

TB-PRACTECAL: вопросы и ответы

Для получения дополнительных сведений свяжитесь с нами по адресу tb-practecal@london.msf.org

Содержание

1. Дизайн и проведение исследования	4
1.1 Что такое TB-PRACTECAL?	4
1.2 Какие группы людей включали и исключали из участия в исследовании?	4
1.3 Какие лекарственные препараты использовали в исследовании PRACTECAL?	5
1.4 Какие стандартные схемы лечения получали пациенты в контрольных группах:	6
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 ВPaLM перейдет с этапа 1 на этап 2 (из фазы II в фазу III)?	7
1.8 Почему потребовалось так много времени, чтобы получить одобрение для перехода от этапа 1 к этапу 2?	8
1.9 Чем отличается исследование TB-PRACTECAL от исследований NIX и Ze-NIX?	8
1.10 Если участник прекращал лечение в группе стандартного лечения, какое лечение ему предлагали?	9
1.11 Каково определение термина «выздоровление» в настоящем исследовании?	9
1.12 Как определялось прекращение лечения в исследовании?	9
1.13 Что такое дополнительные исследования TB PRACTECAL?	10
2. Досрочное прекращение исследования	10
2.1 Какова предпосылка для досрочного прекращения исследования?	10
3. Популяция и обобщаемость	11
3.1 Что означают ITT/ mITT и PP?	11
3.2 Каково было общее количество набранных для участия в исследовании пациентов в разбивке по группам?	11
3.3 Каковы характеристики исходного уровня?	11
3.4 Глобальная популяция, страдающая туберкулезом, зачастую более разнообразна, чем популяция, обычно включаемая в клинические исследования ТБ. Имеются ли какие-либо данные по этим уязвимым группам?	12
4. Эффективность	13
4.1 Сколько человек из группы 1 (схема лечения ВPaLM) достигли первичной конечной точки для этапа 2 исследования через 72 недели после рандомизации?	13
4.2 Каков основной вывод исследования?	14

4.3	Хотели ли бы Вы поделиться какой-либо информацией об эффективности в подгруппе пациентов с устойчивостью к фторхинолонам?	14
4.4	Прекращение лечения послужило основным фактором, влияющим на разницу в неблагоприятных исходах между двумя группами. Есть ли у вас подробная информация об этом? 14	
4.5	Какую новую информацию о претоманиде удалось получить в исследовании TB-PRACTECAL?	15
4.6	Учитывая раннее окончание рандомизации, предоставит ли исследование TB PRACTECAL достаточно данных о рецидивах в группах?	16
5.	Безопасность	16
5.1	Существовали ли какие-либо различия в удлинении интервала QTcF между группой стандартного лечения и группой 1?	16
5.2	Какова причина зарегистрированных летальных исходов?.....	16
5.3	Будет ли проводиться основательный мониторинг катаракты в соответствии с условиями программы? Позволяют ли результаты исследования TB PRACTECAL предположить, что это не является необходимой мерой обеспечения безопасности?.....	17
5.4	Имеются ли данные о том, что претоманид оказывает токсическое действие на репродуктивную систему?.....	17
5.5	Насколько часто встречалась периферическая невропатия в исследуемых группах?.....	18
6.	Вовлечение сообществ	18
6.1	Опишите уровни вовлечения сообществ на протяжении всего исследования - от разработки до проведения.	18
7.	Вопросы статистики	19
7.1	Исследование TB PRACTECAL было задумано как исследование не меньшей эффективности, однако появились 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? 19	
7.2	Каковы предварительно определенные статистические критерии, необходимые для досрочного прекращения исследования, и когда проводился анализ?.....	19
8.	Доступ	19
8.1	Претоманид - новый препарат, который теперь рекомендуется для более широкого круга пациентов. Не могли бы вы рассказать, как устраняются барьеры для доступа?.....	19
8.2	Сколько, по вашим прогнозам, будет стоить «Претоманид»?	19
9.	Клинический контекст	20
9.1	В оперативной рекомендации от 3 мая 2022 года ВОЗ по-прежнему рекомендует 9-месячную схему перорального лечения. В каких случаях может быть полезнее использовать схему vPaLM?.....	20
9.2	В ходе исследования TB PRACTECAL возникали ли опасения по поводу того, что присутствие моксифлоксацина в схеме лечения противоречит ожидаемому одобрению 4HPMZ с точки зрения устойчивости?	20
9.3	Что пока не известно о данной схеме лечения?	20

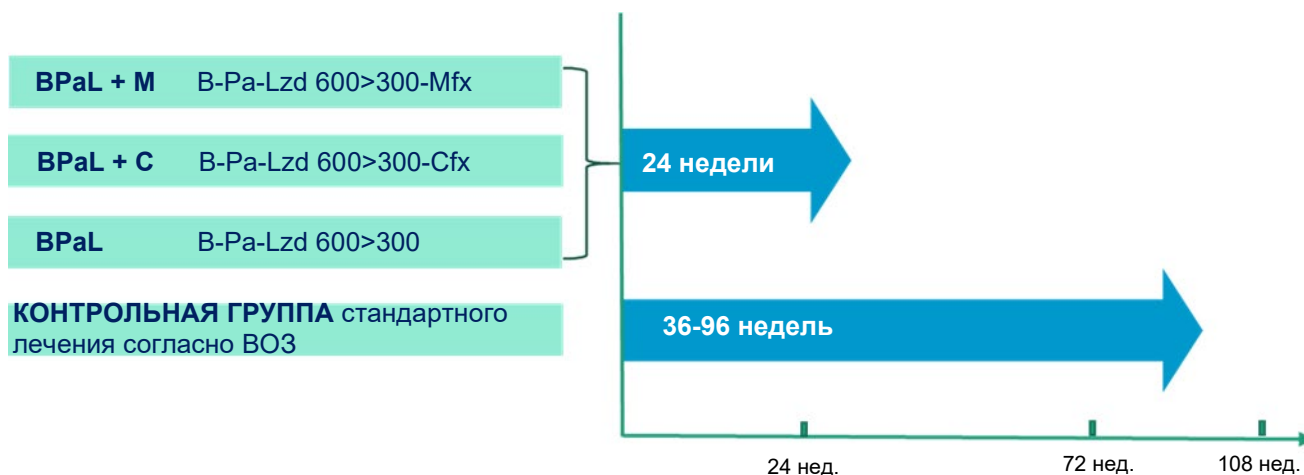
9.4	Какие выводы можно сделать из этого исследования?	21
9.5	Каковы основные различия между оперативной рекомендацией ВОЗ и схемой лечения в TB PRACTECAL?	21
9.6	К каким наиболее сложным/распространенным побочным эффектам должны быть готовы врачи, использующие эту схему лечения?	21

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 трех 24-недельных исключительно пероральных схем с использованием Бедаквилина, Претоманида и Линезолида для лечения пациентов с формой туберкулеза легких, устойчивой к рифампицину. Исследование состоит из двух этапов с плавным переходом между ними.

Пациенты были рандомизированы в 3 исследуемые группы и 1 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 (замаскированных (ослепленных) для групп лечения) Научно-консультативный комитет (НКК) рекомендовал выбрать группу 1 и группу 2 исследования TB-PRACTECAL для продолжения их 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 одну группу (Practecal группа 1) необходимо выбрать для продолжения участия на этапе 2. Этап 2 начался в ноябре 2020 г.



1.2 Какие группы людей 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, АЛТ/АСТ > 3 степени, а также пациентов, ранее принимавших бедаквилин, линезолид, деламанид или претоманид на протяжении более 1-го месяца. Из исследования также исключали пациентов с туберкулезным менингоэнцефалитом, абсцессами мозга, остеомиелитом и артритом.
- Всего в исследование было включено 552 пациента. По результатам данного первичного анализа был включен 301 пациент.

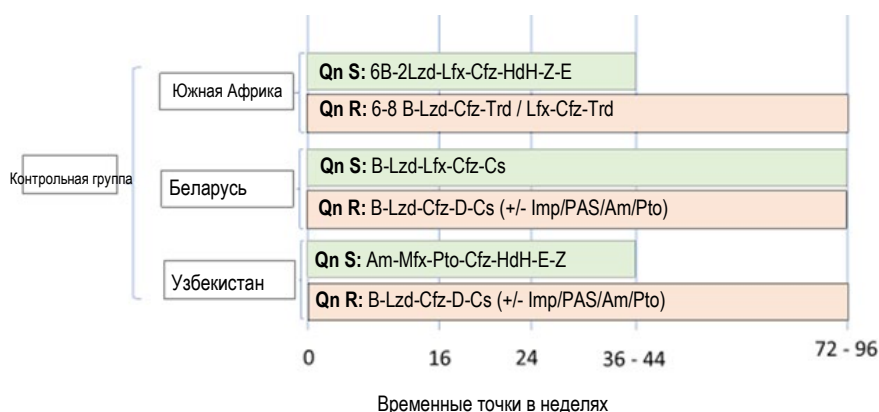
1.3 Какие лекарственные препараты использовали в исследовании PRACTECAL?

- **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 форм туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в сочетании с бедаквилином и линезолидом. Претоманид назначали в суточной дозе 200 мг. Ожидаемые побочные реакции включали в себя гепатотоксичность, 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 устойчивой к рифампицину формы туберкулеза. 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 AUC 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 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.

1.4 Какие стандартные схемы лечения получали пациенты в контрольных группах:



Протокол позволял обновлять стандартную схему лечения с учетом обновленных рекомендаций ВОЗ на протяжении всего исследования. Это означает, что продолжительность схем лечения варьировала от 36-ти до 96-ти недель. С самого начала исследования во всех исследовательских центрах были доступны короткие схемы лечения инъекционными формами. Бедаквилин и Линезолид были доступны для всех исследовательских центров с самого начала исследования. Дизайн не меньшей эффективности означает, что если более новый препарат не уступает по качеству оптимально доступному препарату, он все равно должен отвечать требованиям не меньшей эффективности. Планируется проведение анализа чувствительности.

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 3 степени тяжести и выше, а также с хотя бы одним серьезным нежелательным явлением в течение 8-ми 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 BPaLM 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 НКМД (Независимый комитет по мониторингу данных), который подтвердил, что все три исследуемые группы соответствуют предварительно определенным критериям и могут быть использованы на этапе 2. Замаскированные (ослепленные) данные были предоставлены Научно-консультативному комитету, который рекомендовал группу 1 (BPaLM) и группу 2 (BPaLC). Приняв во внимание данную рекомендацию и сложности с набором участников, а также 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 бедаквилину, для участия в этапе 2, который начался в ноябре 2020 года, была выбрана группа 1.

1.8 Почему потребовалось так много времени, чтобы получить одобрение для перехода от этапа 1 к этапу 2?

Набор участников завершился в июле 2019 года, однако, участникам еще предстояло пройти 8-недельный курс лечения, а исследователям — обработать культуры MGIT (на что требуется до 6-ти 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.

1.9 Чем отличается исследование TB-PRACTECAL от исследований NIX и Ze-NIX?

В целом: в трех перечисленных клинических исследованиях были изучены восемь схем лечения на основе ВРАЛ 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 Ze-NIX и PRACTECAL ограничивается не только разными исследуемыми выборками, 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 и ШЛУ формами туберкулеза, которые не реагируют 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. В исследовании применялись следующие схемы 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-ти недель
- d. Результаты:
 - 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 от приема линезолида в форме периферической нейропатии возникли у 81% пациентов, а миелосупрессия — у 48%.

2. Исследование Ze-NIX:

- a. Ze-Nix — это многоцентровое, частично слепое клиническое исследование фазы 3, проводившееся вслед за исследованием Nix, оценивавшее возможность

сохранения эффективности схемы лечения BPaL 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. В исследовании применялись следующие схемы лечения: Все пациенты получали претоманид 200 мг в сутки + бедаквилин 200 мг в сутки в течение 8-ми недель, затем 100 мг в сутки в течение 18-ти недель, после чего 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 исследования пока не опубликованы

1.10 Если участник прекращал лечение в группе стандартного лечения, какое лечение ему предлагали?

Согласно протоколу, пациентам, участвующим в исследовании, предлагали терапию спасения в соответствии с местными рекомендациями по борьбе с туберкулезом и при поддержке медицинского наблюдателя. Исследование обеспечивало доступ к любым лекарственным препаратам, необходимым для составления наиболее оптимальной индивидуальной схемы лечения. Пациентам также предлагали выбор: продолжать наблюдаться в рамках исследования или в рамках обычной противотуберкулезной программы. Если пациенты давали согласие, то они проходили последующее наблюдение в течение 108-ми недель после рандомизации.

1.11 Каково определение термина «выздоровление» в настоящем исследовании?

Во время исследования через регулярные промежутки времени у участников брали образцы мокроты. После получения двух последовательных отрицательных результатов посевов мокроты пациенты классифицируются как «конверсия присутствует», если у них больше нет признаков туберкулеза. Если по прошествии 72-х недель посев мокроты пациента остается отрицательным и у него не наблюдается признаков туберкулеза, он считается «выздоровевшим». По результатам исследования TB-PRACTECAL, 89% пациентов, прошедших лечение и последующее наблюдение, не имели признаков туберкулеза и считались выздоровевшими по истечении 72-х недель. 72 недели - это стандартный срок, на который ориентируются в исследованиях курсов лечения туберкулеза.

1.12 Как определялось прекращение лечения в исследовании?

Согласно протоколу, пациенты должны были прекратить лечение по любой из следующих причин:

- Удлинение интервала QT степени 3 и выше и другие нарушения сердечного ритма
- Потеря слуха степени 3 и выше
- Пациенты, которые, по мнению исследователя, не соблюдали режим лечения, о чем свидетельствовал пропуск более 2-х недель лечения подряд или применение других критериев, определенных исследовательским центром.
- Отзыв согласия пациентом
- Постоянное прекращение приема или добавление хотя бы одного лекарственного препарата в исследуемой группе или двух препаратов в группе стандартного лечения. Уменьшение дозы или короткий перерыв в приеме (менее 2-х недель) не считаются существенными отклонениями.
- По усмотрению исследователя пациент может прекратить лечение в случае появления любого нежелательного явления, отклонения лабораторных показателей от нормы или сопутствующего заболевания, которое, по мнению исследователя, представляет существенный клинический риск для пациента при продолжении использования исследуемых схем лечения.

1.13 Что такое дополнительные исследования TB PRACTECAL?

- Дополнительное исследование PRACTECAL PKPD - основной целью исследования фармакокинетики и фармакодинамики является измерение концентраций бедаквилаина, линезолида, претоманида, моксифлоксацина или клофазимина в плазме крови в подгруппе пациентов в исследовании TB-PRACTECAL.
- Дополнительное исследование PRACTECAL PRO - анализ развития симптомов по результатам лечения, сообщаемым пациентами, включая нежелательные явления, способность к деятельности и другие показатели качества жизни.
- 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 будут собираться на исходном уровне и через определенные промежутки времени.

2. Досрочное прекращение исследования

2.1 Какова предпосылка для досрочного прекращения исследования?

В соответствии с уставом НКМД данные о безопасности предоставляли ежеквартально, а данные об эффективности - два раза в год. Устав НКМД предусматривает, что НКМД должен рассмотреть возможность рекомендации прекращения исследования, если анализ соответствует заранее определенным правилам прекращения исследования (см. 7.2). НКМД запросил проведение промежуточного анализа в ноябре 2020 года, включая данные группы 1 и контрольной группы с начала исследования. Предварительно определенная статистически значимая разница в анализе первичного результата между рандомизированными группами была достигнута на этапе 2 в пользу исследовательской группы 1 (BPaLM) по сравнению с контрольной группой. В феврале 2021 года НКМД рекомендовал прекратить дальнейшую рандомизацию в исследование. В соответствии с решением Комитета по наблюдению за исследованием и по рекомендации НКК, 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.

На момент составления данного документа продолжается фаза последующего наблюдения. Последний визит последнего пациента ожидается в августе 2022 года, когда последний рандомизированный пациент достигнет срока в 72 недели после рандомизации. В этот момент все оставшиеся пациенты будут цензурированы, база данных будет закрыта, а Спонсор подготовит отчет об окончании исследования.

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 Каково было общее количество набранных для участия в исследовании пациентов в разбивке по группам?

	Контрольная группа			Practecal группа 1			Practecal группа 2			Practecal группа 3		
	ITT-популяция	mITT-популяция	PP-популяция	ITT-популяция	mITT-популяция	PP-популяция	ITT-популяция	mITT-популяция	PP-популяция	ITT-популяция	mITT-популяция	PP-популяция
Всего рандомизировано	150	141	42	151	138	98	126	116	93	122	111	92

3.3 Каковы характеристики исходного уровня?

Характеристики исходного уровня пациентов в популяции по принципу назначенного лечения

	Контрольная группа	Practecal группа 1	Practecal группа 2	Practecal группа 3
Общее количество	150	151	126	122
Возраст (года), в среднем (диапазон)	37 (от 18 до 71)	35 (от 17 до 71)	32 (от 15 до 67)	36 (от 15 до 72)
Женский пол, кол-во (%)	55 (36,7)	66 (43,7)	42 (33,3)	58 (47,5)
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²), в среднем (межквартильный размах, МКР)	19,9 (от 17,5 до 22,8) Отсутствует = 1	19,8 (от 17,7 до 22,7) Отсутствует = 0	19,5 (от 17,7 до 22,2) Отсутствует = 0	20,2 (от 18,1 до 22,4) Отсутствует = 0
ВИЧ положительный результат, кол-во (%)	40 (26,7)	38 (25,2)	33 (26,2)	41 (33,6)
Число CD4 клеток (клеток/мкл), в среднем (МКР)	260 (от 132 до 460) Отсутствует = 2	330 (от 209 до 547) Отсутствует = 2	297 (от 114 до 481) Отсутствует = 1	326 (от 153 до 550) Отсутствует = 2
Положительный результат мазка, кол-во (%)	97 (64,7)	91 (60,3)	84 (66,7)	77 (63,1)
Наличие каверны, кол-во (%)	94 (62,7)	80 (53,0)	79 (62,7)	73 (59,8)
Устойчивость к фторхинолонам, кол-во (%)	32 (24,8) Отсутствует = 21	32 (23,9) Отсутствует = 17	22 (18,6) Отсутствует = 8	25 (24,3) Отсутствует = 19
Интервал QTcF (мс), среднее значение (CO)	401 (19)	398 (19)	395 (19) Отсутствует = 0	398 (19) Отсутствует = 0
АЛТ (МЕ/л), в среднем (МКР)	20 (от 15 до 28) Отсутствует = 1	19 (от 14 до 28) Отсутствует = 1	17 (от 14 до 26) Отсутствует = 1	20 (от 14 до 29) Отсутствует = 0

3.4 Глобальная популяция, страдающая туберкулезом, зачастую более разнообразна, чем популяция, обычно включаемая в клинические исследования ТБ. Имеются ли какие-либо данные по этим уязвимым группам?

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 (PLHIV): 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-ти лет, но в нем имеется пробел, который мог бы быть устранен в результате возможного операционного исследования.
- Забеременевшие участницы или участники, у которых забеременели партнерши, могли продолжать участие в исследовании по усмотрению исследователей и при условии получения одобрения местного этического комитета. Все случаи беременности доводились до сведения отдела фармаконадзора и по возможности отслеживались для выяснения исходов беременности, а также неонатальных и младенческих исходов. Эти результаты будут в ближайшее время опубликованы на научном портале MSF («Врачи без границ»).
- Пациенты прошли скрининг на гепатит В и С и были оставлены для участия в исследовании.
- Внелегочный туберкулез не входил к критерии исключения, за исключением исследовательских центров, где не было известно о проникновении микобактерий в организм - см. вопрос выше об участниках, которые были включены и исключены.

4. Эффективность

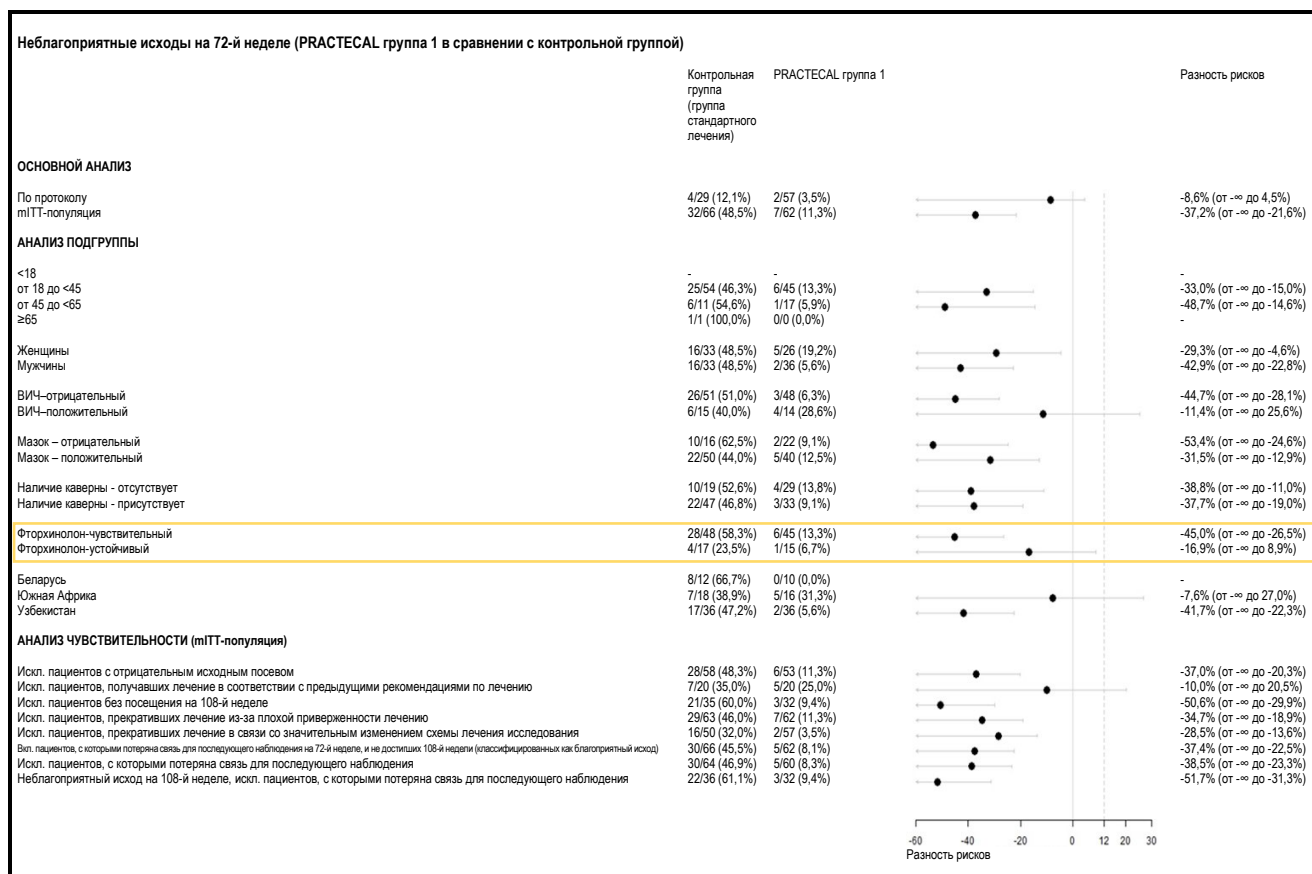
4.1 Сколько человек из группы 1 (схема лечения ВPaLM) достигли первичной конечной точки для этапа 2 исследования через 72 недели после рандомизации?

На момент окончания набора участников 145 человек (73 - контрольная группа, 72 - Practecal группа 1), 128 (66 - контрольная группа, 62 - Practecal группа 1) и 90 (33 - контрольная группа, 57 - Practecal группа 1) находились в популяции по принципу назначенного лечения, популяции по модифицированному принципу назначенного лечения и популяции по протоколу, соответственно, и имели возможность 72-недельного наблюдения. К 72-м неделям наблюдения 48,5% (32/66) и 11,3% (7/62) пациентов в популяции по модифицированному принципу назначенного лечения удовлетворяли критериям комбинированного неблагоприятного исхода в контрольной группе и Practecal группе 1, соответственно.

4.2 Каков основной вывод исследования?

В этом исследовании фазы II/III по первичному комбинированному результату Practecal группа 1 не уступала и превосходила контрольную группу в популяции по модифицированному принципу назначенного лечения, при этом благоприятный исход наблюдался у 88,7% пациентов по сравнению с 51,5% в контрольной группе.

4.3 Хотели ли бы Вы поделиться какой-либо информацией об эффективности в подгруппе пациентов с устойчивостью к фторхинолонам?



4.5 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 контрольной и исследуемой группами была менее выраженной. Это говорит о том, что лечение в контрольной группе было сравнительно эффективным, когда хорошо переносилось участниками.

Первичный анализ эффективности в популяции по модифицированному принципу назначенного лечения и в популяции по протоколу в течение 72-х недель.

	Популяция по модифицированному принципу назначенного лечения		Популяция по протоколу	
	Контрольная группа (n = 66)	Practecal группа 1 (n = 62)	Контрольная группа (n = 33)	Practecal группа 1 (n = 57)
Отсутствие неблагоприятного исхода	34 (51,5)	55 (88,7)	29 (87,9)	55 (96,5)
Неблагоприятный исход	32 (48,5)	7 (11,3)	4 (12,1)	2 (3,5)
Летальный исход	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)
Досрочное прекращение лечения	28 (42,4)	5 (8,1)	-	-
Проблемы приверженности лечению	3	0	-	-
Нежелательное явление	17	5	-	-
Несоответствие критериям включения/исключения (обнаруженное после 1 ^{ой} дозы)	0	0	-	-
Отзыв согласия во время лечения	6	0	-	-
Другое*	2	0	-	-
Неэффективность лечения	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Потеря связи для последующего наблюдения на 72-й неделе	2 (3,0)	2 (3,2)	2 (6,1)	2 (3,5)
Рецидив	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Разность рисков (односторонний ДИ 98,3%)	-	-37,2% (от - до -21,6%)	-	-8,6% (от - до 4,5%)
Р-значение не меньшей эффективности**	-	p<0,001	-	p<0,001
Р-значение превосходства	-	p<0,001	-	p=0,13

4.6 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 обладает приемлемой гепатотоксичностью. В настоящее время доступны многочисленные исследования, предоставляющие подробные данные о безопасности претоманида, включая ранее

упомянутые исследования Ze-NIX (<https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>) и NIX (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901814>)

- Эффективность: TB-PRACTECAL описывает эффективность не только претоманида, и отсутствуют плацебо-контролируемые исследования, но оно показало бактерицидное действие в предыдущих исследованиях фазы II (<https://aac.asm.org/content/56/6/3027.short>)

4.7 Учитывая раннее окончание рандомизации, предоставит ли исследование TB PRACTECAL достаточно данных о рецидивах в группах?

Около 390 пациентов, по 97 пациентов в каждой группе, имели возможность достичь 48-й недели, т.е. срока в 6 месяцев после завершения исследуемой схемы лечения. Именно в этот период происходит большинство рецидивов, что свидетельствует о получении полезного и сопоставимого результата, который измеряется в последних исследованиях по туберкулезу. Такое время воздействия должно поддерживать нулевую гипотезу.

5. Безопасность

5.1 Существовали ли какие-либо различия в удлинении интервала QTcF между группой стандартного лечения и группой 1?

Серьезные НЯ или НЯ ≥ 3 степени, произошедшие на 72-й неделе, в популяции по принципу назначенного лечения, по терминам предпочтительного употребления

	Контрольная группа (n=73)		Practecal группа 1 (n=72)		Practecal группа 2 (n=72)		Practecal группа 3 (n=69)	
	НЯ	пациенты	НЯ	пациенты	НЯ	пациенты	НЯ	пациенты
Удлинение интервала QT**	12	10	1	1	3	3	0	0
Соответствующее количество и %	11	91,7 %	0	0 %	2	66,67 %	-	-

** Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (9 в контрольной группе и 2 в Practecal группе 2); синкопальное состояние (3 в контрольной группе, 1 в Practecal группе 1 и 1 в Practecal группе 2).

5.2 Какова причина зарегистрированных летальных исходов?

Исследовательский центр	Причина смерти	Время	Связана ли с лечением?	Связана ли с туберкулезом?	TB-PRACTECAL группа

UZ-01	Энтероколит	После досрочного прекращения	Нет	Нет	Контрольная группа
UZ-01	Припадок	Во последующего наблюдения	Нет	Нет	PRACTECAL группа 3
UZ-01**	Самоубийство	Во время лечения	Да	Нет	Контрольная группа
SA-03	Острый панкреатит	После досрочного прекращения	Да	Нет	Контрольная группа
BY-02	Внезапная смерть	Во время лечения	Да	Нет	Контрольная группа
UZ-04**	Пневмония Covid-19	Во время лечения	Нет	Нет	Контрольная группа
UZ-01	Пневмония	После досрочного прекращения	Нет	Нет	PRACTECAL группа 2
BY-02	Внезапная необратимая остановка сердца	Во время лечения	Да	Нет	Контрольная группа
SA-03**	ХОБЛ	Во последующего наблюдения	Нет	Нет	PRACTECAL группа 2
SA-03	Колотое ранение	Во последующего наблюдения	Нет	Нет	Контрольная группа

*Все набранные до 18 марта 2021 года участники, которые получили лекарственные препараты.

**Летальные исходы, которые были включены в первичный комбинированный результат на 72-й неделе, включая дополнительные анализы.

5.3 Будет ли проводиться основательный мониторинг катаракты в соответствии с условиями программы? Позволяют ли результаты исследования TB PRACTECAL предположить, что это не является необходимой мерой обеспечения безопасности?

Опасения по поводу катаракты были подкреплены доклиническими данными. В результате, исследование PRACTECAL, как и другие исследования претоманида, осуществляло мониторинг катаракты у участников. Совокупность данных, имеющихся на сегодняшний день, не позволяет выявить неожиданное образование катаракты, и мы не рекомендуем проводить плановый мониторинг.

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

В настоящее время проводится исследование влияния претоманида на качество мужской спермы. Набор участников исследования продолжается (май 2022 г.) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179500>

5.5 Насколько часто встречалась периферическая невропатия в исследуемых группах?

	Контрольная группа (n=150)		Practecal группа 1 (n=151)		Practecal группа 2 (n=126)		Practecal группа 3 (n=122)	
	НЯ	пациенты	НЯ	пациенты	НЯ	пациенты	НЯ	пациенты
Периферическая невропатия	14	14	3	3	4	4	4	4

6. Вовлечение сообществ

6.1 Опишите уровни вовлечения сообществ на протяжении всего исследования - от разработки до проведения.

Исследование TB-Practecal разрабатывалось с учетом интересов пациентов и на основе внимательного изучения мнений пациентов по всему миру, где работает MSF, например: <https://blogs.msf.org/blogs/topics/tb-me>

Вовлечение сообществ в исследование можно разделить на следующие группы:

- Вовлечение пациентов включало в себя:
 - a. Консультации с сообществом по первоначальным целям проекта
 - i. «Принципы разработки будущего лечения МЛУ-ТБ»
 1. Включены в разработку протокола
 2. начальная разработка материалов для пациентов и форм информированного согласия
 - b. Непосредственные группы пациентов с туберкулезом в исследовательских центрах в Узбекистане
 - i. Скрининг
 - ii. Информированное согласие
 - iii. Посещения больницы
 - iv. Консультационная помощь
 - c. Косвенное участие через Консультативный совет сообщества в Южной Африке - группу представителей пациентов
- Вовлечение пациентов в связи с Covid
 - Тестирование VOT (лечение под видеонаблюдением) / обратная связь
 - Доставка лекарственных препаратов, сбор образцов на дому / вопросы конфиденциальности

7. Вопросы статистики

7.1 Исследование TB PRACTECAL было задумано как исследование не меньшей эффективности, однако появились 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?

План статистического анализа будет доступен вместе с оригиналом. 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.

7.2 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. Второй анализ планировалось провести после включения 90 пациентов в этап 2, но эта точка так и не была достигнута. Устав НКМД предусматривал, что НКМД 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. НКМД запросил проведение промежуточного анализа в ноябре 2020 года, включая данные группы 1 и контрольной группы с начала исследования. Насколько мы понимаем, НКМД провел дополнительный анализ данных, как только стало известно, что правила прекращения исследования соблюдены.

8. Доступ

8.1 Претоманид - новый препарат, который теперь рекомендуется для более широкого круга пациентов. Не могли бы вы рассказать, как устраняются барьеры для доступа?

В настоящее время TB Alliance заключил контракты на поставку претоманида с 4 производителями (Viatris, Macleods, Lupin и Hongqi). Альянс заверил нас, что поставка претоманида не будет ограничивать удовлетворение спроса. Этот вопрос будет постоянно отслеживаться MSF в ближайшие месяцы.

8.2 Сколько, по вашим прогнозам, будет стоить «Претоманид»?

Новейший каталог лекарственных препаратов STOP TB GDF: https://www.stoptb.org/sites/default/files/gdfmedicinescatalog_1.pdf и веб-сайт: <https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>

Май 2022 г.: Цена претоманида составляла 52 доллара США за упаковку из 26 таблеток = 2 доллара США за таблетку. Стоимость 6-месячной схемы лечения для одного пациента, состоящей только из претоманида, составит 336 долларов США .

9. Клинический контекст

9.1 В оперативной рекомендации от 3 мая 2022 года ВОЗ по-прежнему рекомендует 9-месячную схему перорального лечения. В каких случаях может быть полезнее использовать схему ВРaLM?

- Схему ВРaLM использовали в исследовании TB PRACTECAL для пациентов независимо от устойчивости к фторхинолонам, и она является более безопасным и эффективным вариантом лечения для пациентов с устойчивостью к рифампицину (выявленной с помощью GeneXpert или аналогичных экспресс-диагностических тестов). Это означает, что пациентам не нужно ждать анализа на устойчивость к фторхинолонам или беспокоиться о том, что их лечение может оказаться неэффективным, если результаты анализа на устойчивость к фторхинолонам окажутся положительными.
- Эффективность ВРaLM неизвестна в случае установленной устойчивости к фторхинолонам, поскольку лишь четверть пациентов в исследовании PRACTECAL были фторхинолон-устойчивыми. Для этой группы пациентов рекомендуется схема ВРaL. Хорошая новость состоит в том, что в исследовании TB-PRACTECAL схема ВРaLM имела сходные показатели серьезных и тяжелых побочных эффектов в сравнении со схемой ВРaL, поэтому риск для отдельного пациента в случае начала приема ВРaLM и последующего обнаружения устойчивости к фторхинолонам не велик.
- Девятимесячная схема лечения не подходит для пациентов с распространенным заболеванием легких, однако, схема ВРaLM продемонстрировала свою эффективность независимо от результата мазка или статуса каверны.
- Текущая исключительно пероральная 9-месячная схема лечения имеет высокую лекарственную нагрузку по сравнению с ВРaLM.

9.2 В ходе исследования TB PRACTECAL возникали ли опасения по поводу того, что присутствие моксифлоксацина в схеме лечения противоречит ожидаемому одобрению 4НРМЗ с точки зрения устойчивости?

Мы ожидаем, по крайней мере в краткосрочной перспективе, что эта схема будет применяться в ограниченном числе случаев, когда либо есть уверенность в минимальной устойчивости населения к фторхинолонам, либо регионы способны проводить экспресс-диагностику устойчивости к фторхинолонам.

9.3 Что пока не известно о данной схеме лечения?

Необходимо получить больше данных по некоторым группам, например, беременные, подростки и дети, люди, страдающие остеомиелитом или менингоэнцефалитом. При

устойчивости к фторхинолонам рекомендуется использовать схему ВPaL. Роль ВPaLC 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.

9.4 Какие выводы можно сделать из этого исследования?

Представленные клинические исследования четко продемонстрировали, что лучшие схемы лечения устойчивости к рифампицину, МЛУ и пре-ШЛУ туберкулеза на сегодняшний день имеют следующие характеристики:

- основаны на применении бедаквилина, претоманида и линезолида
- исключительно пероральные формы
- максимальная продолжительность курса лечения — 6 месяцев
- максимальное количество таблеток в день — 5
- прием препаратов один раз в сутки
- показатель эффективности сопоставим с лечением чувствительного к лекарственной терапии туберкулеза (ЛУ ТБ) — 8-9 из каждых 10 пациентов

Исследования также позволили сделать следующее заключение относительно использования схем лечения на основе В-Pa-Lzd:

- Претоманид в целом безопасен, новых сигналов по безопасности не было обнаружено

9.5 Каковы основные различия между оперативной рекомендацией ВОЗ и схемой лечения в TB PRACTECAL?

- В оперативной рекомендации ВОЗ подчеркивается необходимость использования дозировки Ze-NIX 600 мг линезолида в течение 26-ти недель. В исследовании TB PRACTECAL использовали режим дозирования линезолида, который постепенно сокращали до 300 мг в сутки через 16 недель. В случаях токсичности может быть рекомендовано снижение дозы.

9.6 К каким наиболее сложным/распространенным побочным эффектам должны быть готовы врачи, использующие эту схему лечения?

- **Периферическая невропатия** - ПН, связанная с приемом линезолида, была одним из наиболее сложных нежелательных явлений, с которым было трудно справиться по причине ее хронического течения, тяжести и проблем доступа к адекватным анальгетикам в некоторых исследовательских центрах.
- **Нарушения функции печени** - Учитывая разнородную популяцию участников исследования, исследователи должны были хорошо понимать различные причины изменения активности печеночных ферментов. Участники исследования зачастую принимали сопутствующие медикаменты, включая антиретровирусные препараты, а также имели расстройства, связанные с употреблением алкоголя.

- **Миелосупрессия** - Часто встречается у пациентов, принимающих линезолид. Несмотря на то, что у многих пациентов наблюдалась анемия на исходном уровне, которая могла быть связана с туберкулезом, важно знать, когда следует рассматривать токсичность линезолида и что с этим делать. Для устранения проблем с токсичностью в исследовании TB-Practecal использовали уменьшение дозы Линезолида.
- **Удлинение интервала QTcF** - учитывая, что схема лечения включает в себя несколько лекарственных препаратов, влияющих на удлинение интервала QTcF, врачам рекомендуется знать, как диагностировать, контролировать и находить другие причины удлинения интервала QTcF. Это явление было распространенным в исследовании как в группе стандартного лечения, так и в исследуемой группе.