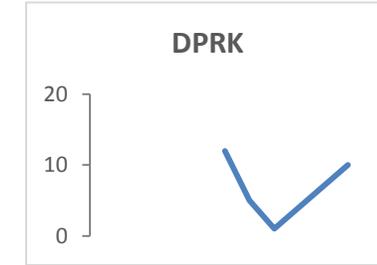
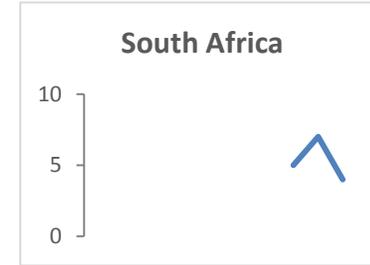
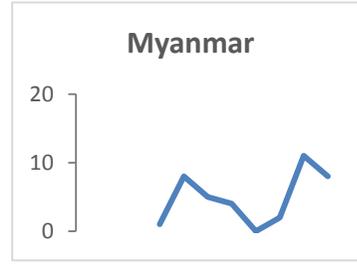
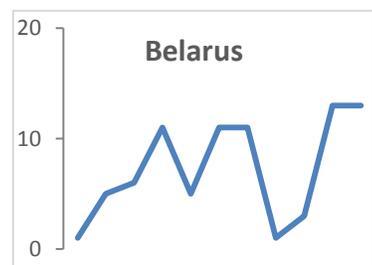
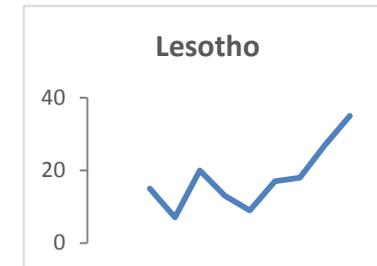
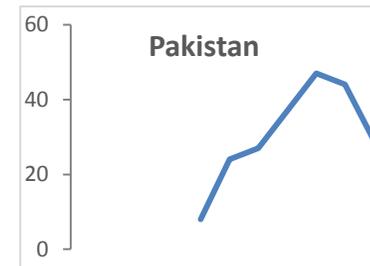
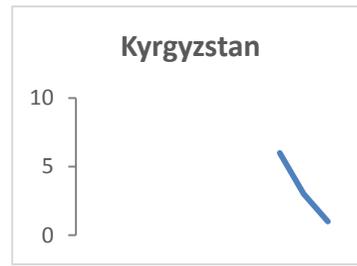
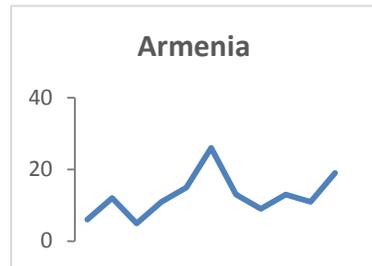
Как часто нужно в действительности проводить мониторинг ЭКГ?

Более широкий опыт применения у детей и беременных пациенток.

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

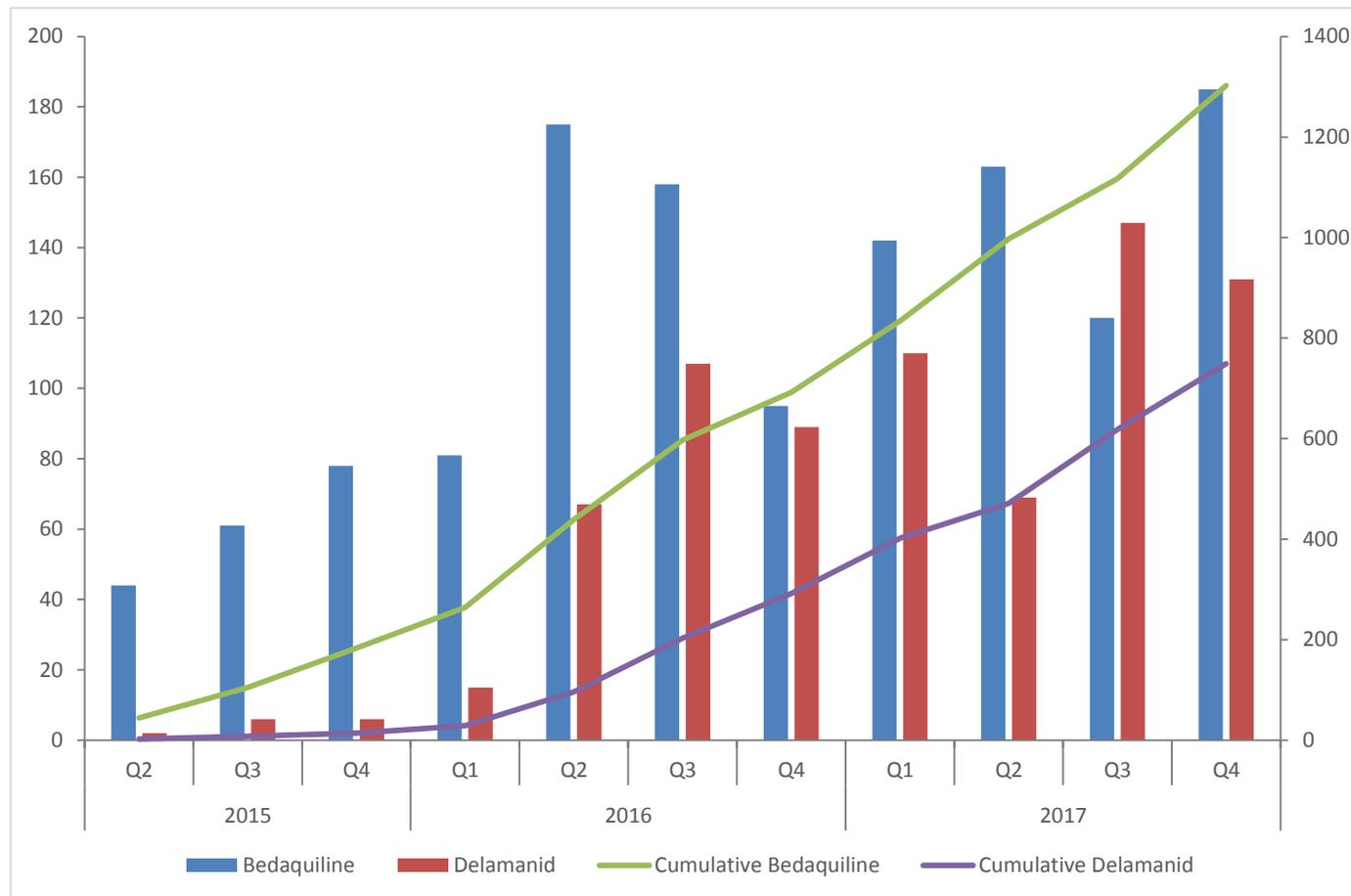
Больше знаний об использовании клофазимина и линезолида.

- 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

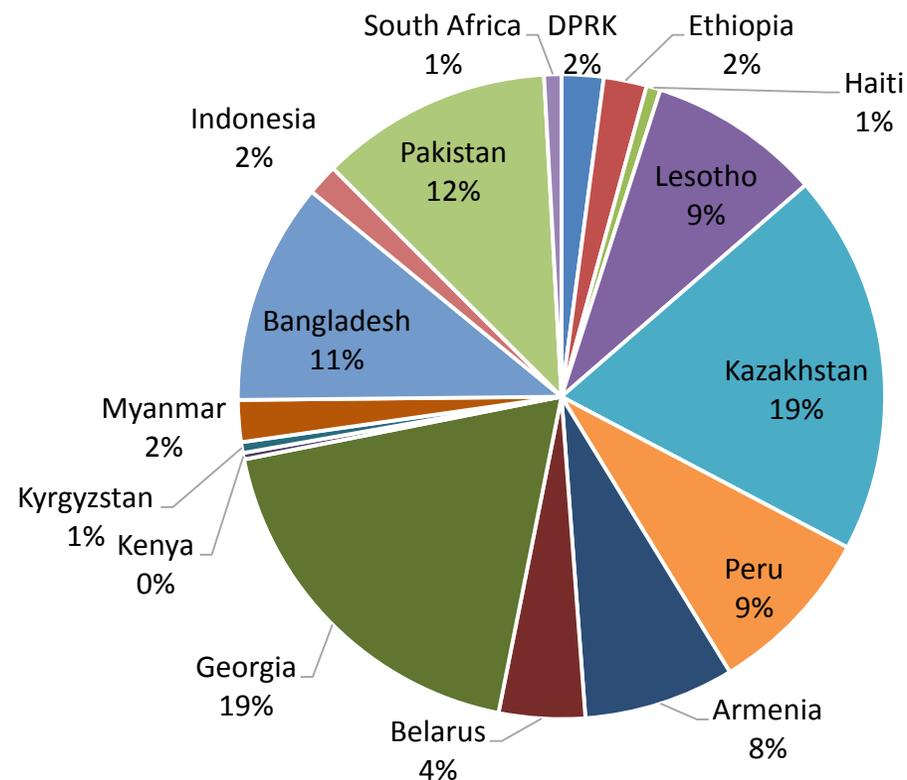
- Бедаквилин стали назначать практически за год до деламанида.
- Это было непосредственно связано со временем, когда каждый препарат стал доступным через GDF. Бедаквилин стал доступным по программе донорства бедаквилина USAID в апреле 2015г. Деламанид стал доступным примерно на год позже.
- Хотя назначать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



Мероприятие 1: Расширение применения новых ПТП



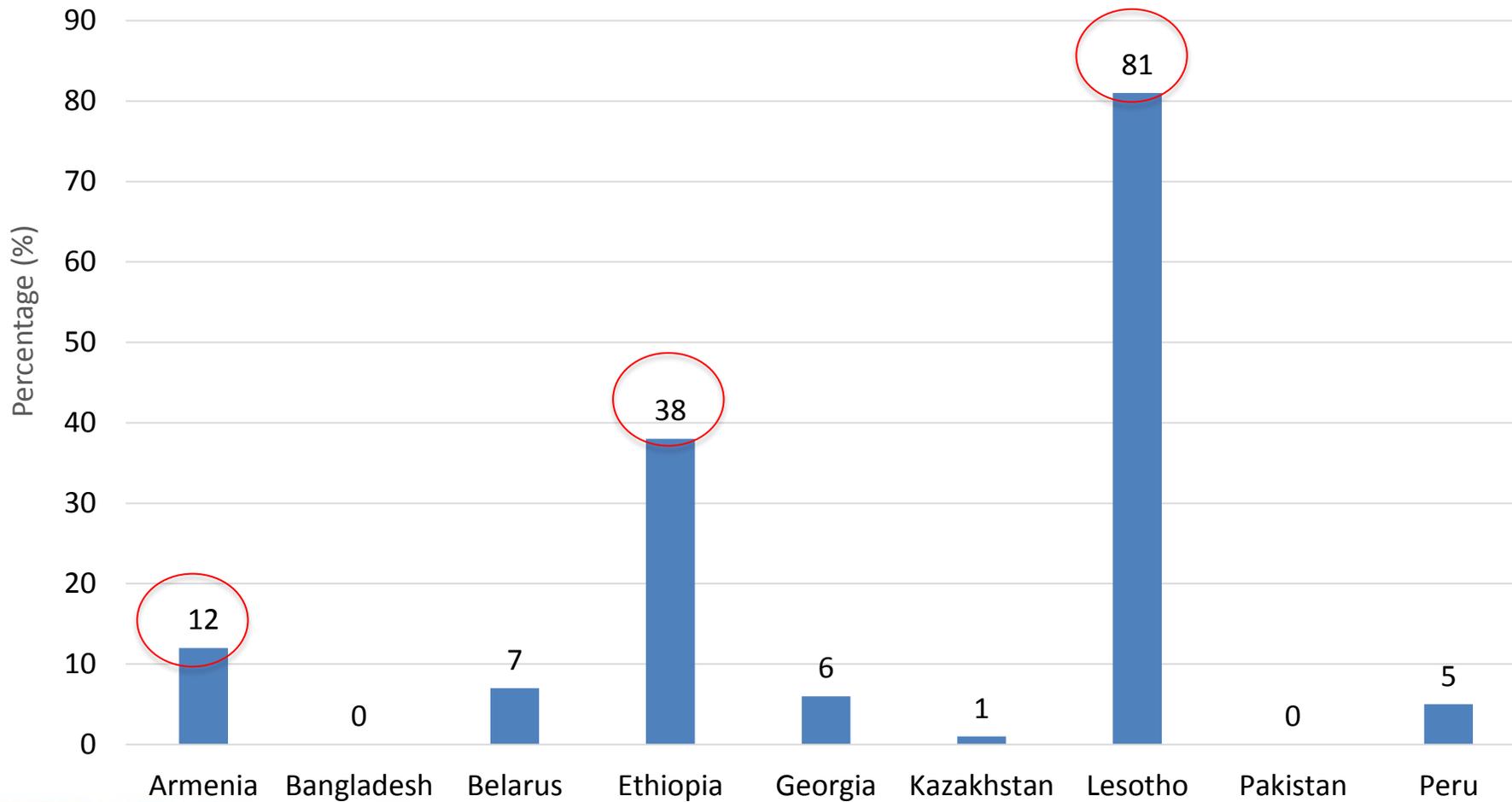
- Неэкспериментальное исследование endTV беспрецедентно по своим размерам и качеству данных.
- Когорта endTV огромна, разнородная популяция пациентов, с проведением тщательного мониторинга реакции на лечение и нежелательных явлений
- Сбор данных по изменениям схем лечения, нежелательным явлениям и лабораторным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



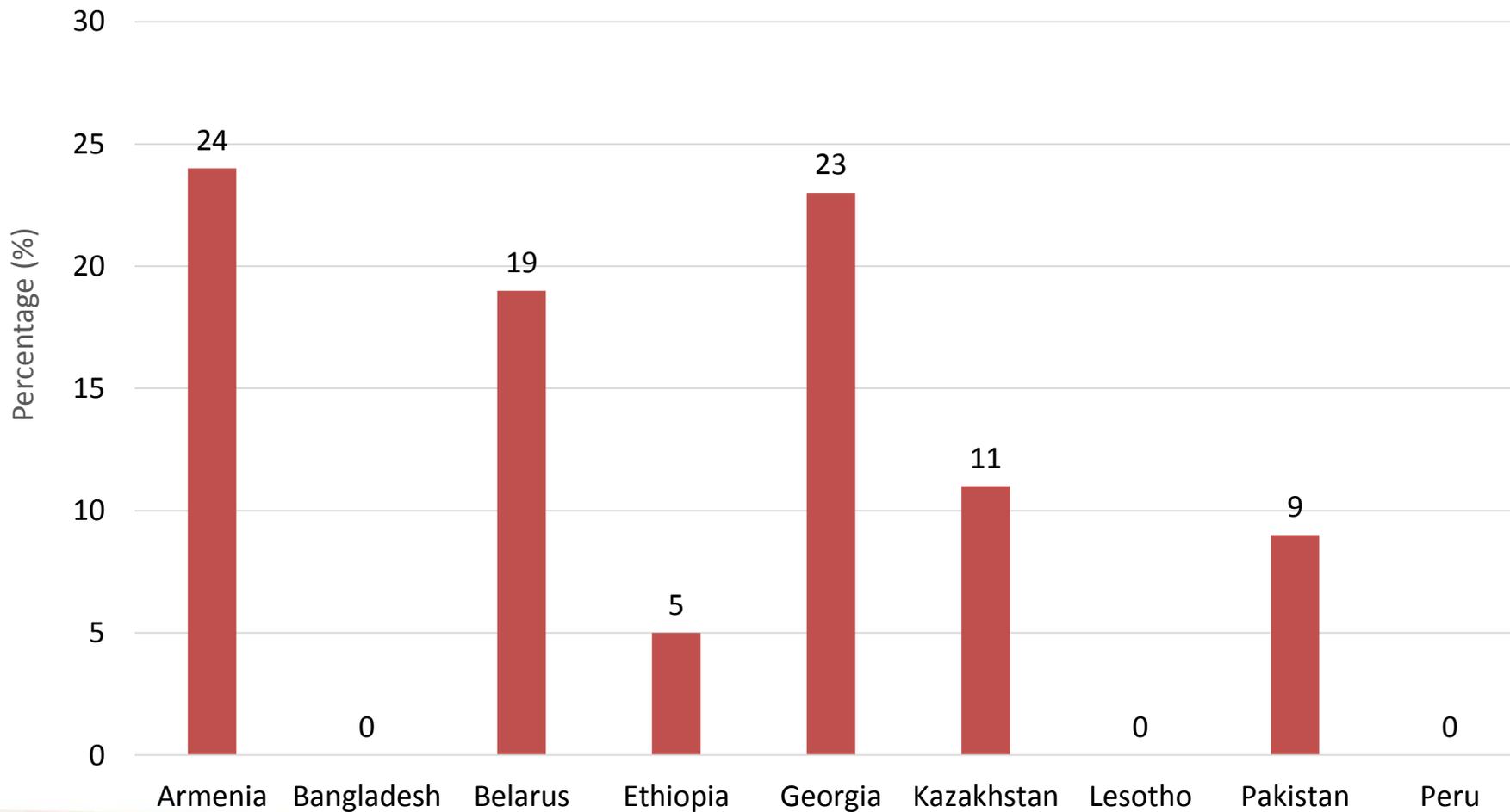
Характеристики пациентов

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)

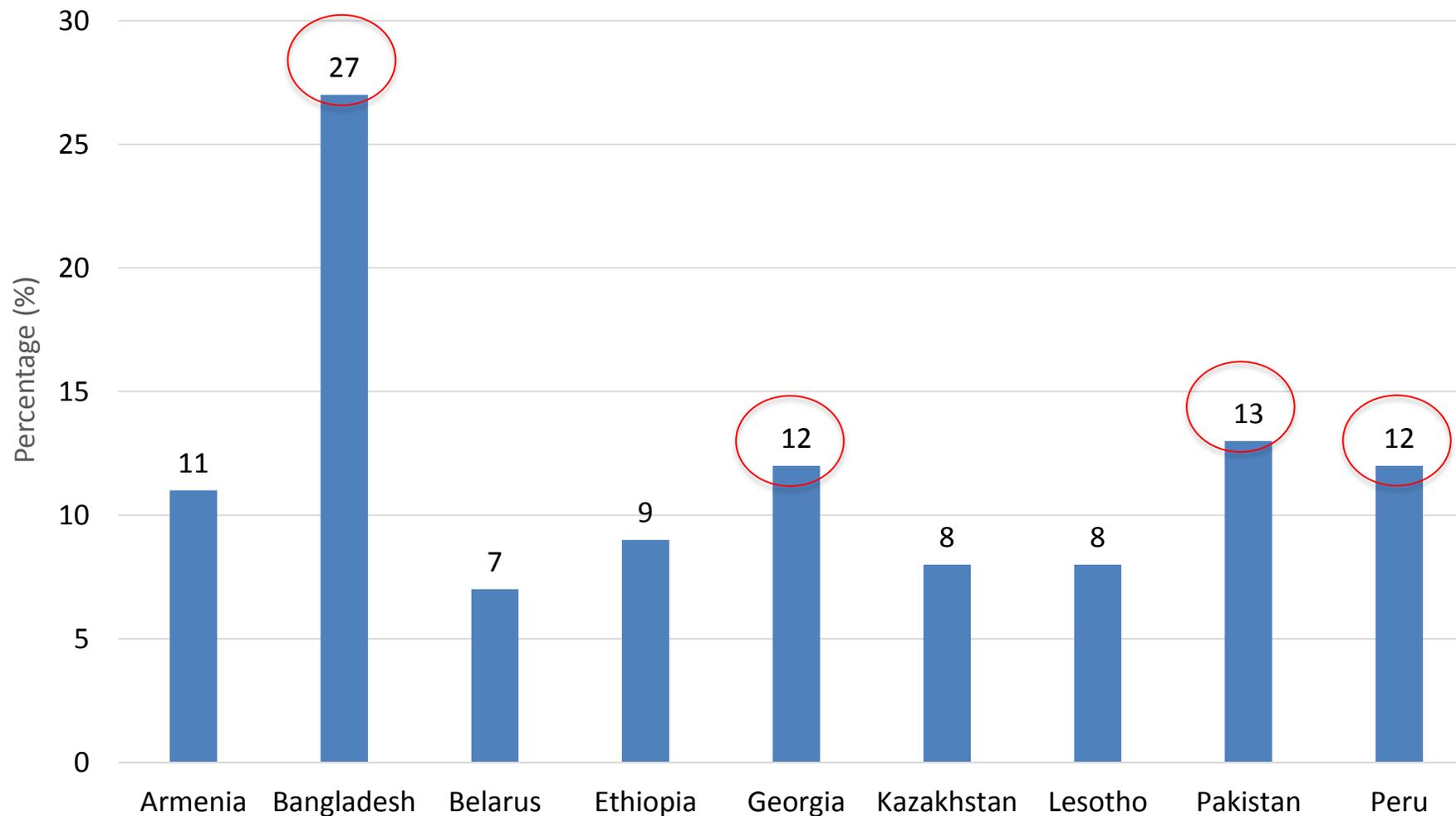
Соотношение пациентов с ВИЧ



Соотношение пациентов с гепатитом С



Соотношение пациентов с диабетом





Источники

endTB interface showing patient data for Michel Jean (0000103BQ16), Male, 39 Years 20 days, Registration Facility: Kazakhstan.

Navigation tabs: General, Patient Summary, Documents, Patient Monitoring (T), Patient Monitoring (D), Print, Testing, Enter Data.

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	

Labs and Test Results

Performance Status	15 Aug 16
Electrocardiogram	15 Aug 16
Audiometry	15 Aug 16
Lab Results - Biochemistry	15 Aug 16
Lab Results - Haematology	15 Aug 16
Lab Results - Serology	15 Jun 16
X-Ray and Radiology	14 Jun 16

Bacteriology Results

▶ Sputum :	14 Aug 16
▶ Sputum :	13 Jul 16
▶ Sputum :	13 Jun 16

Adverse Events Forms

Adverse Events	15 Aug 16
----------------	-----------

ЭМР с открытым исходным кодом

endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs

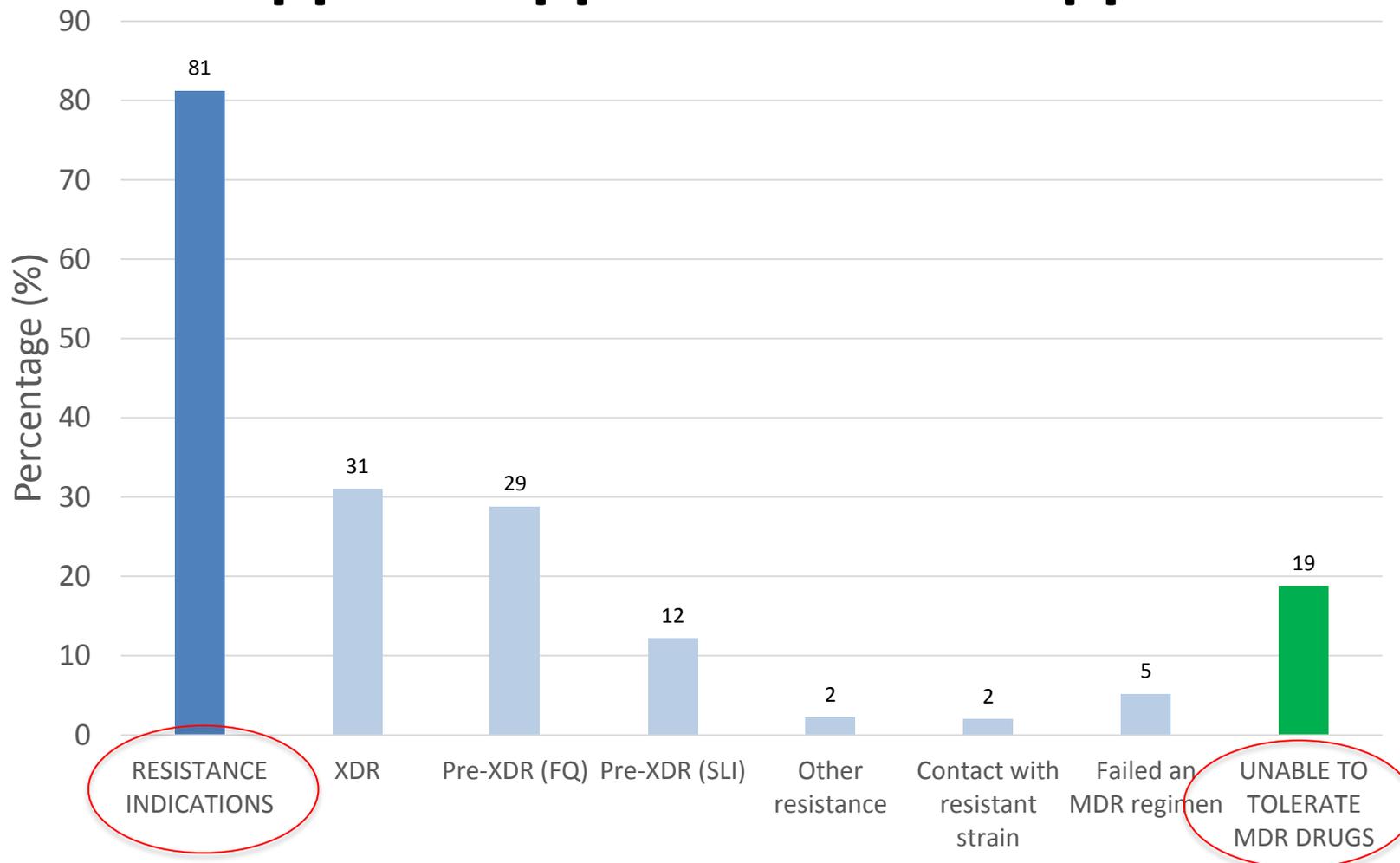
Version 3.3

Partners In Health, MEDECINS SANS FRONTIERES, IRD, UNITAID

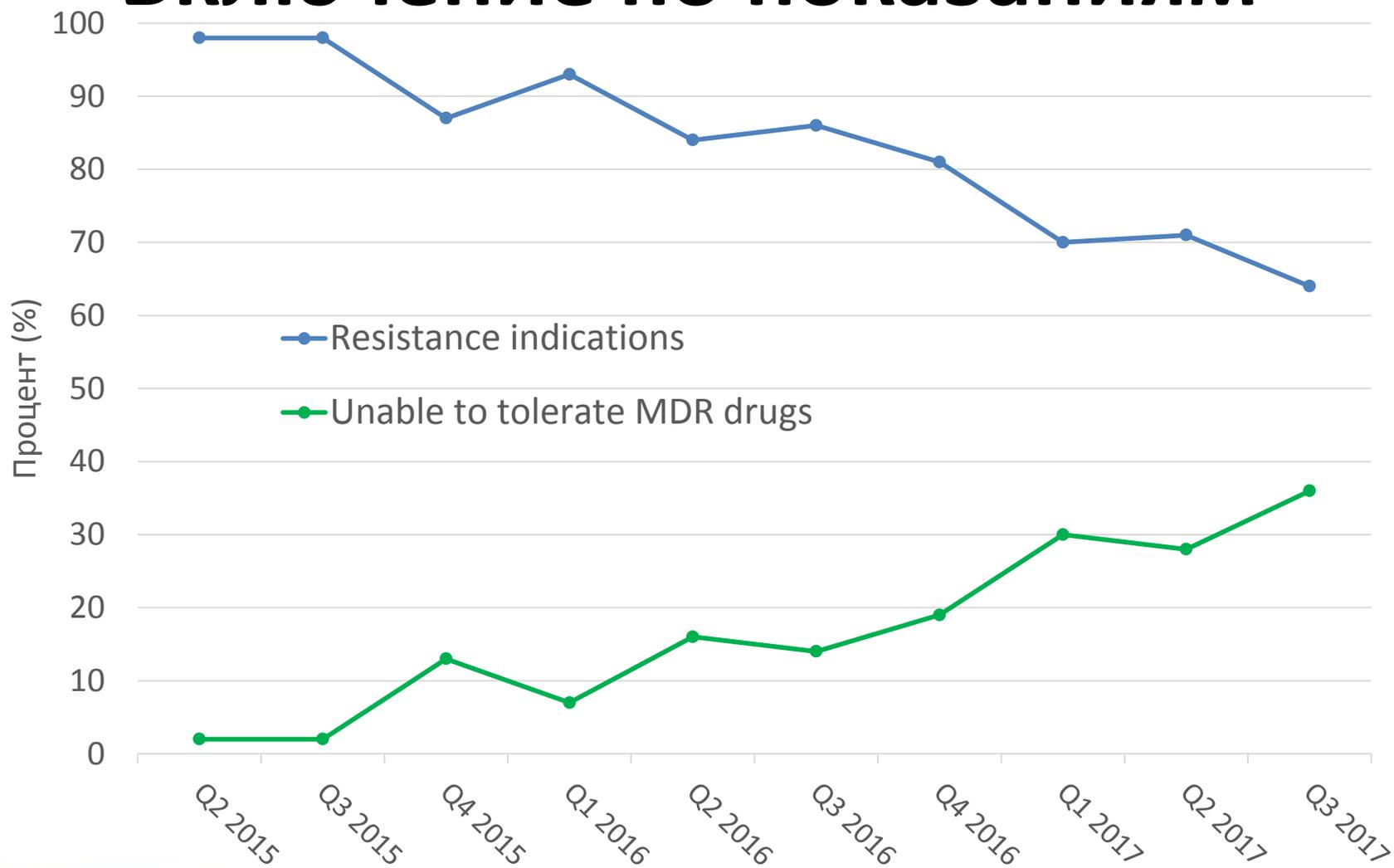
Показания для лечения новыми ПТП

- 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).

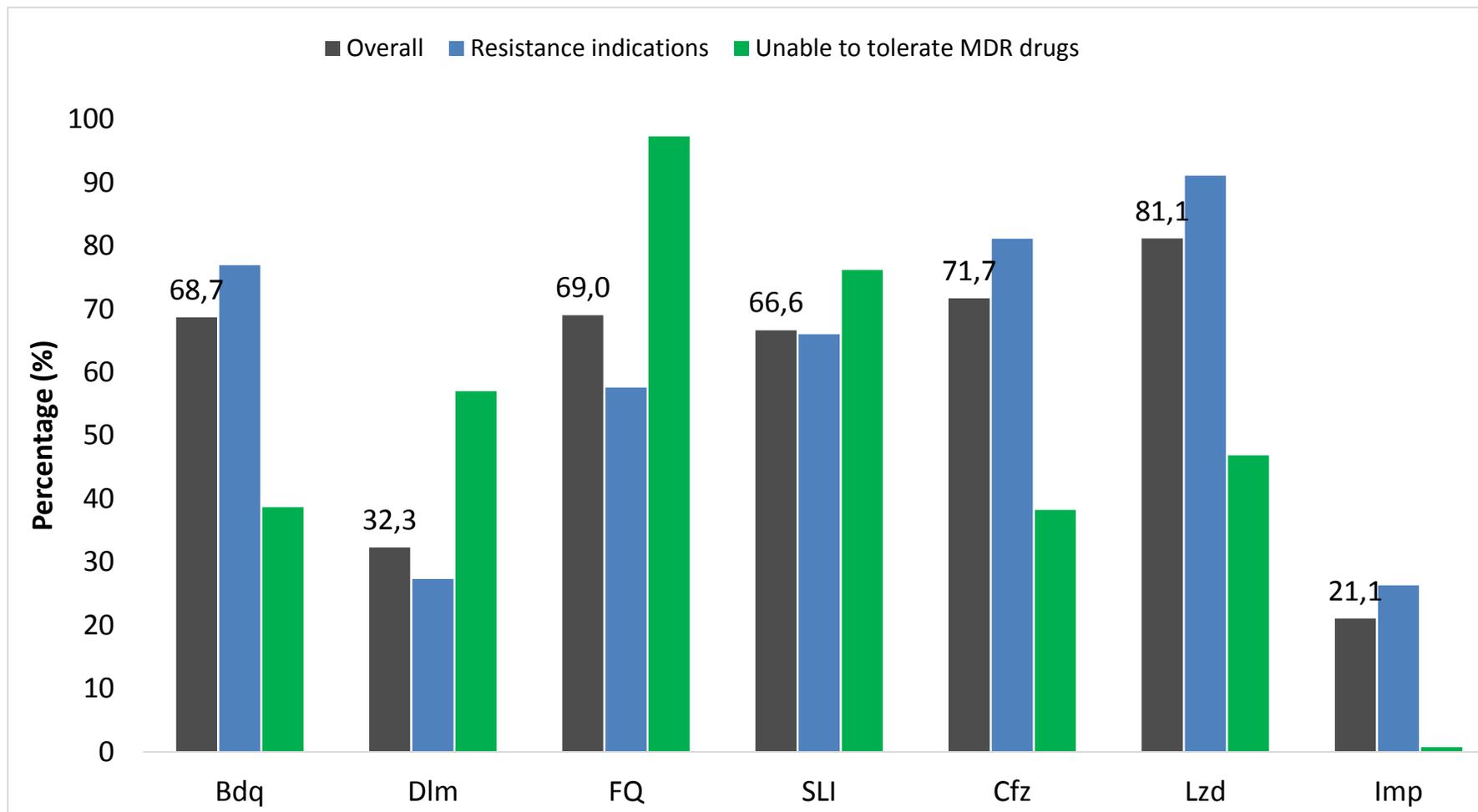
Показания для бедаквилина и делаганида



Включение по показаниям

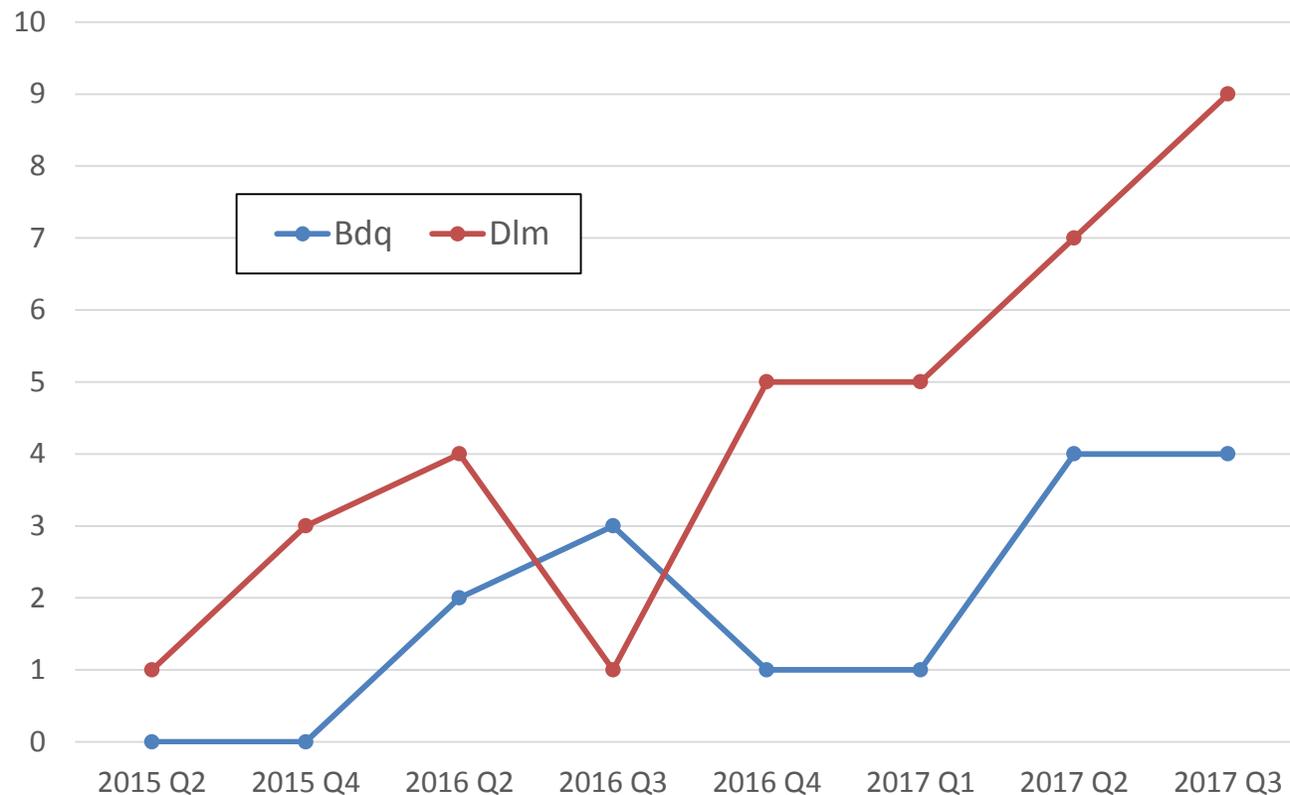


Начальная схема по показаниям



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).



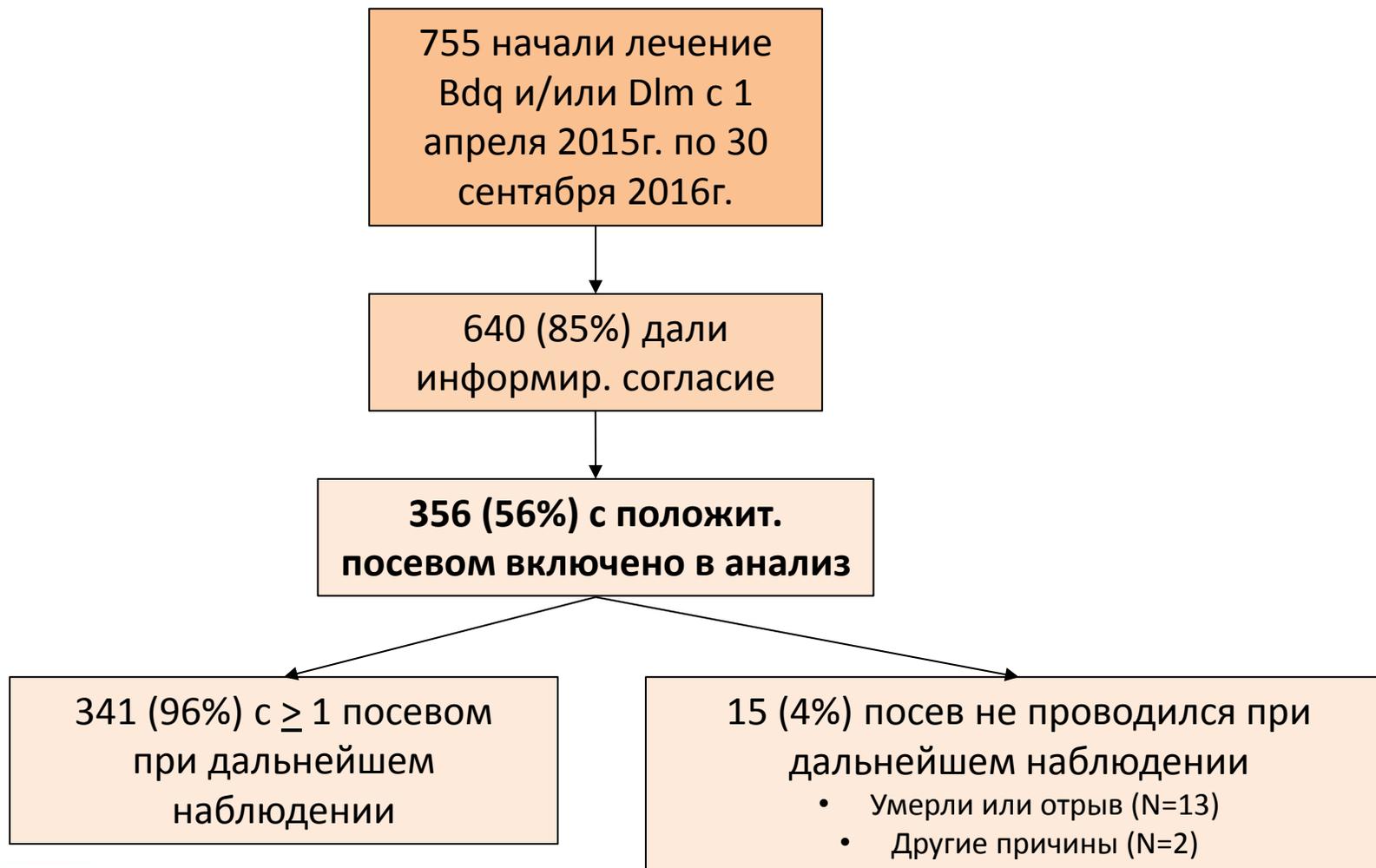
Краткая информация

- 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

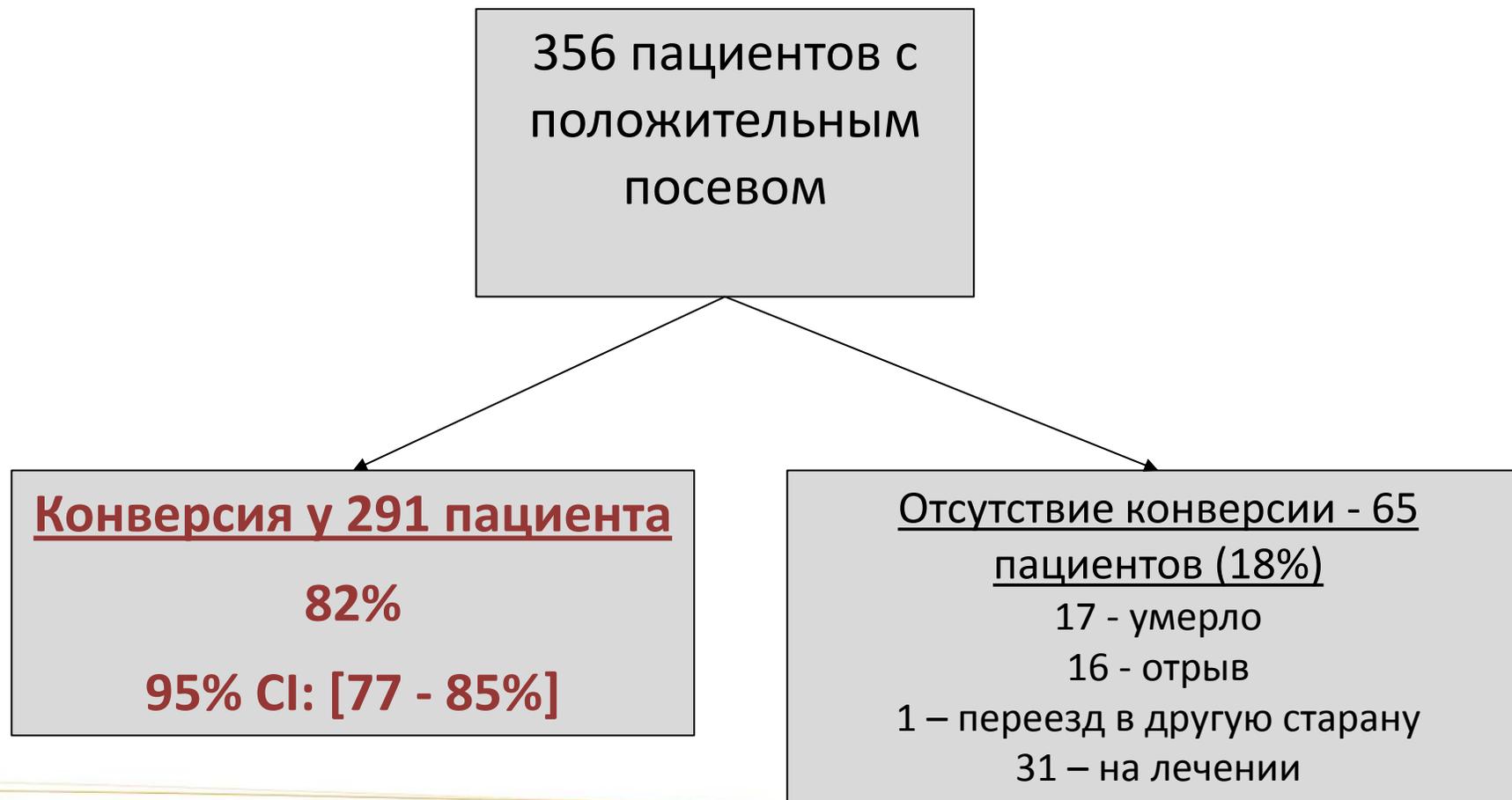


Характеристики пациентов (N=356)

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

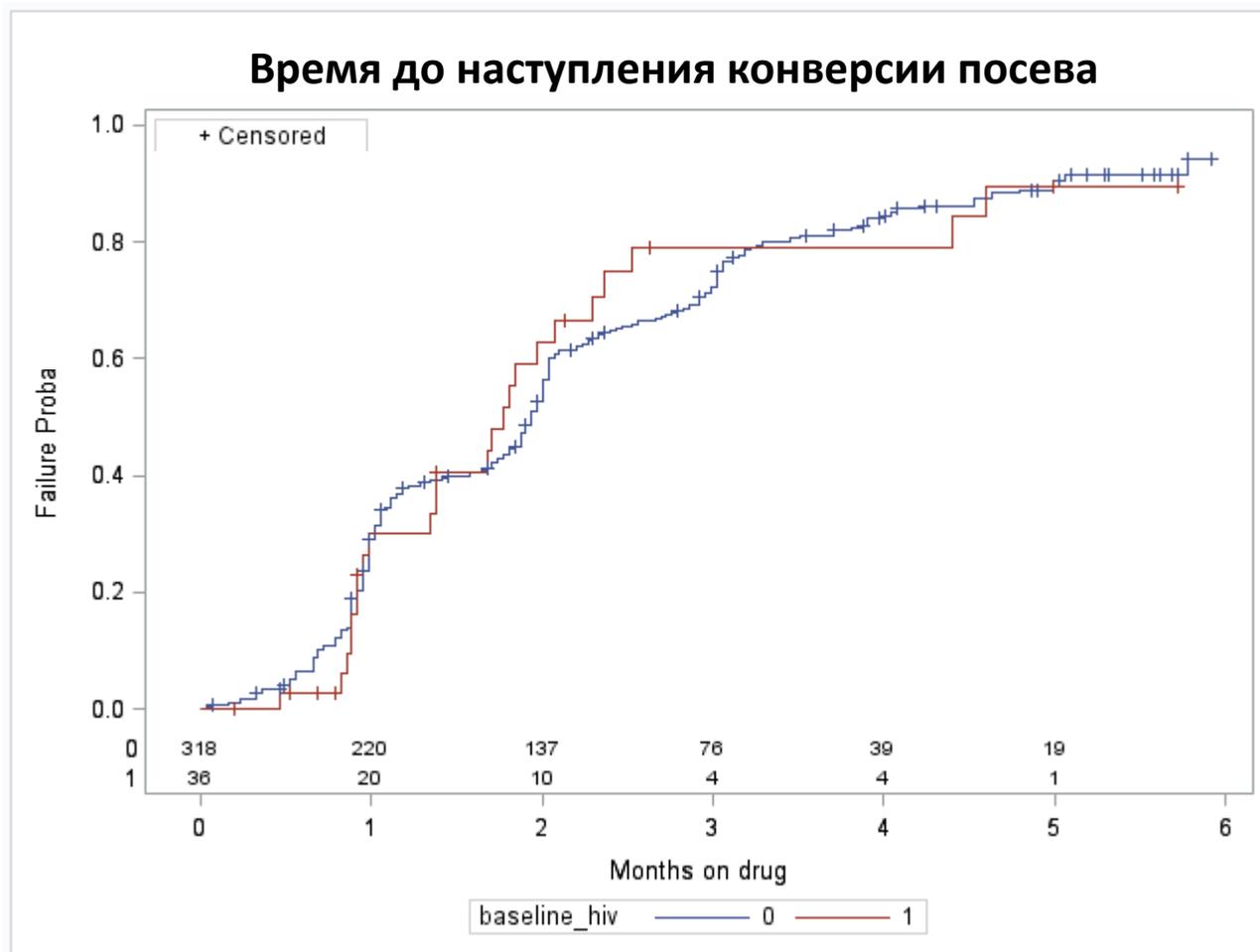
* 86% на антиретровирусной терапии

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

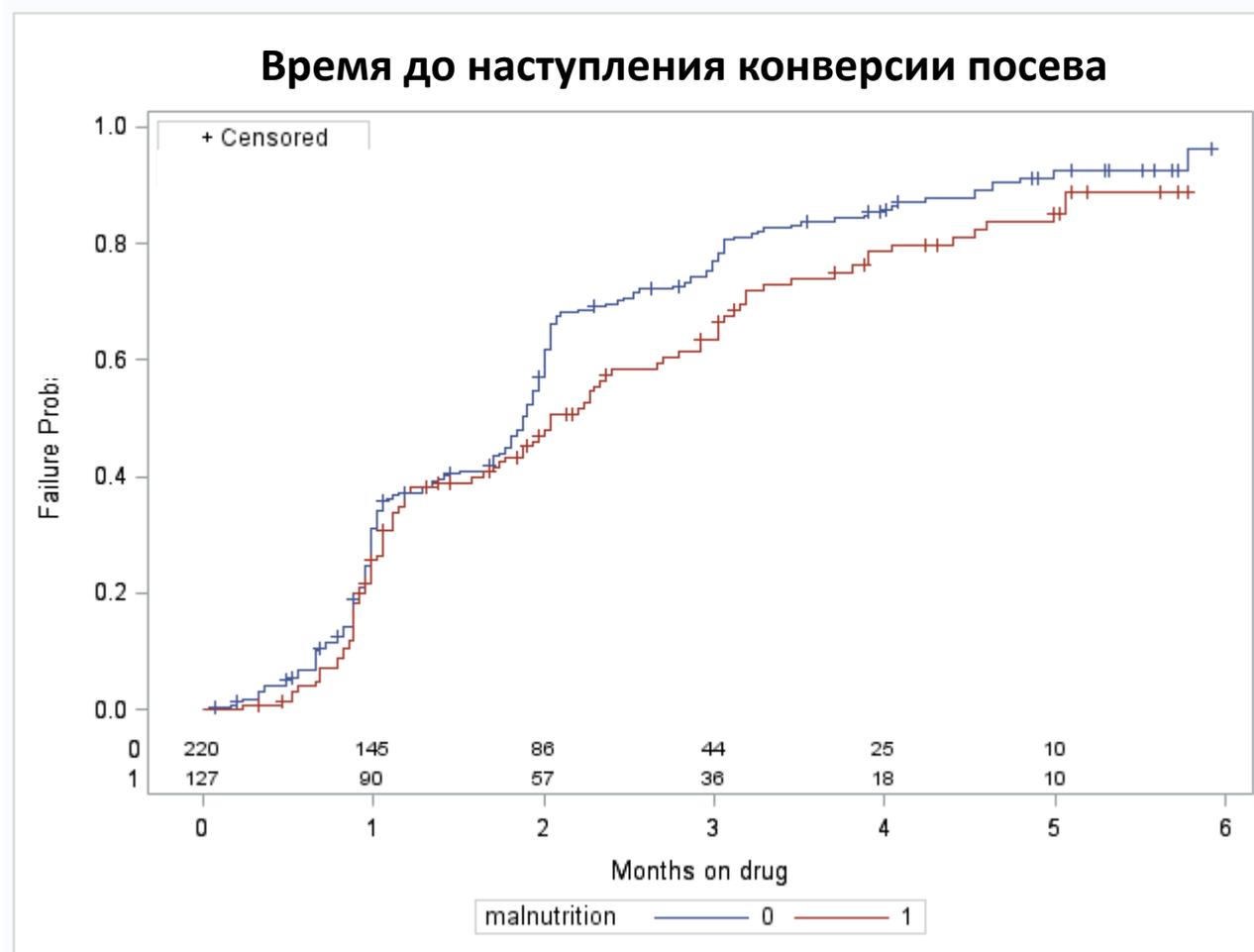
* Из 10 пациентов, средний уровень CD4 клеток: 145

ВИЧ

Время до наступления конверсии посева



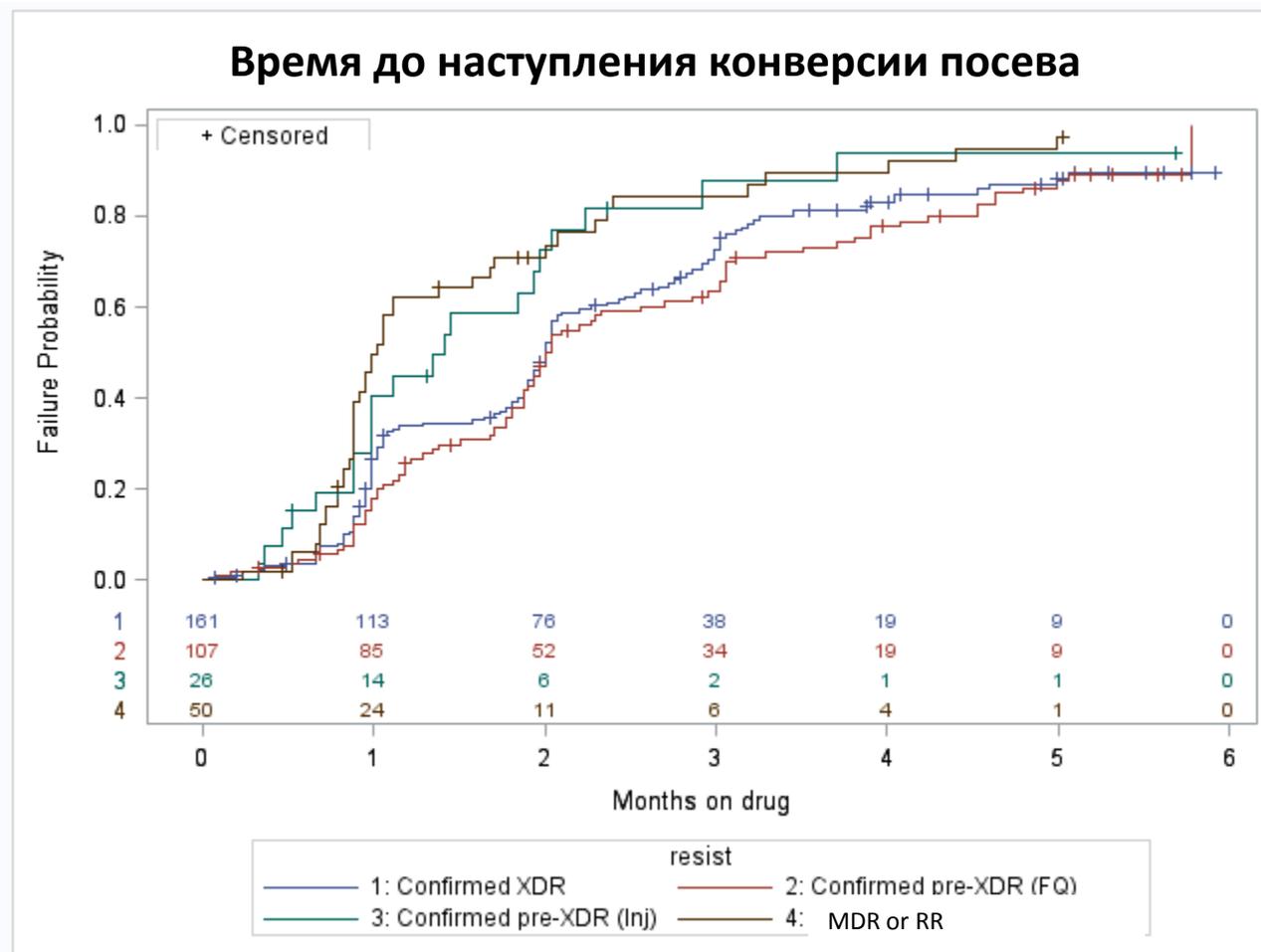
Низкий ИМТ < 18.5



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 амоксилав.
- 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

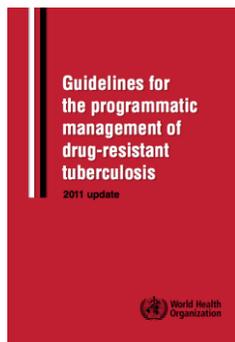
- Благоприятный процентный показатель конверсии посева в когорте пациентов с предыдущими курсами лечения с высокой устойчивостью и распространенным патологическим процессом.
- Смерть на раннем этапе среди пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией влияет на низкий процентный показатель конверсии среди 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.



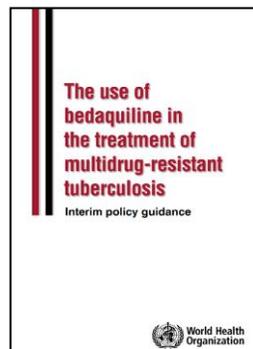
Проект endTB приведет к изменениям в руководстве ВОЗ по лечению ТБ



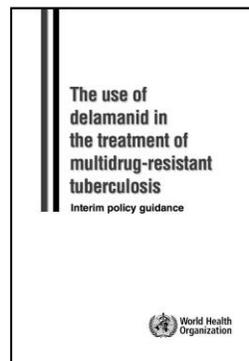
2006 & 2008
Руководство по ЛУ-ТБ



2011
Руководство по ЛУ-ТБ



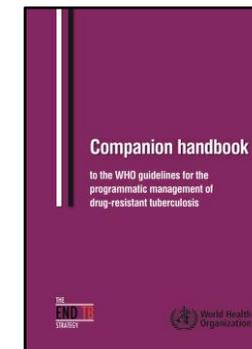
Июнь 2013
Руководство ВОЗ по Бедаквилину



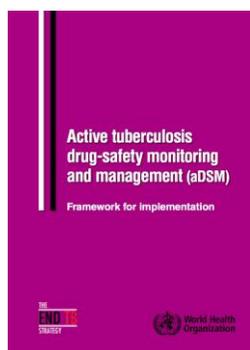
Октябрь 2014
Руководство ВОЗ по Деламамиду



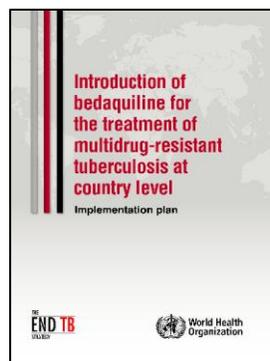
2014
Комплекс реализации стратегии ВОЗ



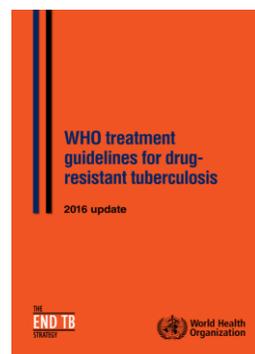
Январь 2015
Сопроводительный справочник, Bdq и Dlm



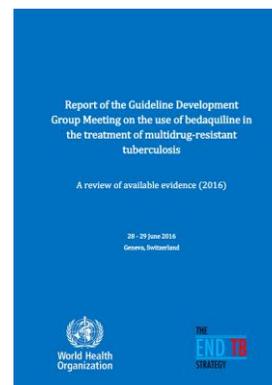
Ноябрь 2015
Руководство aDSM



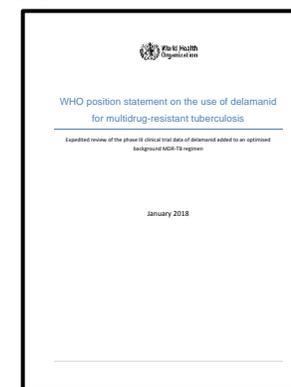
Ноябрь 2015
Внедрение Bdq в странах



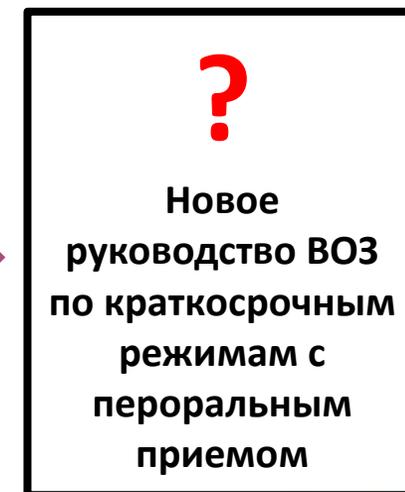
Апрель 2016
Новок руководство по ЛУ-ТБ



Март 2017
Обновленное руководство по Bdq



Январь 2018
Обновленное руководство по Dlm



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