

TB-PRACTECAL: вопросы и ответы

Результаты, обсуждаемые в настоящем документе, получены в ходе анализа, проведенного на основе снимка данных от 18 марта 2021 года, и опубликованы в *New England Journal of medicine* здесь: [A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis | NEJM](#). За дополнительной информацией или запросами по последнему анализу обращайтесь по эл. почте: tb-practecal@london.msf.org

Содержание

1. Дизайн и проведение исследования	3
1.1 Что такое TB-PRACTECAL?	3
1.2 Какие результаты были опубликованы в NEJM?	4
1.3 Какие группы включали и исключали из участия в исследовании?	5
1.4 Какие лекарственные препараты использовали в исследовании PRACTECAL?	5
1.5 Каковы первичные и вторичные результаты?	6
1.6 Каковы предварительно определенные критерии безопасности и эффективности для перехода к этапу 2?	7
1.7 Как определили, что только группа BPaLM перейдет с этапа 1 на этап 2 (из фазы II в фазу III)?	7
1.8 Почему потребовалось так много данных по вышедшим из исследования группам несмотря на то, что критерии остановки исследования были достигнуты досрочно?	7
1.9 Чем TB-PRACTECAL отличается от NIX и ZeNIX?	8
1.10 Каковы наблюдаемые различия в конверсии культуры между TB-PRACTECAL, Nix и ZeNix?	9
1.11 Каково определение термина «выздоровление» в TB-PRACTECAL?	9
2. Досрочное прекращение исследования	9
2.1 Какова предпосылка для досрочного прекращения исследования?	10
3. Популяция и обобщаемость	10
3.1 Что означают ITT/ mITT и PP?	10
3.2 Глобальная популяция, страдающая туберкулезом, зачастую более разнообразна, чем популяция, обычно включаемая в клинические исследования ТБ. Имеются ли какие-либо данные, полученные в ходе исследования, в поддержку использования этих схем лечения для особых групп населения, например людей, живущих с ВИЧ (PLHIV), детей, беременных женщин, людей, употребляющих психоактивные вещества, людей с диабетом, людей с вирусным гепатитом и людей с внелегочным туберкулезом?	10
4. Эффективность	11
4.1 Как в исследовании определялась эффективность лечения?	11
4.2 Прекращение лечения послужило основным фактором, влияющим на разницу в неблагоприятных исходах между двумя группами. Есть ли у вас подробная информация об этом?	12
4.3 Можете ли вы поделиться какой-либо информацией об эффективности в подгруппе пациентов с устойчивостью к фторхинолонам, ВИЧ-статусом и кавернами?	12

4.4 Какую новую информацию о претоманиде удалось получить в исследовании TB-PRACTECAL?	12
4.5 Можете ли вы сообщить о каких-либо рецидивах во время исследования?.....	12
4.6 Была ли у кого-либо из пациентов резистентность к исследуемой схеме лечения на исходном уровне?	13
5. Безопасность	13
5.1 Какая популяция в исследовании использовалась для анализа безопасности схемы лечения?.....	13
5.2 Как измеряли QTcF, каковы результаты измерения?	13
5.3 Какой был наиболее частый побочный эффект линезолида в течение первых 8 недель? 13	
5.4 Была ли разница в досрочном прекращении лечения из-за нежелательных явлений между разными группами?	13
5.5 Какие исходы зафиксированы у забеременевших во время исследования?.....	14
5.6 Имеются ли данные о том, что претоманид оказывает токсическое действие на репродуктивную систему?.....	14
5.7 Была ли приверженность лечению одинакова во всех группах, проводилась ли терапия под непосредственным наблюдением?	14
6.1 Дополнительные исследования	14
6.1 Что такое дополнительные исследования TB PRACTECAL?	14
6.2 Популяционная фармакокинетика и фармакодинамика исследуемых схем лечения в исследовании TB-PRACTECAL	15
6.2.1 Почему было проведено дополнительное исследование РКPD?.....	15
6.2.2 Каковы были результаты дополнительного исследования РКPD?	15
6.3 Дополнительное исследование для оценки экономического бремени TB-PRACTECAL .	16
6.3.1 Как собирались данные о затратах для исследования фармакоэкономики?	16
6.3.2 Каковы основные результаты оценки экономического бремени?	16
6.3.3 Где можно найти опубликованные данные оценки экономического бремени?	16
6.4 Результаты лечения, сообщаемые пациентами TB-PRACTECAL	17
6.4.1 Как проводилось исследование результатов лечения, сообщаемых пациентами (РЛСП)?	17
6.4.2 Каковы основные результаты исследования РЛСП?.....	17
6.4.3 Что означают результаты исследования РЛСП для стран, желающих внедрить vRaL/M?	17
6.4.4 Где будут опубликованы подробные результаты исследования РЛСП?	18
7. Вовлечение сообществ	18
7.1 Как сообщества были вовлечены в процесс исследования?	18
8. Вопросы статистики	20
8.1 TB PRACTECAL было задумано как исследование не меньшей эффективности, однако имели место публичные заявления о превосходстве схемы лечения в группе 1 по	

сравнению с контрольной группой. Проводилось ли испытание на превосходство с учетом того, что требования не меньшей эффективности были выполнены?.....	20
8.2 Каковы предварительно определенные статистические критерии, необходимые для досрочного прекращения исследования, и когда проводился анализ?.....	20
9. Доступ	20
9.1 Учитывая обновленное сводное руководство ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ и использование в исследовании новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, которые являются дорогостоящими и труднодоступными, не могли бы вы рассказать, как устраняются барьеры для доступа к лечению?	20
9.2 Сколько, по вашим прогнозам, будет стоить претоманид?	21
9.3 Существует ли фиксированная комбинация доз этих препаратов?	22
10. Клинический контекст	23
10.1 Что следует учитывать, прежде чем назначать эту схему?	23
10.2 Кто теперь может получить лечение по схеме ВРaLM?.....	23
10.3 Каковы абсолютные противопоказания к применению ВРaLM?.....	23
10.4 Что следует знать об устойчивости к фторхинолонам?.....	24
10.5 В каких случаях все же следует сделать выбор в пользу текущей исключительно пероральной 9-месячной схемы лечения?.....	24
10.6 Если используется схема ВРaL/ВРaLM, но необходимо отказаться от какого-либо препарата из-за НЯ, каковы будут последствия для пациента?	24
10.7 Каковы основные различия между последними рекомендациями ВОЗ и схемой лечения в TB PRACTECAL?	25
10.8 Можно ли принимать ВРaLM во время беременности или при планировании беременности:.....	25
10.9 Как следует вести пациентов, контактировавших с кем-либо с подтвержденной устойчивостью к бедаквилину/линезолиду/претоманиду?	25
10.10 Что пока не известно о данной схеме лечения?	26
10.11 Какие страны в настоящее время внедряют схемы ВРaL/ВРaLM? Если это происходит, то насколько эффективно?	26
10.12 Каковы опасения по поводу возникновения устойчивости к бедаквилину при использовании этой схемы?.....	26

1. Дизайн и проведение исследования

1.1 Что такое TB-PRACTECAL?

TB-PRACTECAL — это многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование фазы II/III для доказательства не меньшей эффективности и оценки безопасности и эффективности 3-х 24-недельных исключительно пероральных схем с использованием бедаквилина, претоманида и линезолида (ВРaL) с добавлением или без добавления моксифлоксацина (ВРaLM) или клофазимида (ВРaLC) для лечения пациентов с

устойчивым к рифампицину туберкулезом легких. Исследование состоит из двух этапов с плавным переходом между ними.

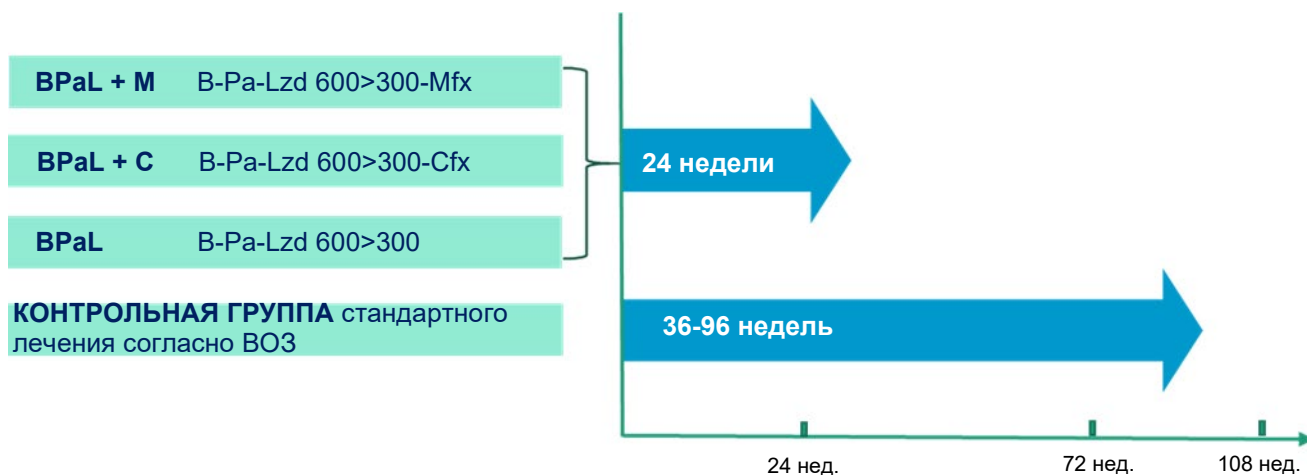
С протоколом исследования можно ознакомиться здесь:

<https://scienceportal.msf.org/assets/7812>

С результатами исследования можно ознакомиться здесь: [A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis | NEJM](#)

Идентификатор [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02589782): NCT02589782

Пациенты были рандомизированы в 3 исследуемые группы и контрольную группу на этапе 1, соответствующем фазе IIb исследования. Схемы лечения исследуемых групп оцениваются на предмет соответствия критериям включения для этапа 2 (фаза III). Пациенты, участвующие в этапе 1 и включенные в любую(-ые) группу(-ы), которые продолжают участие в этапе 2, включаются в объем выборки для этапа 2. По окончании этапа 1 (набрано 240 пациентов, август 2019 г.) все 3 исследуемые группы оценивали на соответствие заранее определенным критериям безопасности и эффективности. Все 3 исследуемые схемы соответствовали требованиям для оценки на этапе 2. После рассмотрения данных этапа 1 (заслепленных для групп лечения) Научно-консультативный комитет (НКК) рекомендовал выбрать ВРaLM и ВРaLC для продолжения участия на этапе 2. После рассмотрения задержек в наборе участников и консультации с НКК и Советом по безопасности и мониторингу данных (СБМД) Комитет по наблюдению за исследованием пришел к выводу, что для продолжения участия на этапе 2 необходимо выбрать одну группу (ВРaLM). Этап 2 начался в ноябре 2020 г. Последний визит последнего пациента состоялся 5 августа 2022 года.



1.2 Какие результаты были опубликованы в NEJM?

Результаты, опубликованные в статье в NEJM, получены в ходе анализа на основе снимка данных от 18 марта 2021 года. Тот же набор данных был предоставлен в ВОЗ и оценен группой по разработке руководящих принципов.

1.3 Какие группы включали и исключали из участия в исследовании?

- В исследование включали пациентов из Беларуси, Узбекистана и Южной Африки, которые предоставили информированное согласие, в возрасте 15-ти лет и старше, независимо от их ВИЧ-статуса или числа CD4-клеток, с подтвержденной устойчивой к рифампицину формой туберкулеза (**независимо от устойчивости к фторхинолонам**).
- Из исследования исключали следующих пациентов: беременных и кормящих грудью, пациентов с QTcF >450 на исходном уровне или с одним или несколькими факторами риска удлинения QTcF, структурными аномалиями сердца, ALT/AST > 3 степени, а также пациентов, ранее принимавших бедаквилин, линезолид, деламанид или претоманид на протяжении более одного месяца. Из исследования также исключали пациентов с туберкулезным менингоэнцефалитом, абсцессами мозга, остеомиелитом и артритом.

1.4 Какие лекарственные препараты использовали в исследовании PRACTECAL?

- **Претоманид:** Нитроимидазол для перорального приема, разработанный Глобальным альянсом по разработке противотуберкулезных препаратов. В 2019 году он был одобрен Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для лечения туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью (пред-ШЛУ-ТБ) и повторного лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ) в сочетании с бедаквилином и линезолидом. Претоманид назначали в суточной дозе 200 мг. Ожидаемые побочные реакции включали в себя нарушение функции печени, угревую сыпь и незначительное повышение уровня креатинина. Претоманид может вступать в лекарственное взаимодействие с несколькими препаратами, в частности, с индукторами CYP3A4. Не рекомендуется совместное применение с эфавирензом или рифампицином.
- **Бедаквилин:** Бедаквилин — это противомикобактериальный препарат класса диарилхинолинов, в настоящее время входящий в группу А лекарственных средств ВОЗ для лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ). Бедаквилин назначали в нагрузочной дозе 400 мг в сутки в течение 2-х недель, а затем по 200 мг три раза в неделю в течение оставшейся части периода 24-х недель. Основными побочными явлениями, вызывающими беспокойство, являются нарушение функции печени, удлинение интервала QT и связь с повышением уровня амилазы в одном исследовании. Сильные индукторы CYP3A4 влияют на эффективность бедаквилина. Совместное применение с эфавирензом было противопоказано в ходе исследования, но во время исследования ингибиторы интегразы были рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения ВИЧ, что упростило ситуацию для пациентов с сочетанной инфекцией. Ингибиторы протеазы действительно увеличивают АУС бедаквилина и должны применяться с осторожностью.

- **Линезолид** — это противомикробный препарат класса оксазолидинонов, перепрофилированный для лечения микобактериальных инфекций. В 2019 году он был признан лекарственным средством группы А ВОЗ в результате увеличения количества клинических исследований, когортных и программных данных, подтверждающих его эффективность. Линезолид назначали по 600 мг в сутки в течение 16-ти недель с постепенным снижением дозы до 300 мг в сутки на протяжении 8-ми недель. Линезолид вызывает хорошо известные побочные реакции в виде миелотоксического и нейротоксического действия, а также редкие, но серьезные побочные явления в виде молочнокислого ацидоза и панкреатита.
- **Моксифлоксацин** — это 8-метоксихинолон, который обладает высокой активностью в отношении как грамположительных и грамотрицательных бактерий, так и анаэробов. Препарат обладает быстрым бактерицидным действием и достигает высоких уровней концентрации в тканях, включая легкие. Моксифлоксацин назначали перорально в суточной дозе 400 мг. Наиболее распространенными ожидаемыми побочными реакциями на лекарственный препарат были тошнота, диарея, головная боль и головокружение. Среди серьезных нежелательных лекарственных реакций, которые могут возникнуть при приеме моксифлоксацина, — тендинопатия и разрыв сухожилий, а также удлинение интервала QT.
- **Клофазимин** — производное иминофеназина, ярко-красный краситель, остается в группе В лекарственных средств ВОЗ и принимается перорально. Препарат назначали в суточной дозе в зависимости от веса пациента; пациенты с массой тела >33 кг получали 100 мг в сутки, а при массе тела <33 кг — 50 мг в сутки. Несколько клинических исследований показали дополнительную пользу от оптимизации фоновой схемы лечения и сокращения срока лечения до 9-ти – 12-ти месяцев. Ожидаемые побочные реакции включали удлинение интервала QT, особенно при совместном приеме с бедаквилином и претоманидом. Препарат также вызывает обратимое красно-черное окрашивание кожи.

1.5 Каковы первичные и вторичные результаты?

Первичные результаты включали:

- Этап 1:
 - Эффективность: процент пациентов в каждой исследуемой группе с конверсией культуры в жидкой среде индикаторной пробирки на 8-й неделе после рандомизации
 - Безопасность: первичным результатом по безопасности была доля пациентов с летальным исходом или пациентов, прекративших лечение к 8-й неделе по любой причине.
- Этап 2:
 - Процент пациентов с неблагоприятным исходом (неэффективность лечения, смерть, прекращение лечения, рецидив, потеря связи с пациентом для последующего наблюдения) на 72-й неделе после рандомизации.

Вторичные результаты:

- Этап 1
 - Процент пациентов с удлинением интервала QT степени 3 и выше, нежелательным явлением степени 3 и выше, а также с хотя бы одним серьезным нежелательным явлением в течение 8 недель после рандомизации
- Этап 2
 - Эффективность: результатами были конверсия культуры на 12-й неделе, время до конверсии культуры, комбинированные неблагоприятные исходы на 24-й и 108-й неделе после рандомизации, а также рецидив к 48-й неделе после рандомизации (только для исследуемых групп).
 - Безопасность: результатами для этапа 2 были процент пациентов, имеющих по крайней мере одно серьезное нежелательное явление или нежелательное явление степени 3 и выше на 72-й и 108-й неделе после рандомизации, в конце лечения, а также удлинение интервала QT на 24-й неделе. Также сообщали о летальных случаях и нежелательных явлениях, представляющих особый интерес.

1.6 Каковы предварительно определенные критерии безопасности и эффективности для перехода к этапу 2?

Предварительно определенным критерием эффективности для этапа 1 было количество пациентов с конверсией культуры >40% к 8-й неделе. Предварительно определенным критерием безопасности для этапа 1 было количество пациентов с комбинированным неблагоприятным исходом < 45%.

1.7 Как определили, что только группа ВPaLM перейдет с этапа 1 на этап 2 (из фазы II в фазу III)?

По окончании этапа 1 в августе 2019 года был завершен сбор данных по 8-недельным результатам безопасности и эффективности. Эти данные были предоставлены на рассмотрение СБМД, который подтвердил, что все три исследуемые группы соответствуют предварительно определенным критериям и могут быть использованы на этапе 2. Заслепленные данные были предоставлены Научно-консультативному комитету, который рекомендовал ВPaLM и ВPaLC. Приняв во внимание эту рекомендацию и сложности с набором участников и пандемией COVID-19, комитет по наблюдению за исследованием решил перейти к этапу 2 только с участием **одной группы**. Учитывая предыдущие исследования, показавшие более высокую бактерицидную эффективность моксифлоксацина, а также растущие опасения по поводу общих механизмов возникновения резистентности к клоfazимину и бедaквилину, для участия в этапе 2, который начался в ноябре 2020 года, была выбрана группа ВPaLM.

1.8 Почему потребовалось так много данных по вышедшим из исследования группам несмотря на то, что критерии остановки исследования были достигнуты досрочно?

Набор участников этапа 1 завершился в июле 2019 года, однако участникам еще предстояло пройти 8-недельный курс лечения, и требовалось обработать культуры MGIT (на что требуется до 6 недель). Затем данные были выверены для анализа. После этого на принятие решения ушло не так много времени, но оно совпало со сложностями в наборе участников и началом

пандемии COVID-19, что привело к задержкам в утверждении этапа 2. Сбор данных продолжался в течение всего этого процесса.

1.9 Чем TB-PRACTECAL отличается от NIX и ZeNIX?

В целом: в трех перечисленных клинических исследованиях были изучены восемь схем лечения на основе ВРАL с незначительными различиями в продолжительности лечения, дозировках лекарственных препаратов или добавлении моксифлоксацина или клоfazимина. Ни одно из этих исследований не было нацелено на проведение сравнения данных схем лечения друг с другом. Сравнение ZeNiX и PRACTECAL ограничивается не только разными исследуемыми популяциями, но и различиями в протоколах, особенно применительно к пороговым значениям досрочного прекращения лечения.

1. Исследование Nix:

- a. открытое несравнительное исследование с участием пациентов с МЛУ-ТБ/РУ-ТБ и пред-ШЛУ-ТБ, которые не отвечают на лечение или которые были вынуждены прекратить лечение препаратами второй линии по причине возникновения побочных эффектов.
- b. Все пациенты прошли курс ежедневного перорального приема лекарственных препаратов в течение 26-ти недель, с возможностью продления лечения до 39-ти недель, если результат посева культуры на 16-й неделе оказался положительным.
- c. Применяли следующую схему лечения:
 - i. Бедаквилин в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 2-х недель, затем по 200 мг три раза в неделю в течение 24-х недель
 - ii. Претоманид в дозе 200 мг в сутки в течение 26-ти недель
 - iii. Линезолид в дозе 1200 мг в сутки в течение максимум 26 недель, полное прекращение было допустимо
- d. Результаты: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901814>
 - i. Через 6 месяцев после окончания лечения 11 пациентов (10%) имели неблагоприятный исход, а 98 пациентов (90%; 95% доверительный интервал, от 83 до 95) — благоприятный исход. Ожидаемые токсические эффекты линезолида в форме периферической нейропатии возникли у 81% пациентов, а миелосупрессия — у 48%.

2. Исследование ZeNix:

- a. ZeNix — это многоцентровое, частично слепое клиническое исследование фазы 3, проводившееся вслед за исследованием Nix, оценивавшее возможность сохранения эффективности схемы лечения ВРАL при одновременном снижении токсичности за счет использования более низкой дозы линезолида и меньшей продолжительности его приема.
- b. Пациенты проходили курс лечения продолжительностью 26 недель, с возможностью его продления до 39-ти недель, если у пациентов сохранялись положительные результаты посевов и клинические признаки активного туберкулеза между 16-й и 26-й неделями.
- c. Применяли следующую схему лечения: Все пациенты получали претоманид 200 мг в сутки + бедаквилин 200 мг в сутки в течение 8 недель, затем 100 мг в сутки в течение 18 недель, и они были рандомизированы в следующие группы приема линезолида:
 - i. 1200 мг в сутки в течение 26-ти недель ИЛИ
 - ii. 1200 мг в сутки в течение 9-ти недель ИЛИ

- iii. 600 мг в сутки в течение 26-ти недель
- iv. 600 мг в сутки в течение 9-ти недель
- d. Результаты: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119430>
 - i. Благоприятный исход наблюдался у 93%, 89%, 91% и 84% пациентов, получавших ВРАЛ с дозой линезолида 1200 мг в течение 26 недель или 9 недель или 600 мг в течение 26 недель или 9 недель соответственно; периферическая невропатия возникла у 38%, 24%, 24% и 13% пациентов соответственно; миелосупрессия возникла у 22%, 15%, 2% и 7% пациентов соответственно. Следует отметить, что доза линезолида была изменена (то есть прервана, снижена или прекращена) у 51%, 30%, 13% и 13% пациентов соответственно. В целом более низкие дозы и сокращенная продолжительность применения линезолида оказались сравнительно эффективны, но повышенная доза и продолжительность были связаны с более частыми изменениями в связи с токсичностью. Три участника с неблагоприятными исходами получали сокращенный курс линезолида в дозе 1200 мг.

1.10 Каковы наблюдаемые различия в конверсии культуры между TB-PRACTECAL, Nix и ZeNix?

Исследования проводились с разной частотой сбора мокроты и разными определениями конверсии культуры, что затрудняет прямое сравнение:

- Nix определяет конверсию культуры как две отрицательные культуры с разницей в 7 дней и сообщает, что у большинства пациентов конверсия культуры произошла к **12-й неделе** лечения.
- ZeNix определяет конверсию культуры как две отрицательные культуры с разницей в 7 дней и сообщает, что **среднее время конверсии культуры составило 6 недель** (межквартильный размах от 3 до 8 недель) в группе, получавшей линезолид в дозе 600 мг ежедневно в течение 26 недель.
- TB-PRACTECAL определяет конверсию культуры как две отрицательные культуры с разницей в 4 недели (+/- 2 недели) и сообщает, что конверсия культуры произошла у 88,5% пациентов из группы ВРАЛМ к **12 неделям** лечения.

1.11 Каково определение термина «выздоровление» в TB-PRACTECAL?

Пациенты находились под тщательным наблюдением с регулярным сбором образцов мокроты, рентгенографией грудной клетки на 24-й неделе и клинической оценкой при каждом визите. Если после 72 недель последующего наблюдения пациент завершал лечение, культура оставалась отрицательной и у пациента было достаточно признаков отсутствия симптомов туберкулеза, он признавался выздоровевшим. В группе ВРАЛМ этот показатель составил **89%** пациентов.

2. Досрочное прекращение исследования

2.1 Какова предпосылка для досрочного прекращения исследования?

В соответствии с уставом Совету по безопасности и мониторингу данных (СБМД) данные о безопасности предоставлялись ежеквартально, а данные об эффективности – два раза в год. Устав СБМД предусматривает, что СБМД должен рассмотреть возможность рекомендации прекращения исследования, если анализ соответствует заранее определенным правилам прекращения исследования (см. 8.2). СБМД запросил проведение промежуточного анализа в ноябре 2020 года, включая данные группы VPaLM и группы стандартного лечения с начала исследования. Предварительно определенная статистически значимая разница в анализе первичного результата между рандомизированными группами была достигнута на этапе 2 в пользу группы VPaLM по сравнению с контрольной группой. В феврале 2021 года СБМД рекомендовал прекратить дальнейшую рандомизацию в исследование. В соответствии с решением Комитета по наблюдению за исследованием и по рекомендации Научно-консультативного комитета Спонсор исследования принял данную рекомендацию, и 18 марта 2021 года был рандомизирован последний пациент, при этом общее количество набранных пациентов составило 552 человека. К тому моменту 75% от запланированного объема выборки для этапа 2 были распределены по группам, по 201 пациенту в каждую группу. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, наблюдались в течение как минимум 72 недель после рандомизации.

3. Популяция и обобщаемость

3.1 Что означают ITT/ mITT и PP?

- **Популяция по принципу назначенного лечения (ITT):** сюда вошли все участники, получившие исследуемый препарат хотя бы один раз
- **Популяция по модифицированному принципу назначенного лечения (mITT):** включала популяцию по принципу назначенного лечения за исключением участников, у которых не было микробиологически подтвержденной лекарственной устойчивости к рифампицину.
- **Популяция по протоколу (PP):** популяция по протоколу включала популяцию по модифицированному принципу назначенного лечения, за исключением: 1) пациентов, не завершивших курс лечения в соответствии с протоколом (>80% доз в течение 120% предписанной продолжительности лечения), кроме случаев неэффективности лечения или летального исхода, и 2) пациентов, прекративших лечение досрочно из-за несоответствия хотя бы одному из критериев включения/исключения.

3.2 Глобальная популяция, страдающая туберкулезом, зачастую более разнообразна, чем популяция, обычно включаемая в клинические исследования ТБ. Имеются ли какие-либо данные, полученные в ходе исследования, в поддержку использования этих схем лечения для особых групп населения, например людей, живущих с ВИЧ (PLHIV), детей, беременных женщин, людей, употребляющих психоактивные вещества, людей с диабетом, людей с вирусным гепатитом и людей с внелегочным туберкулезом?

Исследование TB Practecal было разработано для максимально безопасного охвата как можно большего количества различных групп населения, насколько это допускается регулирующими

органами и комитетами по этике. Пациенты, которые были слишком больны, чтобы участвовать в обследованиях в рамках исследования (таких как щелевая лампа и аудиограммы), должны были учитываться, наряду с теми, кто мог непосредственно пострадать от исследуемой схемы лечения, например: нарушения сердечной деятельности или дисфункция печени. Применительно к конкретным особым группам населения мы можем добавить следующее:

- **Люди, живущие с ВИЧ:** Все лица из этой группы, независимо от числа CD4-клеток, были включены в исследование, в результате чего чуть менее четверти участников исследования были ВИЧ-инфицированными. Места проведения исследования выбирали с учетом этого фактора.
- В исследование включены **подростки** в возрасте старше 15 лет, но в нем имеется пробел, который мог бы быть восполнен в результате дальнейших исследований и операционного исследования. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать эту схему с **14 лет** и старше.
- **Забеременевшие** участницы могли продолжать участие в исследовании по усмотрению исследователей и при условии получения одобрения местного комитета по этике. Все случаи беременности доводили до сведения отдела фармаконадзора и по возможности отслеживали для выяснения исходов беременности, а также неонатальных и младенческих исходов. О первых результатах было сообщено на MSF Scidays: <https://scienceportal.msf.org/assets/7713>. Окончательные результаты будут опубликованы в ближайшее время, с ними можно ознакомиться на сайте MSF Science Portal: <https://scienceportal.msf.org/>
- Пациенты прошли скрининг на **гепатит В и С** и были оставлены для участия в исследовании.
- **Внелегочный туберкулез** не был критерием исключения помимо случаев, по которым не было данных о проникновении в ткани, например ЦНС и костная ткань (см. также Критерии включения и исключения).
- В настоящее время проводятся **педиатрические** исследования дозирования, но они пока находятся на ранних стадиях.

4. Эффективность

4.1 Как в исследовании определялась эффективность лечения?

Статистический анализ 2-го этапа был разработан на основе дизайна не меньшей эффективности с дельтой 12% и консервативной альфой 1,7%. Это соответствует другим исследованиям лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Говоря простым языком, исследование было задумано, чтобы оценить, что состояние исследуемой группы не станет хуже состояния пациентов со стандартным лечением более чем

на 12%. Более подробное объяснение причин выбора подобного дизайна для исследования PRACTECAL приведено в вышеуказанной публикации протокола. Подробнее о дизайне не меньшей эффективности можно узнать [здесь](#).

4.2 Прекращение лечения послужило основным фактором, влияющим на разницу в неблагоприятных исходах между двумя группами. Есть ли у вас подробная информация об этом?

Критерии досрочного прекращения участия в исследовании были одинаковыми для всех групп. В рамках протокола исследователи обладали определенной гибкостью для прекращения приема или замены одного лекарственного препарата в схеме стандартного лечения с целью устранения нежелательных явлений. При анализе по протоколу, который не учитывал досрочное прекращение лечения, разница между группой стандартного лечения и группой BPaLM была менее выраженной. Это говорит о том, что лечение в контрольной группе было сравнительно эффективным, когда хорошо переносилось участниками.

4.3 Можете ли вы поделиться какой-либо информацией об эффективности в подгруппе пациентов с устойчивостью к фторхинолонам, ВИЧ-статусом и кавернами?

Да, был проведен анализ подгрупп, с результатами которого можно ознакомиться в дополнительном приложении к опубликованной статье: [TB-PRACTECAL NEJM Supplementary appendix proof](#)

4.4 Какую новую информацию о претоманиде удалось получить в исследовании TB-PRACTECAL?

- **Безопасность:** По данным исследования TB PRACTECAL претоманид хорошо переносится, прост в применении, в целом безопасен и характеризуется приемлемым нарушением функции печени. В настоящее время доступны многочисленные исследования, предоставляющие подробные данные о безопасности претоманида, включая ранее упомянутые исследования ZeNix и Nix.
- **Эффективность:** TB-PRACTECAL не описывает эффективность претоманида в отдельности, и плацебо-контролируемые исследования отсутствуют, но было продемонстрировано бактерицидное действие в предыдущих исследованиях фазы II (<https://aac.asm.org/content/56/6/3027.short>)

4.5 Можете ли вы сообщить о каких-либо рецидивах во время исследования?

В статье приводится разбивка рецидивов к неделе 72. Для получения актуальной информации о рецидивах свяжитесь с нами по указанному выше адресу электронной почты.

4.6 Была ли у кого-либо из пациентов резистентность к исследуемой схеме лечения на исходном уровне?

Ни в одном из рецидивов резистентность к назначенной схеме лечения на исходном уровне не выявлена.

5. Безопасность

5.1 Какая популяция в исследовании использовалась для анализа безопасности схемы лечения?

Анализ безопасности был проведен на **популяции по принципу назначенного лечения**, т. е. на популяции участников, которые были рандомизированы и получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

5.2 Как измеряли QTcF, каковы результаты измерения?

При каждом визите проводилось не менее трех ЭКГ до приема дозы. Показатель QTcF рассчитывался как среднее значение по трем проведенным ЭКГ. Степень 3 определялась как среднее значение этих трех ЭКГ, превышающее/равное 501 мс; степень 3 также являлась критерием для прекращения лечения. Различия между группами приведены в публикации. Планируется проведение постоянного анализа для определения рекомендуемого мониторинга, а также ретроспективное исследование факторов, определяющих удлинение интервала QTcF при использовании различных схем лечения.

5.3 Какой был наиболее частый побочный эффект линезолида в течение первых 8 недель?

Наиболее распространенным ранним побочным эффектом является миелотоксическое действие, особенно у ВИЧ-инфицированных и лиц с предрасполагающей анемией, не связанной с туберкулезной инфекцией. В это исследование не были включены пациенты с исходным уровнем гемоглобина < 8 г/дл. Пациенты, у которых анемия вызвана обратимыми причинами, могли пройти повторный скрининг после улучшения состояния анемии.

5.4 Была ли разница в досрочном прекращении лечения из-за нежелательных явлений между разными группами?

В группе стандартного лечения лечение из-за нежелательных явлений прекратили 17 пациентов; наиболее распространенными причинами были удлинение интервала QTcF (6) и нарушение функции печени (4). В группе VPaLM прекратили лечение в общей сложности 5 пациентов, 3 из которых — из-за миелосупрессии (в частности, нейтропении).

5.5 Какие исходы зафиксированы у беременных во время исследования?

Им было предложено последующее наблюдение; были собраны данные о материнских и неонатальных исходах, которые позволили получить следующие результаты:

- 16 участниц исследования забеременели, 12 из них забеременели после окончания лечения. У всех зафиксированы благоприятные исходы ТБ, материнская смертность составила 0 случаев. Дополнительные данные можно получить по запросу, обратившись по адресу эл. почты: tb-practecal@london.msf.org

5.6 Имеются ли данные о том, что претоманид оказывает токсическое действие на репродуктивную систему?

В отчете [Сводного руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза за 2022 г.](#) сообщается о положительных результатах гормональных исследований, проведенных в рамках четырех клинических исследований и анализа отцовства, что позволяет предположить низкую вероятность негативного влияния на мужскую фертильность. В целом признаки тестикулярной токсичности были выявлены в исследованиях на грызунах, но отсутствовали в исследованиях на обезьянах. Гормональные исследования не выявили изменений, соответствующих тестикулярной токсичности. По данным анализа отцовства, 38 мужчин (12%) участников исследований претоманида стали отцами 44 детей. Исследование спермы в настоящее время продолжается.

5.7 Была ли приверженность лечению одинакова во всех группах, проводилась ли терапия под непосредственным наблюдением?

Анализ приверженности лечению еще не проводился, однако, если участник пропускал две недели лечения, это было основанием для досрочного прекращения лечения. Из-за проблем с приверженностью лечению **13** участников группы стандартного лечения и **1** участник группы VPaLM прекратили лечение досрочно. Все пациенты в популяции mITT приняли 80% назначенного лечения.

6.1 Дополнительные исследования

6.1 Что такое дополнительные исследования TB PRACTECAL?

- Дополнительное исследование PRACTECAL PKPD: основная цель исследования — изучить взаимосвязь между воздействием на пациентов противотуберкулезных препаратов,

входящих в исследуемые схемы лечения TB-PRACTECAL, и соответствующими исходами лечения. Основной целью фармакокинетической и фармакодинамической частей исследования является измерение концентрации бедаквилаина, линезолида, претоманида, моксифлоксацина или клофазимицина в плазме крови у подгруппы пациентов, участвующих в исследовании TB-PRACTECAL, и оценка воздействия отдельных препаратов на популяцию на базе фармакокинетических популяционных моделей. С протоколом исследования PKPD можно ознакомиться по адресу: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/9/e047185.info>

Идентификатор [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT04081077

- Дополнительное исследование PRACTECAL PRO: исследования результатов лечения, сообщаемых пациентами, включая нежелательные явления, способность к деятельности и другие показатели качества жизни. [Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB PRACTECAL-PRO | BMJ Open](#)

Идентификатор [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT03942354

- Дополнительное исследование PRACTECAL EE: исследование для оценки экономического бремени МЛУ-ТБ. Данные о расходах, понесенных в связи с соблюдением режима лечения и лечением побочных эффектов, а также подробные сведения о социально-экономическом статусе пациентов были собраны на исходном уровне и через определенные промежутки времени. [Cost-effectiveness of new MDR-TB regimens: study protocol for the TB-PRACTECAL economic evaluation substudy | BMJ Open](#)

Идентификатор [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT04207112

6.2 Популяционная фармакокинетика и фармакодинамика исследуемых схем лечения в исследовании TB-PRACTECAL

6.2.1 Почему было проведено дополнительное исследование PKPD?

Имеется ограниченное количество опубликованных данных о фармакокинетике противотуберкулезных препаратов второго ряда. Еще меньше известно о лекарственных взаимодействиях, оптимальной дозировке и взаимосвязи между фармакокинетикой и фармакодинамикой препаратов, исследуемых в рамках TB-PRACTECAL. Это исследование направлено на пополнение базы знаний о дозировке отдельных препаратов, фармакокинетике. Кроме того, нелинейное популяционное моделирование со смешанными эффектами позволяет изучить более сложные взаимосвязи между различными препаратами, индивидуальными характеристиками, характеристиками бактерий и результатами лечения.

6.2.2 Каковы были результаты дополнительного исследования PKPD?

Цель исследования заключалась в оценке воздействия всех 5 исследуемых препаратов. В настоящее время мы располагаем результатами по линезолиду, более подробная информация приведена далее. Результаты были представлены на TB Science в качестве электронного плаката во время 53-й Всемирной конференции по здоровью легких, проведенной Союзом в ноябре 2022 года; с фрагментом можно ознакомиться здесь: [TheUnionAbstractBook](#)

- 59 участников (62,7% мужчин) со средним ИМТ 20,6 кг/м предоставили для анализа 553 измерения препарата.

- Медиана остаточной концентрации линезолида составила 331,38 нг/мл (диапазон 80–9991,4).
- Однокамерная модель с транзитным поглощением (N=6) и аллометрией массы тела наилучшим образом описывает данные на приведенном выше графике.
- Медиана МИК 0,5 мг/л (диапазон 0,25–1); в качестве отправной точки взяты данные исследования в Узбекистане.
- Вероятность достижения нормативов (ВДН) была ниже 80% для всех исследованных доз.

В заключение:

Несмотря на высокую эффективность схем лечения TB-PRACTECAL, ВДН линезолида была низка, что соответствует предыдущим отчетам.

Уместно дальнейшее изучение целевых показателей ФК/ФД линезолида при использовании его в комбинации с бедаквилином и претоманидом.

6.3 Дополнительное исследование для оценки экономического бремени TB-PRACTECAL

6.3.1 Как собирались данные о затратах для исследования фармакоэкономики?

В исследовании фармакоэкономики использовался подход, основанный на сборе данных о расходах в «реальном мире». Данные были собраны ретроспективно за последний финансовый год (2021 г.), использовался принцип восходящего анализа, по возможности учитывалась точка зрения как MSF (Врачи без границ (ВБГ)), так и MoH (Министерства здравоохранения (МЗ)). Исследуемый период времени рассчитан на один эпизод лечения одного пациента. Данные о ценах были получены из каталога Global Drug Facility, на основе местных закупочных цен, а также данных о стоимости в Green List ВБГ и Value TB. В исследовании учитывались все услуги, предоставленные пациентам, включая амбулаторные визиты, койко-дни в стационаре, услуги на уровне сообщества, лабораторные и контрольные анализы, а также препараты.

6.3.2 Каковы основные результаты оценки экономического бремени?

Фармакоэкономическое исследование показывает, что использование ВPaL и ВPaLM гораздо более экономически эффективно, чем текущие стандарты лечения. Пациенты, принимающие ВPaL и ВPaLM, вероятно, понесут меньшие расходы, а их здоровье (измеряется в годах жизни, скорректированных по нетрудоспособности) будет лучше по сравнению с пациентами, получающими стандартное лечение.

6.3.3 Где можно найти опубликованные данные оценки экономического бремени?

6.4 Результаты лечения, сообщаемые пациентами TB-PRACTECAL

6.4.1 Как проводилось исследование результатов лечения, сообщаемых пациентами (РЛСП)?

Для сбора данных мы использовали два опросника, измеряющие качество жизни в связи со здоровьем, и провели индивидуальные интервью. 137 участников клинического исследования TB-PRACTECAL также приняли участие в исследовании РЛСП. Они заполняли 2 опросника до четырех раз: когда присоединились к исследованию; затем через 3, 6 и 12 месяцев. Эти участники получали либо исследуемое, либо стандартное лечение. Для каждого участника исследователи нашли «здоровый ориентир» — человека того же возраста и пола, но без туберкулеза. Каждый здоровый ориентир заполнил два опросника только один раз. Кроме того, мы провели индивидуальные подробные интервью с 55 участниками исследования РЛСП, которые принимали исследуемое лечение. Интервью проводились на разных этапах лечения.

6.4.2 Каковы основные результаты исследования РЛСП?

- В целом пациенты, получающие лечение от ЛУ-ТБ, сообщили об улучшении качества жизни в связи со здоровьем как в группе, принимающей исследуемое лечение, так и в группе, принимающей стандартное лечение ЛУ-ТБ. Более короткая продолжительность исследуемого лечения не оказала негативного влияния на сообщения участников о своем качестве жизни в связи со здоровьем. В начале лечения обе группы сообщили о худшем, по сравнению со здоровой контрольной группой, уровне качества жизни в связи со здоровьем.
- Индивидуальные интервью показали, что пациенты, принимающие исследуемое лечение, начали чувствовать себя значительно лучше уже после одного месяца лечения. Очевидно, что постоянная поддержка со стороны врачей, консультантов и членов семьи является важным компонентом получаемого лечения. Сообщалось, что поддержка со стороны семьи и друзей улучшала состояние по мере лечения. Это может быть связано с тем, что прежнее представление о том, что лекарственно-устойчивый туберкулез не поддается лечению, было поставлено под сомнение.

6.4.3 Что означают результаты исследования РЛСП для стран, желающих внедрить ВРaL/M?

Исследование РЛСП продемонстрировало, что качество жизни пациентов в связи со здоровьем улучшается, несмотря на более короткую продолжительность лечения. Приемлемость лечения и более короткая продолжительность лечения, однако, не отменяют необходимости поддержки со стороны медицинских работников, семьи, друзей и других пациентов. Поддерживающий уход должен иметь постоянный характер со дня постановки диагноза, в процессе лечения и во время последующего наблюдения. Страны должны стремиться оказывать поддерживающий эффективный уход в пределах своих возможностей.

6.4.4 Где будут опубликованы подробные результаты исследования РЛСП?

В настоящее время мы готовим выводы для научных журналов. Подробная информация о публикациях будет доступна здесь.

7. Вовлечение сообществ

7.1 Как сообщества были вовлечены в процесс исследования?

Для описания всеобъемлющих стратегий построения отношений и взаимодействия с заинтересованными сторонами сообщества специально для исследования TB-PRACTECAL была разработана Стратегия взаимодействия с сообществом (CE) в соответствии с рекомендациями [«Надлежащие практики вовлечения заинтересованных сторон, рекомендации для исследований лечения ТБ за 2012 г.» \(Good Participatory Practice, Guidelines for TB Drug Trials 2012\)](#). Для каждого места проведения исследования были разработаны конкретные планы, которые обновлялись по мере необходимости на протяжении всего исследования. Более подробная информация была опубликована в блоге BMJ Opinion: [Engaging communities in tuberculosis research: The experience of the TB-PRACTECAL trial](#); дальнейшая отчетность ожидается в 2023 году.

В данном контексте заинтересованные стороны сообщества включают, помимо прочего, участников исследований и их семьи, лиц, проживающих в местах проведения исследования, в том числе больных туберкулезом, местных поставщиков медицинских услуг, местные НПО, общественные группы и организации на базе сообществ. Стратегии вовлечения и коммуникации других национальных и международных заинтересованных сторон, таких как партнеры по исследованию и коллеги из Министерства здравоохранения, сюда не входят.

Вовлечение заинтересованных сторон из числа пациентов и сообщества включало, помимо прочего:

- Консультации с сообществом по первоначальным целям проекта
 - Включение в разработку протоколов и первоначальную разработку материалов для пациентов и форм информированного согласия
- Сотрудничество с консультативными советами сообществ во всех исследовательских центрах в Южной Африке
 - Члены совета представляют основные заинтересованные стороны в зоне охвата центра, включая бывших больных ТБ/ВИЧ, общественных активистов, неправительственные организации, религиозный сектор и представителей ЛГБТИ.
 - Они сотрудничали при составлении планов для вовлечения сообществ в конкретных центрах, консультировали по вопросам разработки материалов для пациентов и участвовали в распространении результатов исследования.
- Вовлечение пациентов в процессе исследования:
 - Процессы набора, скрининга, лечения и последующего наблюдения были разработаны таким образом, чтобы вовлекать и информировать пациентов посредством различных методов коммуникации на протяжении всего исследования. Материалы для пациентов, такие как видео, листовки, буклеты и флипбуки (в дополнение к формам информированного согласия), были ключевыми инструментами для информирования пациентов и проведения консультаций. Центры адаптировали процесс набора, при необходимости добавляя

дополнительные консультации в тех случаях, когда это положительно сказывалось на пациентах.

- Изучение мнений пациентов и медицинских работников в ходе качественного исследования для решения проблем набора в Узбекистане — опубликовано в журнале Trial Journal, 2021 г. ([Optimising recruitment to a late-phase tuberculosis clinical trial: a qualitative study exploring patient and practitioner experiences in Uzbekistan](#)).
- Информирование и обучение сообщества, включая осведомление об исследованиях.
 - Проведение очных мероприятий/активностей на протяжении всего исследования при наличии возможности, обычно параллельно со стандартными мероприятиями, уже проводимыми в противотуберкулезных клиниках/проектах.
- Вовлечение пациентов в связи с COVID-19
 - Тестирование VOT и обратная связь
 - Доставка лекарственных препаратов, сбор образцов на дому / вопросы конфиденциальности
- Прямая поддержка пациентов с ЛУ-ТБ во время лечения со стороны лиц, затронутых заболеванием, и бывших участников исследований
 - Неформальная поддержка пациентов естественным образом инициировалась пациентами, которые общались в стационаре, устанавливали доверительные отношения и подбадривали друг друга.
 - В Каракалпакстане, Узбекистан, с августа 2022 г. по январь 2023 г. была организована программа «Peer Support Worker» (пилотный проект под руководством ВБГ) для пациентов, проходящих лечение в рамках регулярного проекта ВБГ/МЗ. Цель программы заключалась в повышении приверженности лечению. В ее рамках нынешние пациенты с ТБ напрямую связывались с предыдущими пациентами (включая бывших участников исследования), получая поддержку. Эта поддержка предоставлялась по оплачиваемым контрактам ВБГ с официальной обратной связью при оценке проекта. В рамках проекта предполагается, что поддержка участников участниками будет включена в привычную консультационную деятельность.

Распространение результатов среди участников исследования и заинтересованных сторон проводилось в 3 и 4 квартале 2022 года на очных мероприятиях и активностях.

- Участники исследования также помогали проводить мероприятия, добровольно делясь своим опытом как в группах, так и публично.
- В качестве дополнительного средства коммуникации использовались листовки.
- Участники исследования выступали наравне с членами команды TB-PRACTECAL, делясь своей позицией на научных конференциях, например на организованной Союзом Всемирной конференции по здоровью легких в 2021 и 2022 годах.
- Плакаты с пояснением результатов были широко доступны в центрах, размещены в противотуберкулезных клиниках и центрах непосредственного наблюдения.
- Кампании в социальных сетях с возможностью для пользователей анонимно задавать вопросы и оставлять отзывы.

Будущие коммуникации, призывы обращаться для получения лечения и пропаганда приверженности лечению

- Некоторые участники исследования добровольно поделились своим опытом и точкой зрения, став неотъемлемой частью будущих коммуникационных и образовательных мероприятий.

8. Вопросы статистики

8.1 TB PRACTECAL было задумано как исследование не меньшей эффективности, однако имели место публичные заявления о превосходстве схемы лечения в группе 1 по сравнению с контрольной группой. Проводилось ли испытание на превосходство с учетом того, что требования не меньшей эффективности были выполнены?

Статистический анализ представлен в протокольном документе в разделе 1. Если конечная точка соответствовала не меньшей эффективности, то проводилось также испытание на превосходство.

Обсуждение превосходства в основном связано с досрочным прекращением исследования, в то время как на самом деле оно должно быть достигнуто до прекращения исследования не меньшей эффективности.

8.2 Каковы предварительно определенные статистические критерии, необходимые для досрочного прекращения исследования, и когда проводился анализ?

Согласно протоколу был проведен только один промежуточный анализ для перехода от этапа 1 к этапу 2 в отношении исключительно результатов этапа 1. Второй анализ планировалось провести после включения 90 пациентов в этап 2, но эта точка так и не была достигнута. Устав СБМД предусматривал, что СБМД должен рассмотреть возможность рекомендации прекращения исследования, если в промежуточном анализе основной конечной точки была достигнута разница не менее трех стандартных отклонений, аналогично правилу Хейбитла-Пето. СБМД запросил проведение промежуточного анализа в ноябре 2020 года, включая данные группы 1 и контрольной группы с начала исследования. Насколько мы понимаем, СБМД провел дополнительный анализ данных, как только стало известно, что правила прекращения исследования соблюдены.

9. Доступ

9.1 Учитывая обновленное сводное руководство ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ и использование в исследовании новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, которые являются дорогостоящими и труднодоступными, не могли бы вы рассказать, как устраняются барьеры для доступа к лечению?

- Страны, принявшие эту схему лечения, не испытывают особых трудностей с доступом к претоманиду, хотя сторонники кампании за доступ к препаратам выступают за снижение цен на противотуберкулезные препараты.
- В настоящее время TB Alliance заключил контракты на поставку претоманида с 4 производителями (Viatris, Macleods, Lupin и Hongqi). TB Alliance заверил нас в том, что поставка претоманида не будет ограничивать удовлетворение спроса. Этот вопрос будет постоянно отслеживаться MSF в ближайшие месяцы.

- После выхода сводного руководства ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ, компании Viatris, MedAccess и TB Alliance объявили о заключении соглашения по гарантированным поставкам для снижения цены на претоманид на 34% до 240 долларов США, в результате чего минимальная цена на ВРАLM в масштабах всего мира составит 600 долларов США на человека за шестимесячный курс лечения ([здесь](#)). Более того, организованная ВБГ кампания по упрощению доступа к препаратам призывает компанию Johnson & Johnson снизить цену на бедаквилин, чтобы полный курс лечения ЛУ-ТБ стоил не более 500 долларов на человека.
- [Кампания 1/4/6 x 24](#), стартовавшая на конференции Международного общества по борьбе со СПИД-2022 в Монреале, Канада, направлена на объединение усилий, политической воли и финансирования для ликвидации ТБ. Цель кампании отражена в ее названии: страны и другие уполномоченные субъекты должны принять меры по внедрению к концу 2024 года кратчайших доступных схем лечения: один месяц или один раз в неделю – для профилактики ТБ; четыре месяца – для лечения лекарственно-чувствительного ТБ; шесть месяцев – для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Кампания 1/4/6x24 черпает вдохновение в наследии покойного соучредителя организации Partners in Health (PIH) доктора Пола Фармера, который сформировал принцип «пяти S» – принципов, которые страны должны обеспечить для надлежащего ухода среди беднейших слоев населения: stuff (материальное обеспечение), staff (персонал), space (пространство), systems (системы) и support (поддержка).
- В октябре 2022 года ВБГ утвердила и опубликовала свою первую [политику прозрачности клинических испытаний](#), которая включает обязательство публиковать минимальный набор статей расходов на клинические испытания. Это критически важный шаг для упрощения доступа к медицинским препаратам для всех нуждающихся.
- В обновленном руководстве ВОЗ 2022 года говорится, что благодаря упрощению и сокращению длительности схем лечения ВРАLM/ВРАL можно повысить доступность этих схем лечения за счет децентрализованной помощи в сельских районах, малообслуживаемых районах и среди неблагополучных групп населения.

9.2 Сколько, по вашим прогнозам, будет стоить претоманид?

Учитывая быстро меняющуюся обстановку, мы рекомендуем получать актуальные данные в каталоге лекарств Глобального лекарственного фонда Партнерства Stop TB [здесь](#).

Хотя затраты на препараты схемы по-прежнему неприемлемо высоки, внедрение ВРАLM/ВРАL экономит средства за счет сокращения продолжительности ухода за больными

Нелекарственные затраты будут варьироваться в зависимости от текущих компонентов программы и плана реализации в каждой отдельной стране. Общие расходы, подлежащие планированию, включают накладные расходы, расходы на персонал, коммунальные услуги, техническое обслуживание, расходные материалы (медицинские принадлежности, транспорт)

и капитальные расходы. Расходы, необходимые непосредственно для внедрения этой схемы, включают:

- Дни пребывания в стационаре (зависят от медицинского полиса и тяжести заболевания)
- Амбулаторные визиты: первоначальный визит, ежемесячные визиты (как минимум во время лечения) и два визита в рамках последующего наблюдения, услуги непосредственного наблюдения за лечением, если они предоставляются.
- Услуги на уровне сообщества: посещение на дому, телефонные визиты, отслеживание пациентов, потерянных для последующего наблюдения
- Первоначальные визиты: рекомендации включают анамнез и осмотр, сбор мокроты для мазка, анализ культуры, GeneXpert и тестирование чувствительности к лекарствам (исходя из доступности в конкретной стране). Пациенты также должны пройти обследование на ВИЧ, гепатит и беременность, если это возможно и целесообразно.
- Лабораторные исследования и контроль, необходимые для данной схемы с интервалом не менее одного месяца (в скобках указаны минимальные требования): проверка остроты зрения, цветные пластины Исихара, ЭКГ, сбор мокроты для мазка и анализ культуры в зависимости от доступности в стране. Мониторинг крови (требования включают ежемесячное отслеживание гематологических показателей (гемоглобин, количество лейкоцитов, тромбоцитов), функции печени (АЛТ, АСТ), клиренса креатинина (креатинин) и глюкозы (пальцевое исследование)). Также требуется аудиометрия.
- Последующее наблюдение: Рекомендуется два визита последующего наблюдения: один через 6 месяцев и один через 12 месяцев после лечения. На этих визитах потребуются собрать анамнез, провести клинический осмотр и, как минимум, сдать мокроту на мазок и культуру.
- Закупка лекарств: Оплата GDF, транспортные расходы на лекарства, страхование лекарств, налоги, НДС, оформление допуска и т.д.
- Поддержка психического здоровья: (варьируется в зависимости от наличия в стране) важное значение на первоначальном визите, последующих визитах и после лечения, должна предоставляться врачами, медсестрами, консультантами или инструкторами по медицинскому просвещению. (Материалы для пациентов в рамках медицинского просвещения можно найти здесь: <https://msf.org.uk/tb-practecal>)
- Социальная поддержка: В зависимости от доступности в каждой стране следует рассмотреть следующие меры: продуктовые наборы, поддержка со стороны других пациентов, непрерывное медицинское просвещение, транспортные расходы на доставку пациентов в клиники.
- Системы активного управления и мониторинга безопасности лекарственных средств

Для получения дополнительной информации о стоимости противотуберкулезных препаратов см. <https://msfaccess.org/dr-tb-drugs-under-microscope-8th-edition>

9.3 Существует ли фиксированная комбинация доз этих препаратов?

TB Alliance и Viartis считают, что это проблема с линезолидом из-за адаптации дозировок. В будущем может появиться возможность использования бедаквилина и претоманида,

поскольку обновленные рекомендации ВОЗ предполагают, что при применении ВРaLM/ВРaL может использоваться суточная доза бедаквилина.

10. Клинический контекст

10.1 Что следует учитывать, прежде чем назначать эту схему?

Рекомендации ВОЗ были обновлены по состоянию на декабрь 2022 года, см. [здесь](#). Согласно обновленным рекомендациям 2022 года теперь рекомендуются использовать схему ВРaLM для лечения МЛУ-ТБ/РУ-ТБ и пред-ШЛУ-ТБ. Перед назначением примите во внимание следующее:

- Профиль лекарственной устойчивости
- Предшествующее лечение туберкулеза
- Профиль лекарственной устойчивости близких контактов
- Возраст пациента
- Локализация внелегочных поражений
- Если применимо, статус беременности и грудного вскармливания

10.2 Кто теперь может получить лечение по схеме ВРaLM?

- Пациенты от **14** лет и старше с
 - **МЛУ-ТБ/РУ-ТБ или пред-ШЛУ-ТБ ИЛИ**
 - с клинически диагностированным ТБ с наличием в анамнезе обширного контакта с больным МЛУ-ТБ/РУ-ТБ
- **Независимо** от ВИЧ-статуса

10.3 Каковы абсолютные противопоказания к применению ВРaLM?

- Известная **повышенная чувствительность** к любому из препаратов
- Известная **устойчивость** к препаратам (ШЛУ-ТБ)
- Предшествующий прием в течение более 1 месяца бедаквилина, линезолида, претоманида или деламанида, **если только** тестирование чувствительности к лекарствам не исключило устойчивость к ним
- **Интервал QTcF** более 500 мс на исходном уровне / значительный **кардиологический** анамнез
- **Внелегочный туберкулез** следующих локализаций: ЦНС, милиарный и остеоартикулярный
- **Беременные, кормящие грудью женщины** (требуется больше данных)
- Пациент, **принимаящий противопоказанные препараты**, которые нельзя изменить до начала лечения по схеме; подробный список и рекомендации см. в [рекомендациях ВОЗ](#)

10.4 Что следует знать об устойчивости к фторхинолонам?

Тестирование чувствительности к препаратам следует проводить всегда, чтобы понять устойчивость к фторхинолонам, однако ВPaLM можно начинать сразу же. Если устойчивость к фторхинолонам **подтверждена**, моксифлоксацин можно исключить из схемы лечения и продолжить ее далее. В этом случае лечение можно продлить на 9 месяцев, если это необходимо по клиническим показаниям.

Если устойчивость к фторхинолонам остается **неопределенной или возможной**, продолжайте лечение по схеме ВPaLM, поскольку преимущества перевешивают риски.

Если вероятность устойчивости к фторхинолонам высока на основании анамнеза и предыдущего лечения пациента, целесообразно отказаться от фторхинолонов в самом начале лечения

10.5 В каких случаях все же следует сделать выбор в пользу текущей исключительно пероральной 9-месячной схемы лечения?

В случае следующих пациентов:

- **Возраст:** 14 лет и младше
- **Беременны и кормят грудью:** и желают продолжать грудное вскармливание
- **Восприимчивость к фторхинолонам подтверждена**
- Не имеют **обширных легочных заболеваний**
- Не имеют **тяжелых внелегочных заболеваний**
- Подвергались воздействию бедаквилина, фторхинолона, этионамида или линезолида и клофазимина **менее 1 месяца**.
- Имеют анемию с показателем **гемоглобина < 8 г/дл** или показателем тромбоцитов **< 75 000/мм³**, которая не является легкообратимой или не поддается легкому мониторингу — следует рассмотреть применение щадящей схемы лечения линезолидом

10.6 Если используется схема ВPaL/ВPaLM, но необходимо отказаться от какого-либо препарата из-за НЯ, каковы будут последствия для пациента?

ВОЗ предоставила рекомендации по этому вопросу:

- Если необходимо прекратить прием бедаквилина/претоманида, необходимо прекратить прием всей схемы лечения; пациенту, скорее всего, потребуются индивидуальная схема лечения большей длительности.
- Если отказ от линезолида происходит в течение первых 9 недель, необходимо прекратить прием всей схемы лечения
- Если линезолид не принимается и до завершения схемы осталось менее 8 недель, схему можно считать завершенной
- Если отменяется моксифлоксацин, схему лечения можно продолжать без него

10.7 Каковы основные различия между последними [рекомендациями](#) ВОЗ и схемой лечения в TB PRACTECAL?

- Согласно оперативному руководству ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ рекомендуется принимать **600 мг линезолида** в течение 26 недель. В исследовании TB PRACTECAL использовали режим дозирования линезолида, который постепенно сокращали до 300 мг в сутки через 16 недель. ВОЗ утверждает, что снижение дозы линезолида до 300 мг в день допустимо, но клиницисты должны стремиться к обеспечению приема линезолида в дозе 600 мг на протяжении как минимум 9 недель.
- Общая продолжительность лечения, рекомендованная **ВОЗ, составляет 26 недель**, тогда как TB-PRACTECAL предписывает 24 недели лечения.
- ВОЗ рекомендует использовать любой из режимов дозирования бедаквилина
- ВОЗ рекомендует прекратить лечение, если в его ходе женщина забеременела; TB-PRACTECAL же позволяет продолжить исследование.

10.8 Можно ли принимать BPaLM во время беременности или при планировании беременности:

- Обсудите возможность беременности с пациентками детородного возраста и ознакомьтесь с местными нормативами. В настоящее время ВОЗ не рекомендует использовать BPaLM/BPaL во время беременности из-за отсутствия данных
- Всем женщинам детородного возраста, у которых диагностирован туберкулез, следует предложить соответствующее планирование семьи
- Наши данные, вероятно, позволяют сделать вывод об отсутствии дополнительного риска по сравнению с беременностью при использовании других схем второй линии, однако данных недостаточно.
- Ни в коем случае не следует планировать беременность во время лечения, поэтому необходимо рекомендовать участникам пользоваться контрацепцией. Тест на беременность следует делать в исходной точке (и предлагать по мере необходимости во время последующего наблюдения).
- Если пациентка забеременела во время лечения, рекомендуем тщательно проконсультировать ее о рисках и недостатке актуальных данных. Рекомендуется принять решение совместно, взвесив риски и преимущества перехода на альтернативную схему лечения.

10.9 Как следует вести пациентов, контактировавших с кем-либо с подтвержденной устойчивостью к бедаквилину/линезолиду/претоманиду?

Необходимо приложить все усилия для ускоренного проведения тестирования чувствительности к препаратам, чтобы пациент и контакт приняли как можно более информированное решение.

10.10 Что пока не известно о данной схеме лечения?

Есть области, в которых нам нужно больше данных, чтобы рекомендовать схему определенным группам, таким как: беременные, подростки и дети, люди, страдающие остеомиелитом или менингоэнцефалитом. При устойчивости к фторхинолонам рекомендуется использовать BPaL. Роль BPaLС остается неясной, и схема не рекомендуется ВОЗ на данном этапе, но операционные исследования продолжатся посредством MSF. Ожидается, что исследования по определению дозы для детей начнутся в конце 2022 года. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени или нарушениями сердечной деятельности.

10.11 Какие страны в настоящее время внедряют схемы BPaL/BPaLM? Если это происходит, то насколько эффективно?

В настоящее время ВБГ участвует во внедрении этой схемы лечения в рамках программных или оперативных исследований в 6 странах; в 2023 году количество таких стран должно возрасти.

В перечисленных странах внедрение проходит успешно, в настоящее время уже более 300 пациентов используют эту схему.

10.12 Каковы опасения по поводу возникновения устойчивости к бедаквилину при использовании этой схемы?

Возникающая устойчивость к бедаквилину вызывает беспокойство. Страны, применяющие эту схему лечения, должны знать об этом риске. Необходимо расширить доступ к тестированию чувствительности к бедаквилину и усилить соответствующие мероприятия по надзору, однако в данный момент это связано с определенными трудностями. ВОЗ рекомендует внедрять BPaLM/BPaL параллельно с расширением доступности тестирования чувствительности к препаратам во всех национальных программах по контролю туберкулеза.

Возникновение устойчивости к бедаквилину еще больше подчеркивает необходимость эффективной поддержки пациентов в процессе лечения посредством психосоциальной помощи и мероприятий по поддержке приверженности лечению.