

TB-PRACTECAL: Жийи берилетуғын сораўларға жуўаплар

Көбирек мағлыўматқа ийе болыў ушын биз бенен байланысың: tb-practecal@london.msf.org

Мазмуну

1. Изертлеўдиң дүзилиси ҳәм алып барылыўы	4
1.1 TB-PRACTECAL – бул не?	4
1.2 Қандай топардағы адамлар усы изертлеўге қабылланды ҳәм шетлетилди?	4
1.3 PRACTECAL жойбарында қандай дәри-дармақлардан пайдаланылды?	5
1.4 Қадағалаў топарларында болған наўқаслар қандай түрдеги Стандарт емлеў режимлерин қабыллады?	6
1.5 Бирлемши ҳәм екилемши нәтийжелер сыпатында нелер қабылланды?	7
1.6 2-Басқышқа өтилиўи ушын алдыннан белгиленген қәўипсизлик ҳәм нәтийжелилик бойынша қойылған талаптар қандай еди?	7
1.7 Тек ғана BPaLM емлеў режимі 1-Басқыштан 2-Басқышқа (фаза II ден фаза III ке) өтиўин қалайынша анықладыңыз?	7
1.8 1-Басқыштан 2-Басқышқа өтиўди мақуллаў не ушын көп ўақытты талап етти?	8
1.9 TB-PRACTECAL изертлеўиниң NIX ҳәм Ze-NIX изертлеўлеринен қандай айырмашылығы бар?	8
1.10 Стандарт режимде емлениў топары қатнасыўшысы емлениўди тоқтатқан ўақытта, оған қандай емлениў усынылды?	9
1.11 Бул изертлеўде «саўалды, тәўир болып кетти» деп қандай жағдайда айтылады?	9
1.12 Бул изертлеўде қандай жағдайларда емлениўлер даўам еттирилмейди?	10
1.13 TB PRACTECAL дағы киши изертлеўлер дегени не?	10
2. Изертлеўди ўақтынан алдын тоқтатыў	10
2.1 Изертлеўди ўақтынан алдыннан тоқтатыўға қандай жағдайлар тийкар қылып алынды?	11
3. Изертлеўде қатнасыўшылар ҳәм олардан алынған нәтийжелердиң басқада изертлеўлерде пайдаланыўға жарамлылық дәрежеси	11
3.1 ITT/ mITT ҳәм PP нени аңлатады?	11
3.2 Хәр бир изертлеў режимине қабылланған наўқаслардың улыўма саны қанша болды?	Err
or! Bookmark not defined.	
3.3 Дәслеп гүзетилген көрсеткишлер қандай болды?	12
3.4 Туберкулезге шатылған дүньядағы наўқаслар әдетте туберкулез бойынша клиникалық изертлеўде қатнасыўшы наўқаслар менен салыстырғанда әдеўир парқланады. Бул әззи топарлар бойынша қандай да мағлыўматлар бар ма?	12
4. Нәтийжелилиги	13
4.1 Изертлеўдиң 2-басқышы ушын тосыннан таңлаўдан кейин 72 ҳәпте өтип, 1-топар (BPaLM режимі) қабыллаған неше адам дәслепки ақырғы нәтийжесине жетип барды? ..	13

4.2	Изертлеуден алынған тийкарғы жуўмақ не болды?	13
4.3	Фторхинолонға турақлы киши топар наўқасларда салыстырмалы нәтийжелилик бойынша бөлісетуғын пикир бар ма?	14
4.4	Емлеуді тоқтатыў еки топар ортасындағы унамсыз нәтийжелердеги айырмашылықтың ең баслы себепшиси болды, бул ҳаққында мағлыўматлар бар ма?	15
4.5	TB-PRACTECAL жәрдемінде Претоманид ҳаққында билгенлеримизден басқа және не нәрселерди билиўге миясар боламыз?	16
4.6	Тосыннан таңлаўдың ерте жуўмақланғанлығын есапқа алып, TB PRACTECAL да изертлеў режимлери арасындағы келип шыққан рецидив дәрежеси бойынша түсиник берий ушын жетерли мағлыўматлар бола ма?	17
5.	Қәўипсизлик	17
5.1	QTcF созылыўы жағдайлары көрсеткиши бойынша CE ҳәм 1-изертлеў режимі ортасында өзгешелик болды ма?	17
5.2	Есаптан өткен өлим ҳалатлары себеби қандай еди?	18
5.3	Бағдарлама шәраятында катаракталарды мониторинг етиў қыйын бола ма? Туберкулезге қарсы гүресиў бойынша TB PRACTECAL изертлеўи нәтийжелери катаракта мониторинги қәўипсизликтин зәрүр илажлары емеслиги ҳаққында гүәлық бере ме?	18
5.4	Претоманид (Pr etomanid) нәсилшиликке зыян екенлиги ҳаққында мағлыўматлар бар ма?	19
5.5	Изертлеў режимлеринде перифериялық невропатия жағдайлары қаншелли көп ушырасты?	19
6.	Жәмәат пенен бирге ислесиў	19
6.1	Изертлеўдин дүзилиси дәрежесинен әмелге асырыў дәрежесине шекемги болған жәмәат пенен бирге ислесиў илажларының көлеми ҳаққында түсиник берсеңиз?	19
7.	Статистикалық мәселелер	20
7.1	TB PRACTECAL қадағалаў режимине қарағанда нәтийжелилиги төмен болмаған режимде табыў үшін дүзилген изертлеў екені белгили, бирақ 1-изертлеў режиминиң қадағалаўшы режимненде нәтийжелерек екенлиги ҳаққында баянатлар болды. Нәтийжелилик жақтан төмен емеслигин көрсетиўши талаптар әмелде болғанын есапқа алсақ, нәтийжеси жақсылаў екенлиги бойынша тексерий өткерилдме?	20
7.2	Алдыннан тоқтатыў ушын зәрүр болған алдыннан белгили статистикалық критериялар қандай еди ҳәм қашан анализ өткерилди?	20
8.	Алыў имканияты	20
8.1	Претоманид (Pr etomanid) - бул ҳәзирги ўақытта наўқаслардың кең көлемине усыныс етилетуғын жаңа дәри. Алыў имканиятындағы тосқынлықлары қалай шешилип атырғанлығын түсиндирип бере аласыз ба?	20
8.2	Сизиң болжаўыңыз бойынша Претоманидтиң баҳасы қанша болады?	20
9.	Клиникалық шәраят	Error! Bookmark not defined.
9.1	Дүнья жүзлик денсаўлықты сақлаў шөлкеминиң тез байланысыў жоллаўында 2022-жыл 3-май жағдайы бойынша 9 айлық толық аўыз арақалы қабылланатуғын дәрилерден ибарат режимди усыныс етиўди даўам етпекте. BPaLM режимин енгизиў қайсы жерлерде көбирек пайдалы болыўы мүмкин?	21

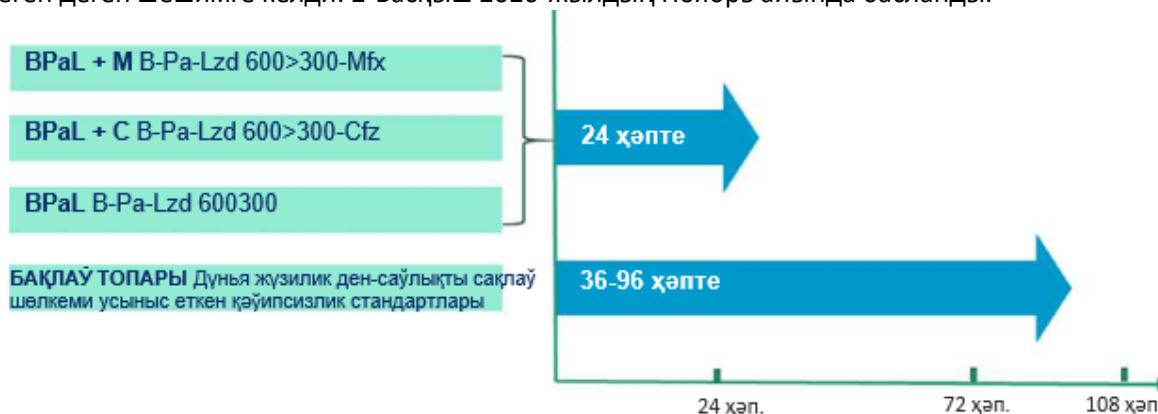
- 9.2 Тұрақтылық нәзеринен TB PRACTECAL схемасында моксифлоксациннің болыуы
4HPMZ тиң күтилген мақулланыуына қарсы келиу қәупи бар ма? 21
- 9.3 Бул режим қаққында еледе белгисиз болған не нәрселер бар? 21
- 9.4 Бул изертлеуден және қандай жууақлар шығарсақ болады? 22
- 9.5 TB PRACTECAL режимі менен Дүнья жүзлик денсаулықты сақлау шөлкеминің тез
байланысу жоллауы арасындағы негизги айырмашылықлар неден ибарат? 22
- 9.6 Бул режимди қолланып атырған шыпакерлер үнемли түрде сапластыруу бойынша
билимге ийе болыуы керек болған ең қыйын/көп ушырасқан кери тәсирлер қандай еди?
22

1. Изертлеу дүзилиси хәм алып барылыуы

1.1 TB-PRACTECAL – бул не?

TB-PRACTECAL – ашық түрдеги, II/III-фазалы, бирнеше орайларда тосыннан таңлау түрінде алып барылыушы, бақлау астында жүритилетуғын, рифампицинге тұрақлы туберкулёз кеселлигин емлеу үшін бедаквилин (bedaquiline), претоманид (pretomanid) хәм линезолид (linezolid) препаратларынан құралған 24 хәптелик емлениу режиминиң қәуипсизлигин хәм нәтийжелилигин бақалауға қаратылған клиникалық изертлеу жойбары болып есапланады. Изертлеу бир-бирине тегис, үзиликсиз халда өтиуши еки басқыштан ибарат.

Изертлеудің 1-басқышында, II фаза изертлеуине мас келетуғын тәризде, наўқаслар тосыннан сайлау ұсылында 3 изертлеу режимине хәм 1 қадағалау режимине қабылланды. Изертлеу режимлери изертлеудің 2-басқышына (III фаза) өткизилиуі үшін тууры келиуі бойынша бақалаулардан өткерилди. 2-басқышта дауам етиуши қәлеген бир режимге 1-басқышта қосылған наўқаслар, 2-басқыш үшін талап етилген наўқаслар санына қосылды. 1-Басқыш жуўмағында (240 наўқас қабылланды, Август 2019-жыл көрсеткишинде) барлық 3 изертлеу режимлери, қәуипсизлиги хәм нәтийжелилиги бойынша алдыннан белгиленген талаптарға сәйкеслиги бақаланды. 3 топардың бәри 2-Басқышқа өтиуине сәйкеслиги анықланды. 1-Басқыш мағлыұматлары менен танысып шыққаннан кейин (емлениушилер режимлеринен жасырын халда), Илимий Мәсләхәт Комитети (Scientific Advisory Committee – SAC) Изертлеудің 2-Басқышына 1-режим Practecal хәм 2-режим Practecal өтиуин ұсынды. Изертлеуді басқаруы комитети наўқасларды изертлеуге қабыллауда иркилислер болып атырғанын итибарға алып, хәмде ИМК (SAC) хәмде Мағлыұматлар хәм Қәуипсизлик Мониторинг Аўқамы (Data and safety monitoring board – DSMB) менен кеңескен халда, 2-Басқышқа 1-изертлеу режимі өтиуі керек деген деген шешимге келди. 2-Басқыш 2020-жылдың Ноябрь айында басланды.



1.2 Қандай топардағы адамлар усы изертлеуге қабылланды хәм шетлетилди?

- Изертлеуге Белорусия, Өзбекстан хәм Қубла Африка аймақларынан, 15 жастан киши болмаған, АИВ халаты яки CD4 клетка санына қарамастан, рифампицинге тұрақлы туберкулёз (фторхинолонларға тұрақлылығына **қарамастан**) кеселлиги тастыйықланған, Изертлеу менен толық таныстырылғаннан кейин қатнасыуға өз разылығын берген наўқаслар қабылланды.
- Изертлеуден төмендеги наўқаслар шетлетилди: жүкли хәм көкирек сүти менен емизюуши наўқаслар; дәслепки көрикте QTcF >450 болған яки QTcF интервалы созылыуына алып келиуі мүмкин болған бир яки бир неше қәуип факторға ийе наўқаслар; жүректің дүзилиси (структуралық) кеселлиги; АлАТ/АсАТ > 3-дәреже; хәмде,

алдын 1 айдан көбірек ұақыт бедаквилин, линезолид, деламанид яки претоманид дәрилерин қабыллаған наўқаслар. Сондай-ақ, менингоэнцефалит туберкулези, мий абсцесси, остеомиелит хәм артрит кеселликлери анықланған наўқаслар Изертлеўден шетлетилди.

- Изертлеўге барлығы болып 552 наўқас қабылланды. Бул бирлемши анализге усылардан 301 наўқастың нәтийжелери киритилди.

1.3 PRACTECAL жойбарында қандай дәри-дармақлардан пайдаланылды?

- **Претоманид:** Туберкулезге қарсы дәри жаратыў бойынша Глобал Альянс (TB Alliance) тәрепинен жаратылған нитроимидазол (nitroimidazole) аўыз арқалы қабылланатуғын препарат. 2019-жылы бул препараттың бедаквилин хәм линезолид пенен биргеликте, кең қамраўлы дәрилерге турақлы туберкулезге (XDR TB) қарсы қолланылыўы АҚШ Азық-аўқатлар хәм дәри-дармақлар сыпатын қадағалаў Басқармасы (FDA) тәрепинен тастыйықланған. Претоманид күнлик 200 мг дозада буйырылған. Жүзеге келиўи мүмкин болған кери тәсирлери гепатотоксикоз, жүзге қызыл безеўлер (акнеформалы таспа) хәм креатинин дәрежесиниң азмаз көтерилиўи. Претоманид бирнеше препаратлар менен, әсиресе СҮР 3А4 индукторы менен өз-ара реакцияға кирисиў қәсийетине ийе. Эфавиренз (Efavirenz) яки Рифампицин (Rifampicin) препаратлары менен қосып қабыллаў усыныс етилмейди.
- **Бедаквилин:** Бедаквилин – диарилхинолинли антимиkobактериал, хәзирги ўақытта Дүнья жүзлик ден-саўлықты сақлаў шөлкеминиң рифампицинге турақлы туберкулезди емлеўде А топарына киритилген препарат. Бедаквилинди жүклетилген дозада суткасына 400 мг етип 2 хәптеге, ал оннан кейин қалған 24 хәпте даўамында, хәптеге 3 мәрте 200 мг қабыллаў дозасы тайынланған. Тийкарғы кери тәсирлери баўыр искерлиги бузылыўы, QT интервалының узайыўы, изертлеў даўамында амилаза дәрежесиниң көтерилиўине байланыслы келип шығатуғын жағдайлар болыўы мүмкин. СҮР3А4 күшли индукторлары бедаквилин нәтийжелилигине тәсир етеди. Изертлеў даўамында Эфавиренз (Efavirenz) пенен бирге ислетиў қадаған етилген, бирақ Изертлеў ўақтында интеграза ингибиторлары АИВ инфекциясын емлеўде биринши қатар препаратлары сыпатында усынылды хәм усылайынша қосалақ инфекциялы наўқаслар машқаласын жеңиллетти. Протеаз ингибиторлары бедаквилин АUC дәрежесин көтерип жибереди, соның ўшын оны абайлы болып ислетиў талап етиледди.
- **Линезолид** – микробактериялық инфекцияларға ислетиўге қайта арналған оксазолидинон антибиотик препарат. Көплеген клиникалық изертлеўлерден хәм бағдарламалы мағлыўматлар оның нәтийжелилигин тастыйықлағаннан кейин, 2019-жылы А топар дәри-дармақлары қатарына алынды. Линезолид 16 хәпте даўамында суткасына 600 мг, кейинги 8 хәпте ишинде суткасына 300 мг ға шекем азайтыў буйырылған. Линезолид миелотоксикалық хәм нейротоксикалық хәрекетлер көринисинде жақсы таныс болған кери тәсирлерге алып келиўи мүмкин, қалаберсе, сийрек ўшрасыўшы, бирақ жүдә аўыр болған лактатацидоз хәм панкреатит реакциялары жүз бериўи мүмкин.
- **Моксифлоксацин** – Грам-позитив хәм Грам-негатив бактерияларға, анаэробларға қарсы жоқары хәрекетлиликке ийе 8-метоксихинолон препарат. Препарат тез бактерицидал тәсирге ийе болып, дене тоқымаларында, өкпеде де, жоқары дәрежели концентрацияға ериседи. Моксифлоксацин күнлик 400 мг дозада перорал қабылланады. Бул

препараттың ең көп ушрасыуы мүмкін болған кери тәсірлері кеуіл айныу, диарея, бас ауырыу хәм мий айланыулар болыуы мүмкін. Ушырасыуы мүмкін болған ауыр кери тәсірлері тендинопатия хәм сиңирлер үзилиуі хәмде QT интервалы созылыуы болыуы мүмкін.

- **Клофазимин**, ашық-қызыл рең бериуші иминофеназин, Дүнья жүзлик денсаулықты сақлау шөлкеми дәри-дәрмақларының В топарына киритилген, перорал қабылланатуғын препарат. Күнлик қабыллау дозасын наўқастын салмағына қарап белгилейди: салмағы 33 кг жоқары болған наўқасларға суткасына 100 мг, ал 33 кг төмен наўқасларға суткасына 50 мг доза белгиленген. Бирнеше клиникалық изертлеулер бойынша, фонда алып барыушы емлеу режимин оптималластыруу хәм емлеу дәуирин 9-12 айға шекем қысқартыуларда қосымша пайдалы қасиеттері анықланды. Күтилетуғын кери тәсірлері, әсіресе бедаквилин хәм претоманид пенен қосып қабылланғанда, QT интервалы созылыуы. Қалаберсе, препаратты қабыллау, кейинде алдыңғы халына қайтатуғын, териде қызыл-қара дақлар пайда болыуына себеп болыуы мүмкін.

1.4 Қадағалау топарларында болған наўқаслар қандай түрдегі Стандарт емлеу режимлерин қабылдады?



Изертлеу Протоколы, Изертлеу даўамында Дүнья жүзлик ден-саулықты сақлау шөлкеми ұсынысларын жаңалап барыуына қарап, стандарт емлеу режимлерине өзгеріслер киритиуіне жол қояр еди. Бул емлеу режимлериниң даўамлығы 36 хәптеден 96 хәпте аралығында болыуы мүмкінлигин билдиреди. Изертлеу басынан баслап барлық изертлеу орынларында қысқа, инъекциялы емлениу режимлери бар еди. Изертлеу басынан баслап барлық изертлеу орынларында бедаквилин хәм линезолид препаратлары бар еди. Кем нәтийжели болмаған дизайн дегени салыстырмалы жаңа препарат қолланыудағы препараттан хеш қалыспайтуғын болса да, оның нәтийжелилиги талапларға жууап бериуі кереклигин билдиреди. Препарат сезимталлығы бойынша анализлер режелестирилген.

1.5 Бирлемши хэм екилемши нәтижелер сыпатында нелер қабылланды?

Бирлемши нәтижелер:

- 1-басқыш:
 - Нәтижелілік: тосыннан таңлап алынғаннан кейінгі 8-хәптеликтегі хәр бир изертлеу топары наўқасларының индикаторлы пробиркадағы суйықлық орталығындағы (MGIT) культура конверсиясы менен болған пайызлық үлеси
 - Қәуіпсізлік: өлим менен жуўмақланған яки 8 хәпте ишінде изертлеуді хәр қыйлы себеплер менен тоқтатқан наўқаслар саны изертлеудің бирлемши қәуіпсізлік көрсеткішін аңлатады
- 2-басқыш:
 - Тосыннан таңлап алынғаннан кейінгі 72-хәптеликтегі унамсыз нәтиже пенен жуўмақланған (емлеудің сәтсізлігі, өлим халаты, емлениуді тоқтатыу, рецидив – кеселліктің қайталана бериуі, кейінгі бақлау үшін табылмағанлар) наўқаслардың пайызлық үлеси.

Екилемши нәтижелер:

- 1-басқыш:
 - Тосыннан таңлап алынғаннан кейінгі 8-хәптеликтегі, наўқасларда ұшыраған QT интервалы 3 яки оннан жоқары дәрежеге көтеріліуі, 3 яки оннан жоқары дәрежедегі кери қубылыстар, бир мәрте болса да аўыр кери қубылысты басынан кешіриуі жағдайларының пайыздағы үлеси
- 2-басқыш:
 - Нәтижелілік: 12-хәптеликтегі культура конверсиясы, культура конверсиясына кеткен ўақыт, тосыннан таңлап алынғаннан кейінгі 12-хәптелигинде хәм 108-хәптелигиндегі унамсыз нәтижелер, қалаберсе, тосыннан таңлап алынғаннан кейінгі 48-хәптелигинде рецидив жағдайлары (тек изертлениуіш топтарлар ишінде).
 - Қәуіпсізлік: 2-басқыш үшін нәтиже сыпатында тосыннан таңлап алынғаннан соңғы 72-хәптелигинде, 108-хәптелигинде хәм емлениу соңында бир мәрте болса да наўқастың аўыр кери қубылысты басынан кешіриуі яки кери қубылыстың 3 яки оннан жоқары дәрежеге көтеріліуі, хәмде 24-хәптеликте QT интервалы созылыуы есапланады. Қалаберсе өлим халаты хәм айрықша итибарға ийе кери қубылыстар да есабатқа киритилди.

1.6 2-басқышқа өтилиуі үшін алдыннан белгиленген қәуіпсізлік хәм нәтижелілік бойынша қойылған талаптар қандай еди?

1-басқыш нәтижелілігі бойынша алдыннан қойылған талап 8-хәптеде култура конверсиясы 40% дан жоқары болыуы еди. 1-басқыш қәуіпсізлігі бойынша алдыннан қойылған талап қосалақ унамсыз нәтиже жүзеге келиуі 45% дан кем болыуы еди.

1.7 Тек ғана BPaLM емлеу режимі 1-басқыштан 2-басқышқа (фаза II ден фаза III ке) өтиуін қалайынша анықладыңыз?

2019-жыл август айында, 1-басқыш жуўмақланғаннан соң, қәуіпсізлік хәм нәтижелілікті анықлаушы 8 хәптелик мағлыұматлар жыйналды. Бул мағлыұматлар

Мағлыұматлар хәм Қәуипсизлик Мониторинг Аўқамына (Data and safety monitoring board – DSMB) усынылды хәм олар, изертлеўдеги барлық 3 топар 2-басқышқа өтиўи ушын қойылған талапларға жуўап бериўин тастыйықлады. Мағлыұматлар сырлы ҳалда Илимий Мәсләхәт Комитетине (Scientific Advisory Committee – SAC) таныстырылды, хәм олар изертлеўдиң 2-басқышына 1-топар (BPaLM) хәм 2-топарлар (BPaLC) өтиўин усынды. Бул усынысларды көрип шыққаннан кейин хәм қатнасыўшыларды қабыллаўға байланысly қыйыншылықлар, оның үстине COVID-19 пандемиясы жағдайларын инабатқа алып, Изертлеў Басқарыў Комитети тек **бир изертлеў топары** 2-басқышқа өткерилиўин мақул деп шешти. Алдыңғы изертлеўлерди есапқа ала отырып, моксифлоксацин препаратының күшли бактерициадал қәсийетин көрсетиўи, қалаберсе клофазимин хәм бедаквилин препаратларына тұрақлылық механизми өсип баратырғанлығы қәуипи себепли, 1-топар емлеў режими 2020-жылдың ноябрь айында басланған 2-басқышқа өткерилиўи белгиленди.

1.8 1-басқыштан 2-басқышқа өтиўди мақуллаў не ушын көп ўақытты талап етти?

Қатнасыўшыларды қабыллаў 2019-жылдың июль айында жуўмақланды, бирақ қатнасыўшылар еле 8 хәптелик емлениў мүддетинен өтиўи, оннан кейин олардың микобактериялар өсиў индикаторы пробиркалары (Mycobacteria growth indicator tube – MGIT) культураны тексерилип шығылыўы керек (6 хәптеге шекемги ўақыт кетеди). Кейин мағлыұматлар тазаланып анализге жиберилди. Анализлерден жуўмақ шығарыў барысының өзи көп ўақыт алмағаны менен, қатнасыўшыларды қабыллаў бойынша қыйыншылықлар, оның үстине COVID-19 пандемиясы жағдайлары 2-басқыш басланыўын кешиктирди.

1.9 TB-PRACTECAL изертлеўиниң NIX хәм Ze-NIX изертлеўлеринен қандай айырмашылығы бар?

Улыўма алғанда: бул айтып өтилген 3 изертлеўде тийкарында BPaL болған 8 түрли емлеў режимлери ўйренилип, олардың бир-биринен оншли көп болмаған айырмашылықлары - даўамлылығы, препаратлар дозалары, моксифлоксацин яки клофазимин препаратларының қосылыўында. Бул изертлеўлердиң ҳеш бири бул емлеў режимлерин бир бири менен салыстырыўға қаратылмаған. Ze-NiX хәм PRACTECAL изертлеўлерин өз-ара салыстырыў тек изертлеў объекти таңлаўы бойынша шекленип қалмастан, ал протоколларының айырмашылығында, әсиресе емлеўди ўақтынан алдын тоқтатыў шегараларының айырмашылықларында айқын көринеди.

1. Nix изертлеўи:

- a. Ашық, топарлар ара салыстырылмайтуғын, емлениўлер тәсир етпеген яки екинши қатар препаратларын кери тәсирлери себепли тоқтатыўға мәжбур болған КДТ хәм КҚДТ туберкулез кеселлигине шалынған наўқаслар қатнасыўындағы изертлеў.
- b. Барлық наўқаслар 26 хәпте күнделикли емлениў курсынан өтти. Егер 16-хәптеде қақырық культураны позитив болса, емлениў 39 хәптеге ұзыйтылды.
- c. Изертлеўде төмендеги емлеў режими ислетилди:
 - i. Бедаквилин 2 хәпте даўамында суткасына 400 мг, кейинги 24 хәпте даўамында хәптеде 3 мәрте 200 мг дозада

- ii. Претоманид 26 хәпте даўамында күнине 200 мг дозада
- iii. Линезолид көби менен 26 хәпте даўамында күнине 1200 мг дозада
- d. Нәтижелери:
 - i. Емленийлер жуўмақланғаннан кейин 6 ай өтип, 11 наўқаста (10%) унамсыз нәтиже, ал 98 наўқаста (90%; 95% исенимли аралық үзилис, 83 тен 95 ке шекем) унамлы нәтиже анықланды. Линезолид қабыллаўынан келип шығыўы мүмкин болған периферал нейропатия көринисинде зәхәрлениў жағдайлары 81% наўқасларда, ал миелосупрессия 48% наўқасларда ушырасты.

2. Ze-NIX изертлеўи:

- a. Ze-Nix – көп орайлы, бир бөлеги сыр тутылған, III фаза изертлеўге қаратылған, Линезолид препаратын азлаў дозада хәм қысқарақ ўақыт қабыллаў есабынан токсикалық кери тәсирлерин азайтқан жағдайда BPaL емлеў режимин нәтижелелигин және тексерий мақсетинде, Nix изертлеўиниң изинен алып барылған изертлеў.
- b. Наўқаслар 26 хәпте күнделикли емлений мүддетинен өтти. Егер 16 хәм 26-хәптелер арасында қақырық культураны позитив болса хәм актив туберкулез кеселлигиниң клиникалық белгилери болса, емлений 39 хәптеге узайтылды.
- c. Изертлеўде төмендеги емлеў режимин ислетилди: Барлық наўқаслар 8 хәпте даўамында Претоманид күнине 200 мг + Бедаквилин күнине 200 мг, кейинги 18 хәптеде күнине 100 мг дозада қабыллады. Линезолидти қабыллаў дозасы хәр қыйлы етип, тосыннан таңлап белгиленип, төмендеги топарларға бөлип берди:
 - i. 26 хәпте даўамында күнине 1200 мг, ямаса
 - ii. 9 хәпте даўамында күнине 1200 мг, ямаса
 - iii. 26 хәпте даўамында күнине 600 мг
 - iv. 9 хәпте даўамында күнине 600 мг
- d. Изертлеў нәтижелери еле жәрияланбаған.

1.10 Стандарт режимде емлений топары қатнасыўшысы емленийди тоқтатқан ўақытта, оған қандай емлений усынылды?

Протокол бойынша, изертлеўде қатнасып атырған наўқасларға туберкулезди емлеў бойынша жергиликли аймақ усынысларына сәйкес хәм медициналық бақлаўшы (монитор) жәрдемінде емлений терапиялары усынылды. Изертлеў наўқаслар ушын жеке индивидуал емлений режимин дүзип, керекли болған қәлеген препаратлар менен тәмийинлеп берди. Қалаберсе, наўқасларға изертлеў шеңберинде емленийди даўам еттирий яки туберкулезге қарсы әмелдеги бағдарламалары бойынша емленийди таңлаў ҳуқықы берилди. Егер наўқаслар разылық берсе, тосыннан таңлаўдан кейин 108 хәпте даўамында бақлаўлардан өткерилди.

1.11 Бул изертлеўде «саўалды, тәўир болып кетти» деп қандай жағдайда айтылады?

Изертлеў даўамында, белгили бир ўақыт аралықларында, қатнасыўшылардан қақырық үлгилери алынып барылды. Избе-из еки мәрте қақырық культураны негатив шықса хәм наўқасларда туберкулез кеселлиги белгилери болмаса, оларды «конверсияға ийе» деп белгилейди. Егер 72 хәпте өткеннен кейин наўқастың қақырық культураны негатив

болып тұрса хәм түберкулез белгилери анықланбаса, онда сол ўақытта «саўалды, тәўир болды» деп есапланады. TB-PRACTECAL изертлеўи нәтийжеси бойынша, емлениў мүддетлеринен хәм оннан кейинги бақлаўлардан өткен наўқаслардың 89% ында түберкулез белгилери бақланбаған хәм 72 хәпте өткеннен кейин «саўалды» деп белгиленди. 72 хәпте – бул түберкулезге емлениў бойынша изертлеўлер алып барылғанда қаралатуғын стандарт дәўир.

1.12 Бул изертлеўде қандай жағдайларда емлениўлер даўам еттирилмейди?

Протокол бойынша, төмендеги себеплерден қәлеген биреўинде наўқаслар емлениўди тоқтатыўи тийис:

- QT интервалы 3 хәм оннан жоқары дәрежеге созылыўи хәм жүрек соғыўи ритми бузылыўи
- 3 хәм оннан жоқары дәрежеде еситиў қәбилетин жойтыў
- 2 хәпте даўамында избе-из дәрилерди қабылламаған, яки орынларында қойылған басқа изертлеў талапларына әмел етпеген жағдайда
- Наўқас изертлеўде қатнасыў разылығын қайтарып алса
- Дәрилерди қабыллаўды тоқтатыў яки изертлеў топарларындағы наўқаслар режимине кеминде қосымша бир препарат, қадағалаў топарындағы наўқаслар режимине кеминде қосымша еки препарат қосылса. Препаратлар дозасын кемейтиў яки ұзақ болмаған (2 хәптеден қысқарақ) тәнепис белгилеў үлкен өзгерис деп есапланбайды.
- Наўқаста кери қубылыс анықланса, лабораториялық көрсеткишлер нормалардан тыс болса, қосымша басқа кеселликлер анықланса, изертлеўшиниң шешимине қарап, емлениў режимин даўам еттириў наўқас ушын клиникалық қәўип туўдырса.

1.13 TB PRACTECAL дағы киши изертлеўлер дегени не?

- PRACTECAL PKPD киши изертлеўи – Фармакокинетика (pharmacokinetics - PK) хәм фармакодинамика (pharmacodynamics - PD) изертлеўиниң тийкарғы мақсети TB-PRACTECAL изертлеў топары наўқаслары қан плазмасындағы бедаквилин, линезолид, претоманид, моксифлоксацин яки клофазимин препаратларының концентрацияларын анықлаўдан ибарат.
- PRACTECAL PRO киши изертлеўи – наўқаслардың хабарларына (patient reported outcome - PRO) тийкарланып, белгилердиң раўажланыўын, соның ишинде кери қубылыслар, искерлик көрсеткишлери хәм басқа да тұрмыс сыпатын бақалаўшы жағдайларды анализ етип барыўдан ибарат.
- PRACTECAL EE қосымша изертлеўи – ҚДТ-ТБ ушын экономикалық қәрежетлерди (evaluate the economic – EE) үйренип барады. Емлеў режимин тәртибин сақлаўға, анықланған кери тәсирлерди емлеўге сарпланатуғын қәрежетлер ҳаққында мағлыўматлар, қалаберсе, наўқаслардың изертлеў басындағы хәм изертлеў даўамында белгили ўақыт аралықларындағы социал-экономикалық аўхалы ҳаққында толық мағлыўматлар топланып барылады.

2. Изертлеўди ўақтынан алдын тоқтатыў

2.1 Изертлеуді ұақтынан алдынан тоқтатыуға қандай жағдайлар тийкар қылып алынды?

Мағлыұматлар хәм Қәўипсизлик Мониторинг Аўқамы (DSMB) ұставы бойынша, хәр шеректе қәўипсизлик бойынша, ал нәтийжелилик бойынша жылына еки мәрте мағлыұматлар берилип барылды. DSMB ұставында айтып өтилген: егер анализлер алдыннан белгиленген изертлеуді тоқтатыу тәртиплерине (7.2 ге қараң) сәйкес келсе, DSMB изертлеуді тоқтатыу бойынша ұсынысларды көрип шығыуы тийис. DSMB 2020-жыл ноябрь айында аралық анализ өткерилиўин, соның ишинде изертлеу 1-топары бойынша хәм қадағалау топары бойынша мағлыұматларды сорады. Дәслепки нәтийжелерден 2-басқышта тосыннан таңланған топарлар арасында сезилерли статистикалық айырмашылықлар анықланды хәм бұл 1-топар (BPaLM) нәтийжелери қадағалау топарына салыстырғанда үстемликлер берди. 2021-жылдың февраль айында DSMB буннан былай тосыннан таңлауды тоқтатыуды ұсыныс етти. Изертлеуді Басқарыу Комитети шешими хәм Илимий Мәсләхәт Комитети (SAC) ұсынысы менен, Изертлеу Қәўендери бұл ұсынысты қабыллады хәм 2021-жылдың 18-март айында ақырғы наўқас рандомизация жолы менен Изертлеу жойбарына қабылланды, соның менен жәми қабылланған наўқаслар саны 552 ге жетти. Сол ўақытқа келип, 2-басқыш ұшын режелестирилген қатнасыўшылардан 75% и топланып болғаннан кейин хәр топарға 201 қатнасыўшыдан сәйкес келди.

Бұл хұжжет жаратылып атырған ўақытта Изертлеудің кейинги бақлау ислери даўам етип атыр. Изертлеудің рандомизация арқалы қабылланған ақырғы наўқасы 72 хәптеге толғанда, ақырғы кейинги бақлау көригине келиўи 2022-жылдың август айында күтиледи. Сол ўақытта қалған наўқаслар қаралып шығылады, мағлыұматлар базасы жаўылады хәм Қәўендер Изертлеу жуўмағы бойынша есабатларды таярлайды.

3. Изертлеуде қатнасыўшылар хәм олардан алынған нәтийжелердің басқада изертлеулерде пайдаланыуға жарамлылық дәрежеси

3.1 ITT/ mITT хәм PP нени аңлатады?

- **Тосыннан таңлау ұсылы менен қабылланған қатнасыўшылар анализи (ITT):** изертленип атырған дәрини хеш болмағанда бир мәрте қабыллаған барлық қатнасыўшылар санын өз ишине алады.
- **Емлеуді баслаған наўқаслардың өзгертилген популяциясы (mITT):** рифампицинге турақлылық микробиологиялық ұсылда тастыйықланбаған адамлардан тысқары, тосыннан таңлау ұсылы менен қабылланған наўқаслар санын өз ишине алады.
- **Протокол бойынша (PP):** Протокол талапларына жуўап беретуғын наўқаслар саны өз ишине емлеуді баслаған наўқаслардың өзгертилген популяциясын алады, төмендегилерден тысқары 1) протоколға сәйкес емлениў мүддетин жуўмақламаған наўқаслар (белгиленген даўамлылықтағы 120% шегарасында >80% доза), бунда өлим хәм сәтсиз емлеу жағдайларынан тысқары, хәм 2) қабыллау/туўра келмеу талапларына жуўап бермегенлиги себепли емлениўди тоқтатқан наўқаслар

3.2 Ҳар бир изертлеу режимине қабылланған наўқаслардың улыўма саны қанша болды?

	Қадағалай топары			Practecal 1-топар			Practecal 2-топар			Practecal 3-топар		
	ITT	mITT	PP	ITT	mITT	PP	ITT	mITT	PP	ITT	mITT	PP
Барлық рандомизация усылы менен қабылланған қатнасыўшылар	150	141	42	151	138	98	126	116	93	122	111	92

3.3 Дәслеп гүзетилген көрсеткишлер қандай еди?

Тосыннан таңлау усылы менен қабылланған насўқаслардың басланғыш минезлемеси

	Қадағалай	Practecal 1-топар	Practecal 2-топар	Practecal 3-топар
Улыўма саны	150	151	126	122
Жасы (жылларда), орташа (аралық)	37 (18 ден 71)	35 (17 ден 71)	32 (15 тен 67)	36 (15 тен 72)
Ҳаял, n (%)	55 (36,7)	66 (43,7)	42 (33,3)	58 (47,5)
Дене массасы индекси (MBI) (кг/м²), орташа (шерек аралық, IQR)	19,9 (17,5 тен 22,8) Жетиспеў = 1	19,8 (17,7 ден 22,7) Жетиспеў = 0	19,5 (17,7 ден 22,2) Жетиспеў = 0	20,2 (18,1 ден 22,4) Жетиспеў = 0
HIV позитив, n (%)	40 (26,7)	38 (25,2)	33 (26,2)	41 (33,6)
CD4 есабы (cells/μL), орташа (IQR)	260 (132 ден 460) Жетиспеў = 2	330 (209 дан 547) Жетиспеў = 2	297 (114 тен 481) Жетиспеў = 1	326 (153тен 550) Жетиспеў = 2
Сүртпе үлгиси позитив, n (%)	97 (64,7)	91 (60,3)	84 (66,7)	77 (63,1)
Каверна бар, n (%)	94 (62,7)	80 (53,0)	79 (62,7)	73 (59,8)
Фторхинолонға турақлы, n (%)	32 (24,8) Жетиспеў = 21	32 (23,9) Жетиспеў = 17	22 (18,6) Жетиспеў = 8	25 (24,3) Жетиспеў = 19
QTcF (ms), орташа (SD)	401 (19)	398 (19)	395 (19) Жетиспеў = 0	398 (19) Жетиспеў = 0
ALT (IU/l), орташа (IQR)	20 (15 тен 28) Жетиспеў = 1	19 (14 тен 28) Жетиспеў = 1	17 (14 тен 26) Жетиспеў = 1	20 (14 тен 29) Жетиспеў = 0

3.4 Туберкулезге шатылған дүньядағы наўқаслар әдетте туберкулез бойынша клиникалық изертлеўде қатнасыўшы наўқаслар менен салыстырғанда әдеўир парқланады. Бул әззи топар бойынша қандай да мағлыўматлар бар ма?

TB Practecal илажы барынша халықтың қәр түрли топарларын этикалық мәселелер бойынша комитетлер хәм тәртипке салыўшы шөлкемлер тәрөпинен рухсат етилген илажы барынша қәўипсиз түрде қамтыў ушын ислеп шығылған. Изертлеў көриклеринде (аудиограммалар хәм жарық шырақ сыяқлы) қатнасыў ушын жүдә күшли аўырыў болған хәм де изертлеў режими тўўрыдан-тўўры кери тәсир ететўын наўқаслар да, мәселен: жүрек кеселлиги ямаса баўыр искерлиги бузылыўы, есапқа алынды. Қатнасыўшылардың арнаўлы айрықша топарлары ҳаққында айта отырып, биз төмендегилерди келтирип өтиўди мақул көрдик:

- PLHIV: CD4 мұғдарына қарамастан бул топардағылардың барлығы изертлеўге киритилди, нәтийжеде дерлик шерек санынан азлаў изертлеў қатнасыўшыларында АИВ анықланды. Изертлеў орынлары усыны есапқа алып таңлап алынды.
- 15 жастан баслап жас өспиримлер киритилди, бирақ бул изертлеўде итималлы бослық бар, бул бослық операцион изертлеў өткериў ўақтында толтырылыўы мүмкин.
- Хәмледар болған ямаса шеригиниң хәмледарлығына себепши болған қатнасыўшылар жергиликли этикалық нормаларға жуўап бериў шәрти менен изертлеў талабы бойынша изертлеўде қатнасыўды даўам ете алды. Барлық хәмледарлық жағдайлары ҳаққында Фармакобақлаў комитетине хабар берилди хәм бундай болыўы мүмкин болған орында хәмледарлық барысын хәм де жаңа тўўылған бөпелер хәм нәрестелердиң жағдайын анықлаў ушын бақлаў алып барылды. Бул нәтийжелер жақын арада MSF илимий порталында баспадан шығарылады.
- Скрининг ўақтында Гепатит В хәм С кеселлиги анықланған наўқаслар да изертлеў қурамында қалды.
- Өкпеден тыс туберкулез кеселлиги тўўра келмеў критериясына киритилмеди, тек белгисиз болған жағдайлардан тысқары– қабылланған хәм қабылланбаған қатнасыўшылар ушын сораўға жоқарыда қараң.

4. Нәтийжелилик

4.1 Изертлеўдиң 2-басқышы ушын тосыннан таңлаўдан кейин 72 хәпте өтип, 1-топар (BPaLM режими) қабыллаған неше адам дәслепки ақырғы нәтийжесине жетип барды?

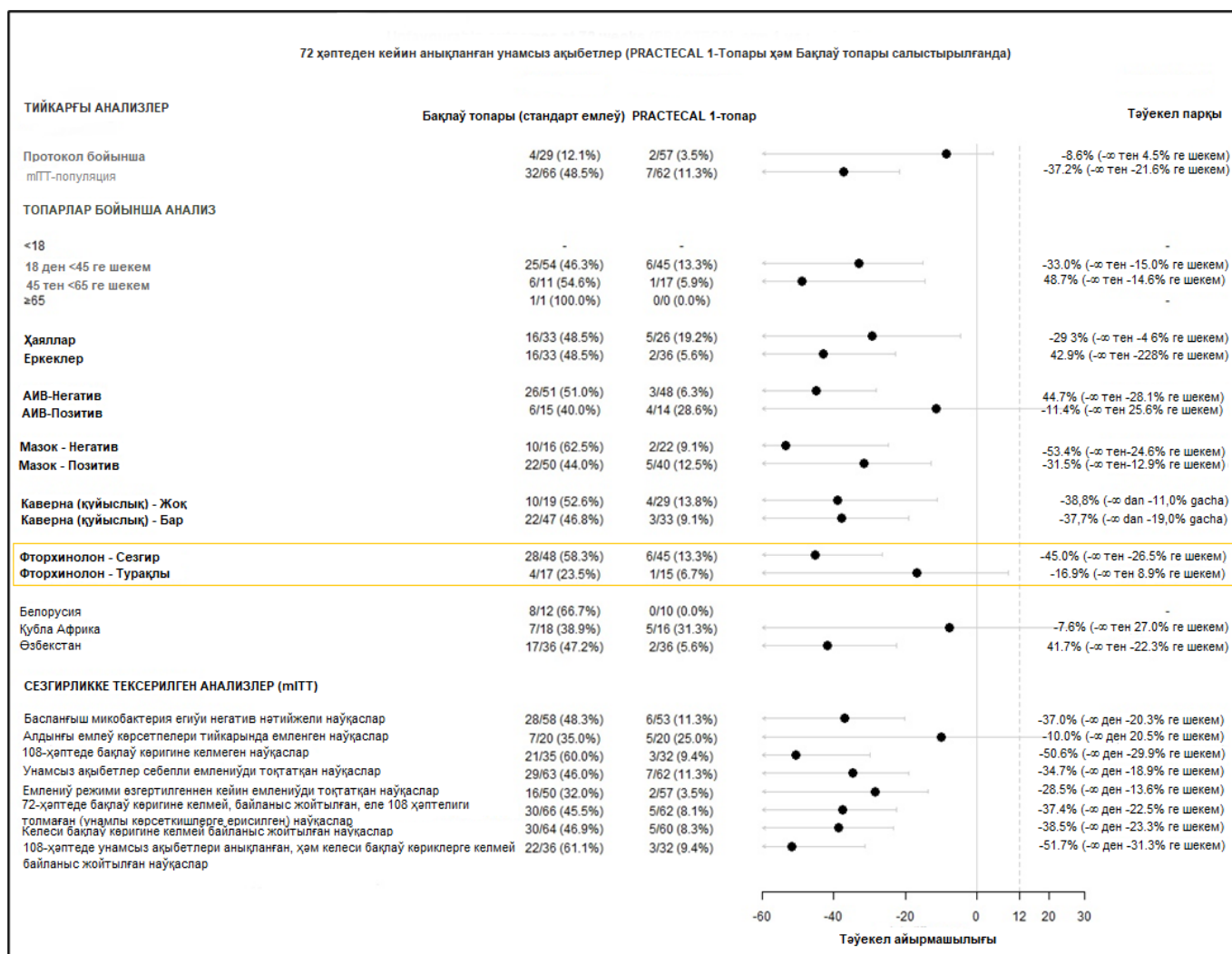
Қабыллаўды тоқтатыў сәнесинде 145 (73 бақлаў, 72 Practecal 1-топар), 128 (66 бақлаў, Practecal 1-топар) хәм 90 (33 бақлаў, 57 Practecal 1-топар) Рандомизация усылы менен қабылланған қатнасыўшылар анализи, Емлеўди баслаған наўқаслардың өзгертилген популяциясы хәм Протокол бойынша қатнасыўшыларды сәйкес түрде 72 хәпте даўамында бақлап барыў имканиятына ийе болды. Емлеўди баслаған наўқаслардың өзгертилген популяциясы 72 хәптелик бақлаўы бойынша наўқаслардың 48,5% (32/66) қадағалаў топарында хәм 11,3% (7/62) Practecal 1-топар топарларында унамсыз улыўмалық нәтийжеге ийе болды.

4.2 Изертлеўдиң тийкарғы жуўмағы қандай болды?

Бирлемши комбинацияланған нәтийже ушын бул изертлеўдиң II/III фазасында Емлеўди баслаған наўқаслардың өзгертилген популяциясында қадағалаў топарынан жаман емес,

жақсырақ болды, яғный Practecal 1-топарында унамлы нәтийже 88,7% ти, ал қадағалау топары 51,5% ти қурады.

4.3 Фторхинолонға тұрақлы киши топар наўқасларда нәтийжелилик бойынша бөлісетуғын пикир бар ма?



4.4 Емлеуді тоқтатыў еки топар ортасындағы унамсыз нәтижелердеги айырмашылықтың ең баслы себепшиси еди, бул ҳаққында мағлыўматлар бар ма?

Изертлеуді алдыннан тоқтатыў ушын критериялар ҳәмме топарлар ушын бирдей еди. Протоколда кери қубылысларды сапластырыў ушын Стандарт емлеу режимде изертлеўшилерге бир дәрини өзгертиўге ямаса тоқтатыўға рухсат етилетуғын сәйкеслесіў есапқа алынған. Изертлеуде қатнасыўын ерте тоқтатқан жағдайларды есапқа алмаған протокол бойынша анализде қадағалаўдағы топар ҳәм изертлениўдеги топар арасындағы айырмашылық сезилерли болмады. Бунда қадағалаў топары режимі қатнасыўшылардың дәрини қабыллаўы жақсы болған жағдайларда салыстырмалы нәтижели болды.

Емлеуді баслаған наұқаслардың өзгертілген популяциясында менен протоколға муўапық 72 хәптелик топарларда бирлемши нәтийжелиликти анализлеў

	Емлеуді баслаған наұқаслардың өзгертілген популяциясы		Протоколға муўапық популяция	
	қадағалаў (n = 66)	Practecal 1-топар (n = 62)	қадағалаў (n = 33)	Practecal 1-топар (n = 57)
Унамлы нәтийже	34 (51,5)	55 (88,7)	29 (87,9)	55 (96,5)
Унамсыз нәтийже	32 (48,5)	7 (11,3)	4 (12,1)	2 (3,5)
Өлимлер	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)
Ерте тоқтатыў	28 (42,4)	5 (8,1)	-	-
Емлеў тәртибин сақлаў мәселелери	3	0	-	-
Кери қубылыс	17	5	-	-
Қабыллаў/туўра келмеў критерияларына жуўап бермеслик (1-дозадан кейин анықланған)	0	0	-	-
Емлениўде бола турып, келисимин қайтарып алыў	6	0	-	-
Басқалар*	2	0	-	-
Емлеў сәтсизлиги	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
72 хәптелик кейинги бақлаў ушын табылмағанлар	2 (3,0)	2 (3,2)	2 (6,1)	2 (3,5)
Қайта кеселлениў	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Қәўиптеги айырмашылық (бир тәрәплеме 98.3% CI)	-	-37,2% (- to - 21,6%)	-	-8,6% (- to 4,5%)
р-мәнистің төмен болмаған нәтийжелилиги**	-	p<0,001	-	p<0,001
р-мәнистің артықмашлығы	-	p<0,001	-	p=0,13

4.5 TB-PRACTECAL Претоманид препараты ҳаққында биз билгенимизге нени қосады?

- Қәўипсизлик: TB-PRACTECAL жойбары претоманид препаратының жақсы өзлестирилетуғынлығын, қабыллаў әпиўайылығын, қәўипсиз екенлигин хәм сапластырыў мүмкин болған гепатотоксикликке ийе екенлигин анықлады. Хәзирги ўақытта бизде жоқарыда атап өтилген Ze-NIX өз ишине алған, қәўипсизлик бойынша жақсы көрсеткишлер бериўши бир неше изертлеўлер бар.
(<https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>) хәм NIX (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901814>)

- Нәтижелілік: TB-PRACTECAL тек ғана претоманид нәтижелілігін көрсетпейді хәм плацебо қадағалау ізертлеуі өткерілмеді, бірақ алдыңғы II фаза ізертлеуінде ол бактерицид тәсірге ийе екенлігі дәлилленді (<https://aac.asm.org/content/56/6/3027.short>)

4.6 Тосыннан таңлаудың ерте жуымақланғанлығын есапқа алып, TB PRACTECAL да топарлар арасындағы келип шыққан рецидивке түсиник беріу ушын жетерли мағлыұматлар бола ма?

Шама менен 390 наўқастың хәр бир топарда 97 наўқасы яғный ізертлеу схемасы бойынша емлеу жуымақланғаннан кейин 48 хәпте, яғный 6 ай ўақытты жуымақлау имканиятына ийе болды. Дәл усы ўақытта көплеген рецидивлер жүзеге келеди, бул туберкулезге қарсы гүресиў бойынша жақындағы ізертлеулерде өлшенген нәтижелер менен сәйкес хәм пайдалы болып есапланады. Бул тәсир етилген ўақыт ноль гипотезаға жақын болыуы керек.

5. Қәуіпсізлік

5.1 QTcF созылыўында CE хәм 1-топар ортасында өзгешелик болды ма?

72-хәптеде болған ауыр ≥ 3 дәрежели кери қубылыс тосыннан таңлау ұсылы менен қабылланған қатнасыўшылар анализи бойынша мақұл көрилген термин.

	қадағалау (n=73)			Practecal 1-топар (n=72)		Practecal 2-топар (n=72)	Practecal 3-топар (n=69)	
	қубылыслар	наўқаслар	қубылыслар	наўқаслар	қубылыслар	наўқаслар	қубылыслар	Наўқаслар
QT интервалының созылыўы**	12	10	1	1	3	3	0	0
Тийисли саны хәм %	11	91,7%	0	0%	2	66,67%	-	-

** Электрокардиограммада QT интевалы созылған (9 қадағалау хәм 2 Practecal 2-топар); синкопе (3 қадағалау, 1 Practecal 1-топар хәм 1 Practecal 2-топар).

5.2 Есабат етилген өлим халатлары себеби қандай еді?

Изертлеу орны	Өлим себеби	Ұақты	Емлеу менен байланыссы?	Туберкулез бенен байланыссы?	TB-PRACTECAL топар
UZ-01	Энторколит	Изертлеуде қатнасыуды ерте тоқтатқаннан кейин	Жоқ	Жоқ	қадағалау
UZ-01	Тутқанақ (Судорги)	Бақлау ұақтында	Жоқ	Жоқ	PRACTECAL 3-топар
UZ-01**	Жанына қаслық етиу	Емлеуде	Ауа	Жоқ	қадағалау
SA-03	Өткір панкреатит	Изертлеуде қатнасыуды ерте тоқтатқаннан кейин	Ауа	Жоқ	қадағалау
BY-02	Тосаттан өлим	Емлеуде	Ауа	Жоқ	қадағалау
UZ-04**	Covid-19 пневмания	Емлеуде	Жоқ	Жоқ	қадағалау
UZ-01	Пневмания	Изертлеуде қатнасыуды ерте тоқтатқаннан кейин	Жоқ	Жоқ	PRACTECAL 2-топар
BY-02	Жүректен тосаттан өлим	Емлеуде	Ауа	Жоқ	қадағалау
SA-03**	ХОБЛ (өкпениең хроник обструктив кеселлиги)	Бақлау ұақтында	Жоқ	Жоқ	PRACTECAL 2-топар
SA-03	Кесилген, шаншылған жарақат	Бақлау ұақтында	Жоқ	Жоқ	қадағалау

*Барлығы 2021 жыл 18-мартқа шекем қабылланып дәри берилген наұқаслар.

**72- хәптеде қосымша анализлерди қосқандағы жәми бирлемши нәтийжеге киритилген өлим халатлары

5.3 Бағдарлама шәраятында катаракталарды мониторинг етиу қыйын бола ма? TB PRACTECAL изертлеуи нәтийжелери катаракта мониторинги қәуипсизликтиң зәрүр илажлары емеслиги ҳаққында гуәалық бере ме?

Катаракта мәселесинде қәуәтерлениу алдынғы клиникалық мағлыұматлардан келип шықты. Претоманид (Pretomanid) препаратына бағышланған TB PRACTECAL хәм басқа изертлеулер нәтийжесинде қатнасыушыларда катаракта мониторинги өткерилди. Усы күнге шекем топланған мағлыұматлар катарактаның күтилмегенде пайда болыуын анықламады хәм биз күнделикли мониторинг өткерийди ұсыныс етпеймиз.

5.4 Претоманид нәсилшиликке зыян екенлиги ҳаққында мағлыұматлар бар ма?

Ҳәзирги күнде претоманидтиң еркек тухымына (сперма) тәсирин үйрениўши изертлеўлер алып барылмақта. Қәнигелерди жыйнаў даўам етпекте (2022-жыл май)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179500>

5.5 Изертленип атырған топарларда перифериялық невропатия жағдайлары қаншелли көп ушырасты?

	Қадағалаў (n=150)		Practecal 1- топар (n=151)		Practecal 2- топар (n=126)		Practecal 3- топар (n=122)	
	қубылыслар	наўқаслар	қубылыслар	наўқаслар	қубылыслар	наўқаслар	қубылыслар	наўқаслар
Перифериялық невропатия	14	14	3	3	4	4	4	4

6. Жәмәт пенен бирге ислесиў

6.1 Изертлеўдиң дүзилиси дәрежесинен әмелге асырыў дәрежесине шекемги болған жәмәт пенен бирге ислесиў илажларының көлеми ҳаққында түсиник берсеңиз?

TB-Practecal наўқаслардың мүтәжликлерин есапқа алып ислеп шығылған ҳәм MSF искерлик алып баратұғын жерлерде дунья жүзи бойлап наўқасларды итибарлы тыңлаўға тийкарланған, мысаллар ушын: <https://blogs.msf.org/blogs/topics/tb-me>

Изертлеў шегарасында жәмәт пенен бирге ислесиў төмендегише бөлиниўи мүмкин:

- Наўқаслар менен бирге ислесиў:
 - a. Жойбардың бирлемши мақсетлери бойынша жәмәтте түсиник бериў
 - i. «Келешектеги ҚДТ ТБ емлеўиниң принциплерин ислеп шығыў»
 - 1. Протоколға өзгерис киритиўде қолланылады
 - 2. Наўқаслар ушын материаллар ҳәм Хабарландырылған келисим форма (ХКФ) ислеп шығыўда бирлемши дерек
 - b. Өзбекстанда туберкулез кеселлигине шалынған наўқас топарларын тийисли орынларға бағдарлаў
 - i. Скрининг процесси
 - ii. Келисим мағлыұматын алыў процесси
 - iii. Емлеўханаларды барып көриў
 - iv. Түсиник бериўди қоллаў
 - c. Қубла Африкадағы Жәмийетлик мәсләхәт кеңеси арқалы тўўрыдан-тўўры емес қатнасыў – наўқаслардың ўәкиллери топары
- Covid пенен байланыслы наўқаслар менен бирге ислесиў
 - Видео бақлаў астында емлениў тексерийи / кери байланыс
 - Дәрилерди жеткизип бериў, үйде үлгилер жыйнаў/сыр сақлаў мәселелери

7. Статистикалық мәселелер

7.1 TB PRACTECAL нәтижелілігі төмен болмауын изертлеу сыпатында іслеп шығылған, бірақ қадағалаудағы топар менен салыстырғанда 1-топар режимнің үстемділігі жаққында ашық пикирлер болды. Нәтижелілігі төмен болмауынлығына ерисілгенлігін есапқа алып, үстемділік үшін тексеріу өткерілді ме?

Статистикалық анализ режесі мақала менен бирге таяр болады. Егер ақырғы көрсеткіш нәтижелілігі төмен болмау критериясына жууап берсе, онда үстинлік тексеріуі өткерілген болар еді.

Үстинлік жаққында додалау ұақтынан бұрын тоқтатыу менен белгилі бір дәрежеде байланысы, нәтижелілігі төмен болмауын изертлеу, нәтижелілікті бақалау үшін тоқтатылуыдан алдын әмелге асырылуы керек.

7.2 Алдыннан тоқтатыу үшін зәрүр болған алдыннан белгилі статистикалық критериялар қандай еді хәм қашан анализ өткерілді?

1-басқыштан 2-басқышқа өтиу үшін протокол бойынша тек бір аралық анализ өткерілді. Екинші анализ 90 наұқас 2-басқышға киритілгеннен кейін режелестірілді, бірақ биз бул көрсеткішге ересе алмадық. DSMB уставында егер тийкарғы ақырғы көрсеткіш аралықтағы анализде Хейбиттла-Пето қағыйдасына ұқсас кемінде үш стандарт шегиниу бойынша ерисілсе, онда DSMB изертлеуді тоқтатыуға ұсыныс беріу итималлығын көріп шығыу шәрт екенлігі көрсетілген. 2020-жыл ноябрьде DSMB изертлеу басынан баслап 1-топар хәм қадағалау режимін кириткен аралықтағы анализді сорады. Бизің түсиниуиміз бойынша, тоқтатыу шәрти орынланғанлығы белгилі болуыдан DSMB жақыйқатында қосымша анализ өткерген.

8. Алуи имканияты

8.1 Претоманид - бул хәзирги ұақытта наұқаслардың кең көлеміне ұсыныс етилетуын жаңа дәри. Алуи имканиятындағы тосқынлықлар қалай шешилип атырғанлығын түсиндирип бере аласыз ба?

Хәзирги ұақытта TB Alliance претоманидті жеткизип беріуге 4 іслеп шығарыушы (Viatris, Macleods, Lupin хәм Hongqi) менен шәртнама дүзді. Alliance талапты қанаатландыруыда претоманидті жеткизип беріу шекленген фактор болмаслығына исендирді. Жақын айларда MSF бул мәселені тұрақлы гүзетип барады.

8.2 Сизің болжауыңыз бойынша Претоманидтің бақасы қанша болады?

STOP TB GDF ақырғы каталогы:

https://www.stoptb.org/sites/default/files/gdfmedicinescatalog_1.pdf хәм веб-сайт:
<https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>

2022 жыл Май: Претоманид 26 таблеткадан ибарат орам үшін 52 АҚШ долларына бақаланды = хәр таблеткасы 2 АҚШ доллары. Бұл 6 айлық режимде тек претоманид қабылдаушы бір науқас үшін 336 АҚШ долларына тең.

9. Клиникалық орталық

9.1 Дүние жүзлік денсаулықты сақтау шөлкеминің тез байланысуы жоллауында 2022-жыл 3-май жағдайы бойынша 9 айлық толық ауыз арақалы қабылданатынын дәрігерден ибарат режимді ұсыныс етиуді дауам етпекте. BPaLM режимін енгізу қайсы жерлерде көбірек пайдалы болуы мүмкін?

- Туберкулезден емлеу әмелиятында BPaLM науқасларда фторхинолонға тұрақтылығынан ғарезсіз қолланылды хәм де GeneXpert ямаса сәйкес экспресс-диагностикалық тексеріулер жәрдемінде анықланған рифампицинге тұрақты науқаслар үшін қәуіпсізрек хәм нәтижелірек есапланады. Бұл науқаслар фторхинолонға тұрақтылық тексеріу нәтижелерін күтіу керек емеслигин ямаса егер тексеріулер фторхинолонға тұрақты екенлигин көрсетсе де олардың емленіуі нәтижесіз болуы мүмкінлиги хәққында қәуітерленбесе де болады.
- Фторхинолонға тұрақты болған жағдайда BPaLM нәтижелілиги белгисіз, себеби PRACTECAL да бұл жағдай тек ғана шерек науқасларда анықланды. Бұл топар үшін BPaL ды пайдалануы ұсыныс етиледі. Бир жақсы жаңалық TB-PRACTECALда BPaL дағы сыяқты BPaLMда да ауыр хәм сезилерли кери тәсирлер бирдей көрсеткішке ие болды, сол үшін егер BPaLM басласа, оннан кейін фторхинолонға тұрақтылық анықланса, қәуіп тек жеке науқасларға болуы көрсетилди.
- 9 айлық режим кең қамраулы өкпе кеселлиги болған науқаслар үшін тууры келмейди, бирақ BPaLM сүртпе ямаса каверна жағдайына қарамастан нәтижели екенлиги көрсетилген.
- Хәзирги 9 айлық толық перорал емлеу режимінде BPaLM режимине қарағанда таблетка саны көп.

9.2 Тұрақтылық нәзеринен TB PRACTECAL схемасында моксифлоксациннің болуы 4HPMZ тиң күтилген мақулланыуына қарсы келиу қәуіпи бар ма?

Биз хеш болмағанда қысқа мүддетли дәуірде халықтың фторхинолонға тұрақтылығы минимал ямаса регионлар тез фторхинолонлы дәриге сезимталлық тестин өткеріуге ұқыплы болуына исеним болған ўақытта, бұл режим шекленген муғдардағы жағдайларда қолланылуын күтпектеміз.

9.3 Бұл режим хәққында еледе белгисіз болған не нәрселер бар?

Белгили топарлар бойынша қосымша мағлыұматлар керек, мәселен: хәмледарлық, жас өспиримлер хәм нәрестелер, остеомиелит, менингоэнцефалит. Фторхинолонға тұрақтылықта BPaL режимін қоллануы ұсыныс етиледі. BPaLC орны белгисіз болып есапланады хәм бұл басқышта Дүние жүзлік денсаулықты сақтау шөлкеми тәрәпинен ұсыныс етилмеген, бирақ елеге шекем MSF арқалы операцион изертлеулер предмети

болады. Балалар үшін дозаны анықлау бойынша изертлеу 2022-жыл ақырында басланыуы күтілмекте. Ауыр бауыр дисфункциясы немесе жүрек аномалиясы бар науқасларды пұхта бақтау талап етіледі.

9.4 Бұл изертлеуден және қандай жүймақлар шығарсақ болады?

Бұл клиникалық изертлеулер РТ (RT), КДТ (MDR) және Пре-ККДТ (Pre-XDR) ТБ емленулерінің ең жақсы минералемелері бүгінгі күнде анық көрсетуі бойынша:

- Бедаквилин, Претоманид және Линезолид тийкарында
- Бәрі перораль (ауыз арқалы қабыллау)
- Дауамлылығы уағы менен 6 ай
- Күніне максимал 5 таблеткадан
- Дозасы күніне бір мәрте
- Әуметлилик көрсеткіші әр бір 10 науқастан 8-9 болып, дәріге сезимтал ТБ кеселлиги емлеуіне сәйкес келеді.

Изертлеу және де ВРa-Lzd тийкарында схеманы қолланыу бойынша төмендегі жүймақты берді:

- Әдетте Претоманид қандай да жаңа белгилерсіз қауіпсіз

9.5 TB PRACTECAL режимі менен Дүнья жүзлік денсаулықты сақтау шөлкемінің тез байланысу жоллауы арасындағы негізгі айырмашылықтар неден ибарат?

- Дүнья жүзлік денсаулықты сақтау шөлкемі жылдам ұсынысында Ze-NIX дозасы бойынша LZD 600 мг дәрісін 26 хәпте дауамында қолланыу зәрур екенлігі атап өтілген. TB PRACTECAL 16 хәптеден кейін 300 мг шөкем азайтылған Линезолид дозалау режимін қолланды. Зәхәрленуіге алып келетуғын жағдайларда дозаны азайту ұсыныс етілуі мүмкін.

9.6 Бұл режимді қолланып атырған шыпакерлер үнемлі түрде сапластыру бойынша билимге ие болуы керек болған ең қыйын/көп ұшырасқан кери тәсірлер қандай еді?

- **Перифериялық невропатия** – Линезолид пенен байланыссы перифериялық невропатия айырым изертлеу орайлары үшін қайталаныушы, ауыр және жетерлі анальгетиктер себепті ең құрамалы кери құбылыстардың биі болды.
- **Бауыр ферменттерінің бузылуы** – Изертлеушілер изертлеуде қатнасушыларың әр түрлілігін есепке алып, бауыр ферменттерінің бузылуының әр түрлі себептерін билиуі керек болды. Қатнасушылар арасында антиретровируслы дәрілерді өз ішіне алған біргеліктегі дәрілер және алкоголь қабыл ету менен байланыссы кеселліктер кең тарқалған.
- **Миелосупрессия** – Линезолид қабыллап атырған науқасларда жиі бақланады. Болмаса көпшілік науқасларда туберкулез диагнозы менен байланыссы болуы мүмкін болған дәслепкі анемия бар еді, Линезолидтен зәхәрленуін қашан есепке алу кереклігін және бұндай жағдайда не іслеу кереклігін билиу

әхмийетли. TB PRACTECAL режимінде бизлер бундай зәхәрлениўди жеңиў ушын Линезолидтиң азайтылған дозасын қолландық.

- **QTcF интервалының созылыўы** – Емлеў режимі QTcF интервалының созылыўына алып келетуғын бир неше дәрилерди өз ишине алғанлығын есапқа алып, шыпакерлер қалай диагноз қойыўды, қадағалаўды хәм QTcF интервалының созылыўының басқа себеплерин билиўи мақсетке мұўапық. Бул изертлеўде Стандарт емлеў режимі хәм изертлеўдеги режимлердиң екеўинде де әдеттеги көринис еди.