



# Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

1-2 марта 2018 г., БИШКЕК, КЫРГЫЗСТАН

Опыт и результаты клинического  
исследования endTB

Лоренцо Гульяметти

Главный соисследователь  
MSF endTB



# Содержание

- Обзор
- Модели лечения
- Ход исследования
- Сложности



**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

# Expand New Drugs for TB

Расширение доступа к новым ПТП

---



Партнер по финансированию:



Три партнера по консорциуму:



Продолжительность проекта: 4 года  
Бюджет проекта: 60.4 млн долл. США

3

**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

## Принципы составления будущих режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

Grania Brigden,<sup>a</sup> Bern-Thomas Nyang'wa,<sup>b</sup> Philipp du Cros,<sup>b</sup> Francis Varaine,<sup>c</sup> Jennifer Hughes,<sup>d</sup> Michael Rich,<sup>e</sup> C Robert Horsburgh Jr,<sup>f</sup> Carole D Mitnick,<sup>g</sup> Eric Nuermberger,<sup>h</sup> Helen McIlleron,<sup>i</sup> Patrick PJ Phillips<sup>j</sup> & Manica Balasegaram<sup>a</sup>

- По меньшей мере, один новый класс лекарственных препаратов
- Не менее 3 и не более 5 эффективных препаратов
- Эффективность в отношении штаммов с МЛУ и ШЛУ
- Краткосрочность
- Пероральный прием
- Простая схема приема
- Хороший профиль побочных эффектов, ограниченный мониторинг
- Минимальное взаимодействие с антиретровирусными препаратами





# Краткое описание исследования endTV

---

- Рандомизированное контролируемое исследование не меньшей эффективности, фазы III, с байесовской адаптивной рандомизацией
  - Выявление ВСЕХ режимов лечения с не меньшей эффективностью
- Пять экспериментальных режимов лечения продолжительностью 39 недель в сравнении со стандартом лечения в контрольной группе
- Легочный туберкулез с устойчивостью к рифампицину и чувствительностью к фторхинолонам
- Размер выборки: 750 рандомизированных пациентов



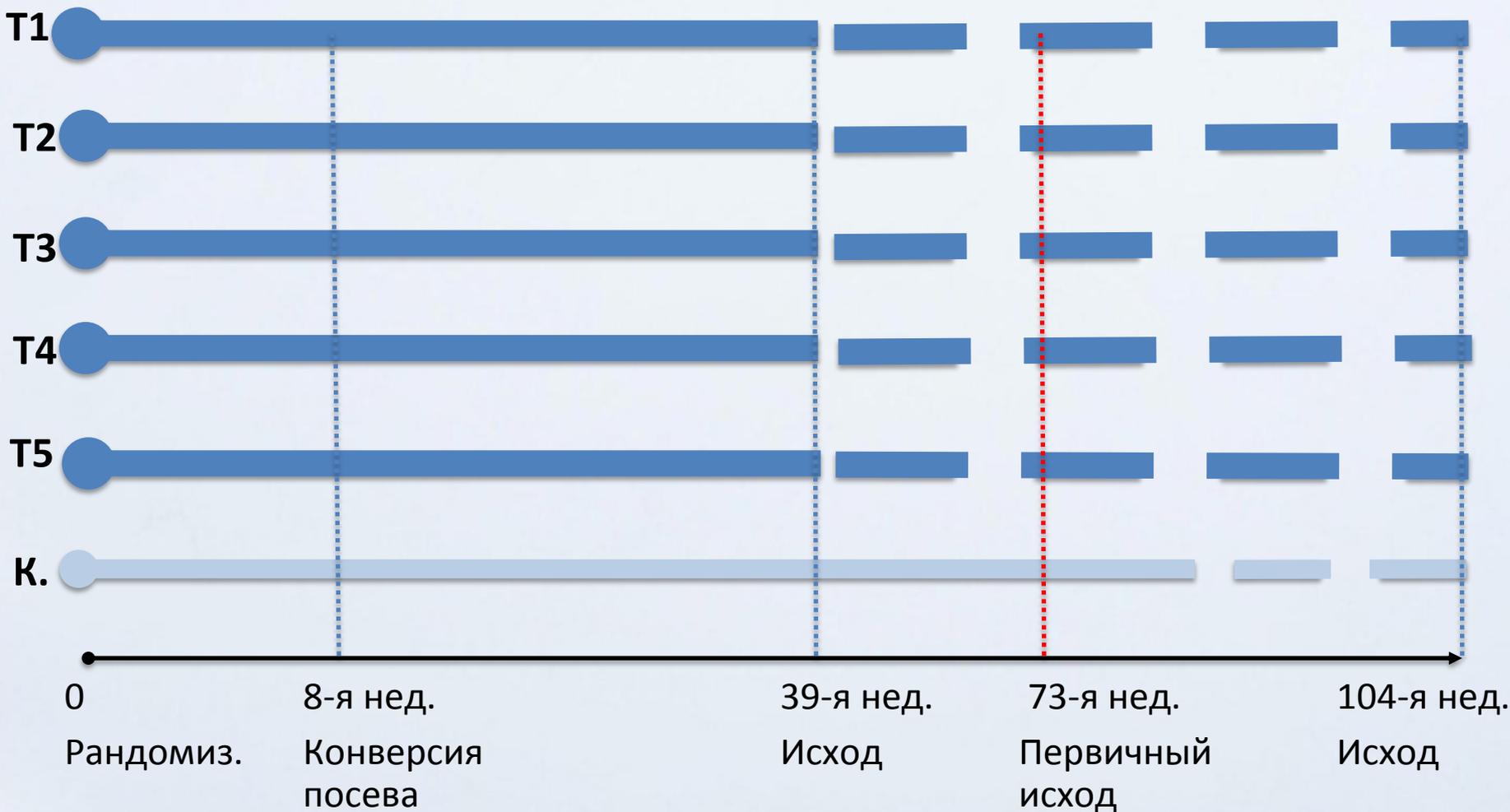
# Цели исследования endTV

---

- ❑ Первичная цель: исходы лечения (5) экспериментальных режимов на **73-й неделе** в сравнении с контрольным режимом
- ❑ Второстепенная цель по эффективности: сравнение с контрольным режимом
  - ранняя положительная динамика (8-я неделя)
  - исходы на 39-й неделе
  - исходы на 104-й неделе, включая рецидивы
- ❑ Второстепенная цель по безопасности: сравнение с контрольным режимом
  - на 73-й и 104-й неделях



# Конечные точки исследования endTV



**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières



# Популяция исследования: Включение

---

- Легочный туберкулез с устойчивостью к рифампицину и чувствительностью к фторхинолонам, подтвержденными валидированным молекулярным экспресс-тестом;
- Возраст  $\geq 18$  лет ( $\geq 15$  лет там, где это приемлемо);
- Отрицательный тест на беременность и желание (♀ и ♂) использовать соответствующую контрацепцию;
- Информированное согласие;
- Намерение оставаться на связи в течение исследования.



# Популяция исследования: Исключение

- Аллергия или гиперчувствительность к одному из исследуемых препаратов
- Беременность, грудное вскармливание
- Пациент неспособен соблюдать требования исследования или подвергается риску при их соблюдении
- Прием либо подтвержденная или вероятная устойчивость к бедаквилину, деламаниду, линезолиду или клоfazимину за последние 5 лет
- Прием ПТП 2-го ряда в течение, по крайней мере, 15 дней во время текущего эпизода МЛУ/РУ ТБ (v3.0)
- Отклонения от нормы гематологических, биохимических показателей или электролитного баланса
- Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений
- Участие в другом исследовании
- Прием неразрешенных препаратов



# Экспериментальные 9-месячные режимы лечения

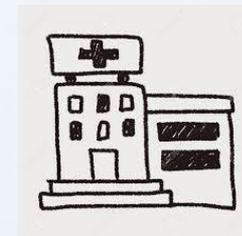
#	Bdq	Dlm	Cfz	Lzd	FQ	Z
1	Bdq			Lzd	Mfx	Z
2	Bdq		Cfz	Lzd	Lfx	Z
3	Bdq	Dlm		Lzd	Lfx	Z
4		Dlm	Cfz	Lzd	Lfx	Z
5		Dlm	Cfz		Mfx	Z
6	Контрольный стандарт лечения может включать Dlm или Bdq в соответствии с Руководством ВОЗ.					

Bdq=бедаквилин, Dlm=деламанид, Cfz=клофазимин, Lzd=линезолид, FQ=фторхинолон (Mfx=моксифлоксацин, Lfx=левофлоксацин), Z=пиразинамид

# Исследовательские центры



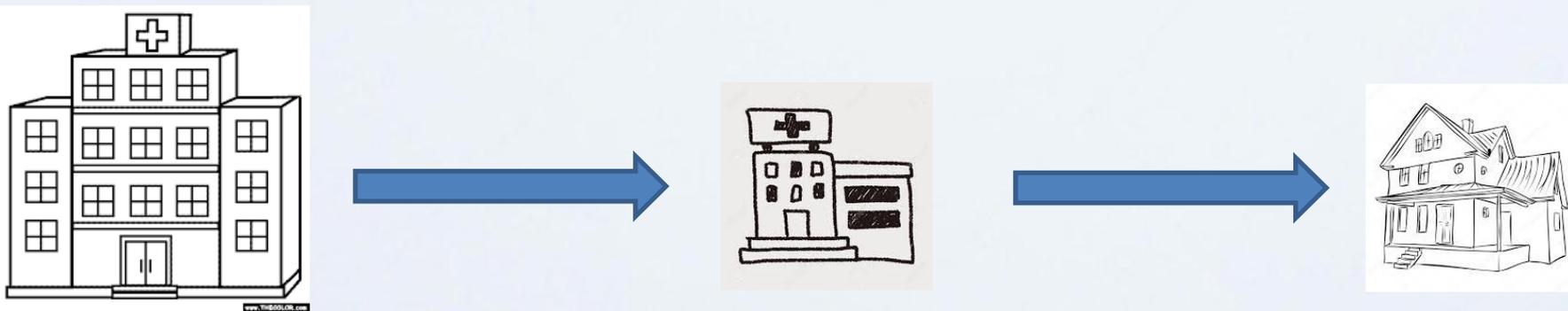
# Модели лечения (1)



- Набор пациентов: централизованно в туберкулезной больнице
- Последующее наблюдение: ТБ больница/ТБ клиника
- Курируемое лечение под непосредственным наблюдением (DOT): туберкулезная больница/ТБ клиника



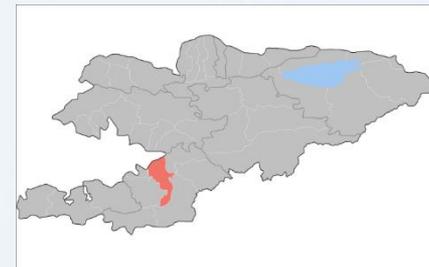
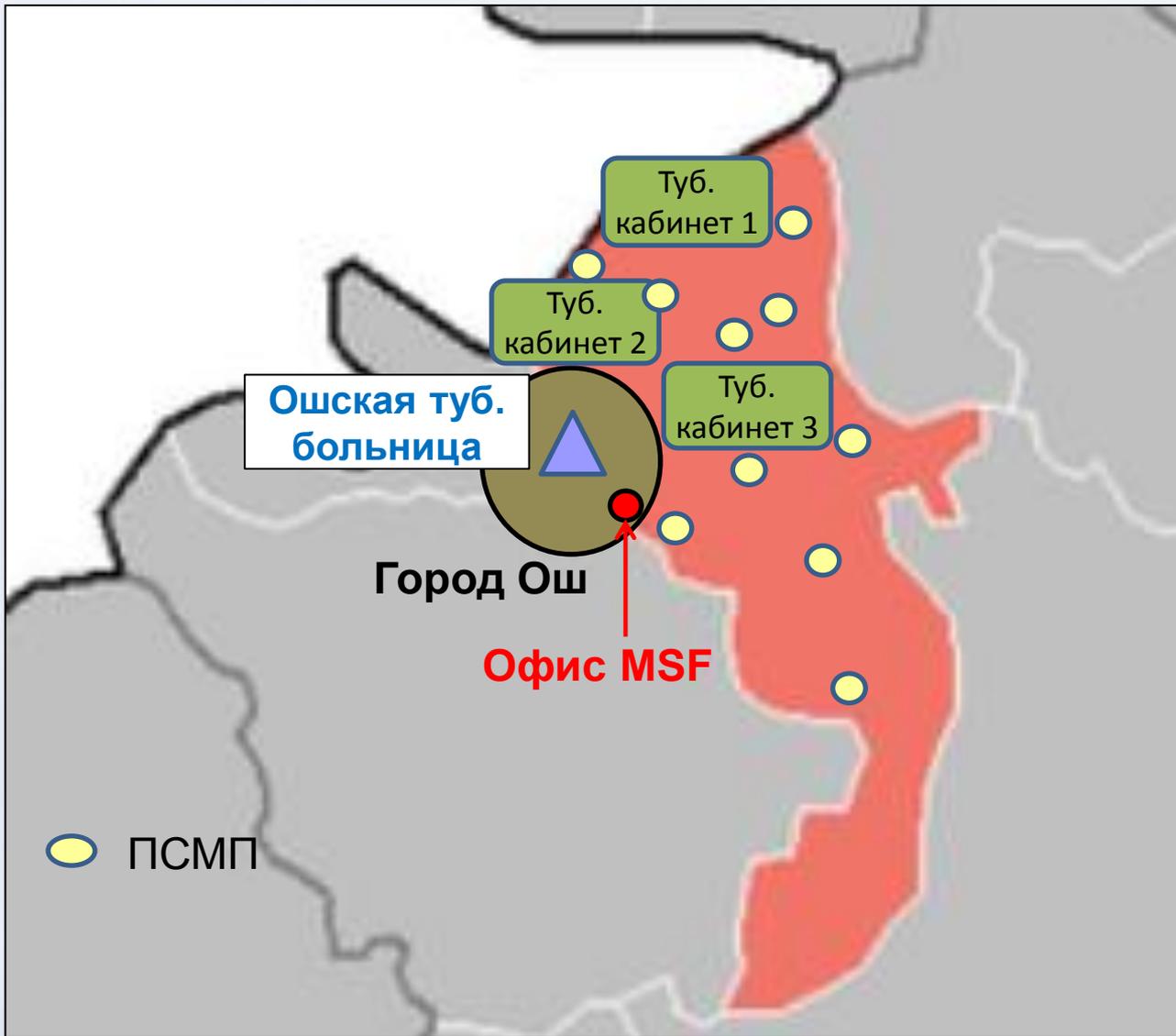
# Модели лечения (2)



- Набор пациентов: туберкулезная больница/ТБ клиника
- Последующее наблюдение: туберкулезная больница/ ТБ клиника или районные лечебные учреждения
- DOT с привлечением помощника по лечению: на дому



# Исследование endTV в Кыргызстане (1)



Район  
исследования:  
Кара-Сууйский  
район  
+ город Ош

Скрининг и  
наблюдение:  
Ошский областной  
центр борьбы с  
туберкулезом

# Исследование endTV в Кыргызстане (2)

## Текущий подготовительный этап

- Получение одобрения Комитета по биоэтике МЗ КР (июнь 2017 г.)
- Подготовка Ошского центра борьбы с туберкулезом к получению лицензии на исследование:
  - Медицинская аккредитация (август 2017 г.)
  - Создан местный институциональный этический совет, проведено обучение персонала НКП
  - Отремонтирована палата МЛУ ТБ и ПИТ
  - Разработаны СОПы для клинической базы
  - Оценка для аккредитации ООБТ на право проведения клинических исследований (февраль 2018 г.) – ожидается решение Совета по аккредитации



**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières



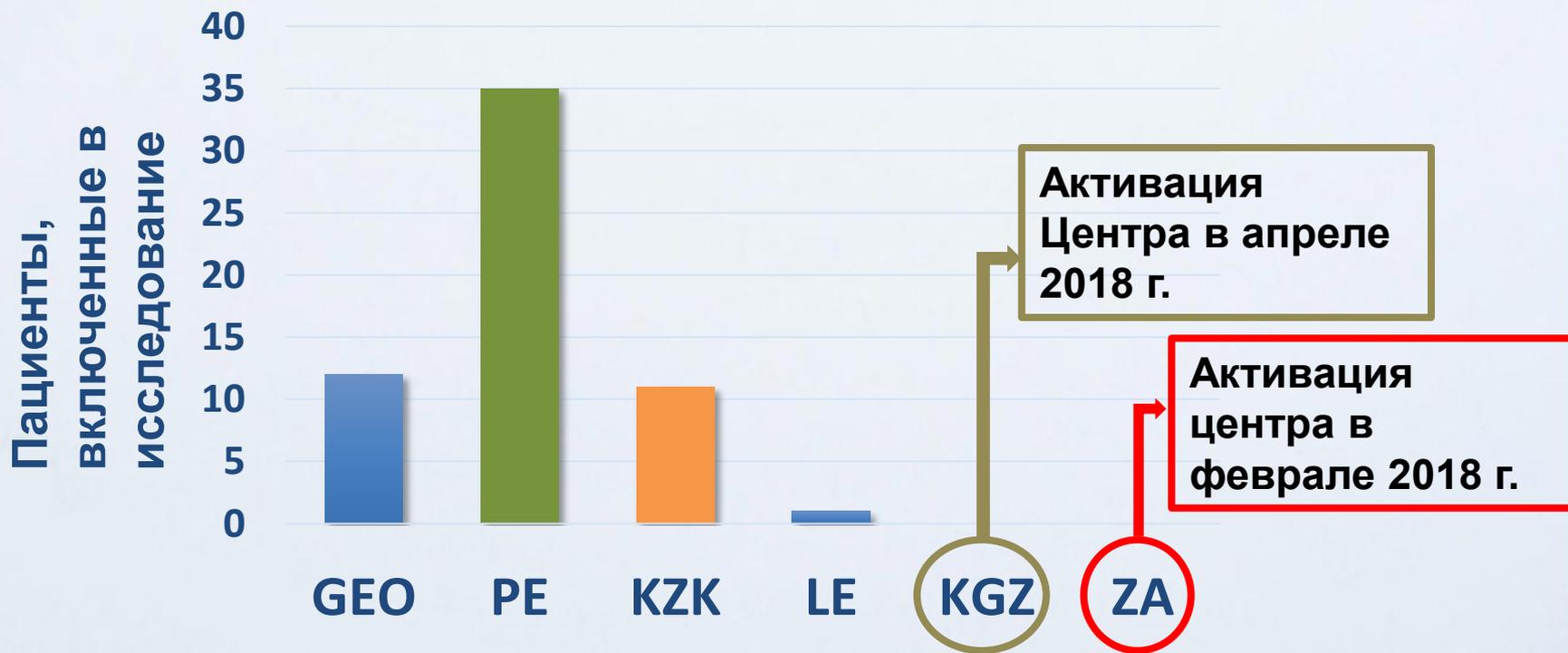
# Исследование endTV в Кыргызстане (3)

## Следующие шаги

- Получение аккредитации ООЦБТ на право проведения клинических исследований
- Получение одобрения регулирующего органа - ДЛОиМТ
- Тренинги по КИ (1-я часть завершена в декабре 2017 г.)
- Запуск сайта и начало набора пациентов



# Ход исследования endTV на глобальном уровне

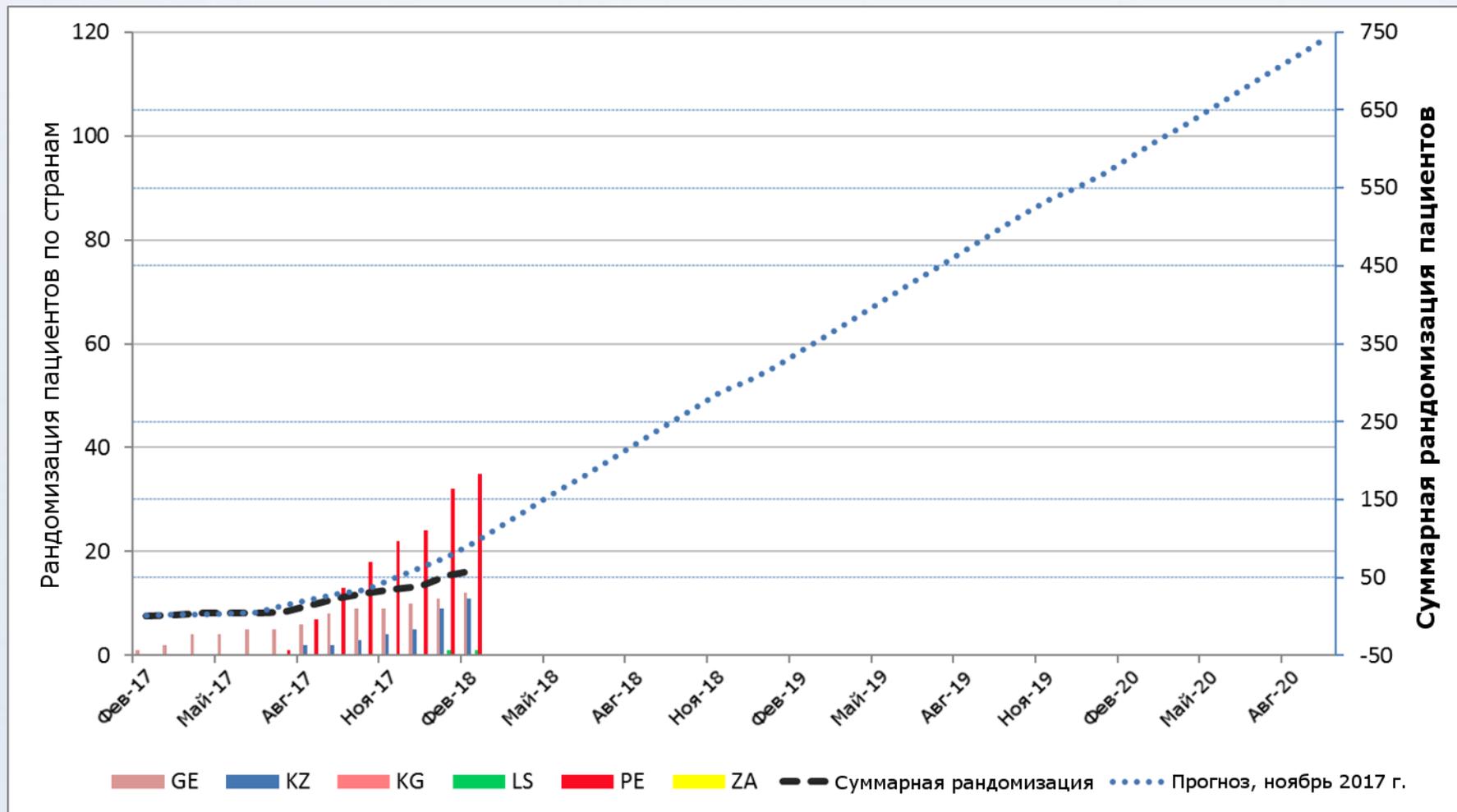


Данные на 13 февраля 2018 г.

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

# Ход исследования endTV (2)



Данные на 13 февраля 2018 г.

**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
 Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
 и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières



# График исследования endTV

	2015				2016				2017				2018				2019				2020				2021			
Этап работы	Q1	Q2	Q3	Q4																								
Составление протокола исследования				X																								
Одобрение центрального ЭСО					X	X																						
Одобрение местного ЭСО					X	X	X	X																				
Набор пациентов								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Завершение последующего наблюдения																												X



**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**  
7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

# Сложности

---

- Изменения в эпидемиологии МЛУ ТБ
- Регуляторные барьеры
- Отказ отдельных пациентов от участия
- Децентрализация DOT
- Изменения в стандарте лечения
- Вариабельность в реализации между центрами

# Суб-исследования

---

- RandrTV (Фармакометрия для продвижения новых режимов лечения ЛУ ТБ)
- Фармакокинетика и Фармакодинамика Bdq, Dlm, Cfz, Lzd, Mfx, Lfx и Z
  - Время до положительного посева, МИК, факторы эффективности, ФК и токсичность, лекарственные взаимодействия (АРВ-препараты)
- Финансирование: Wellcome Trust
- Главный Исследователь: Хелен Макиллеро Кейптаунский Университет, Кейптаун





# Исследование endTB-Q

- Легочный туберкулез с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам
- Рандомизированное контролируемое открытое исследование не меньшей эффективности, фазы III
- Несколько экспериментальных групп (24–39 нед.) в сравнении с контрольной группой
- Около 500 рандомизированных пациентов
- Первичная и финальная конечные точки: исходы лечения на 73-й неделе

Экспериментальные группы и контрольная группа					Длит-ть
Э.	Bdq	Dlm	Cfz	Lzd	24–39 нед.
К.	Контрольный стандарт лечения в соответствии с Руководством ВОЗ				20–24 мес.

**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières



# От имени центральных исследователей исследования endTV

---

**Главный исследователь: Карол Митник**



## **Со-исследователи:**

Майкл Рич



Алекс Тельнов



Мэрилин Боннэ



Бауке де Йонг



Элизабет Боден



Франсис Варэн



Габриэла Ферлаццо



## **Комитет по составлению протокола:**

Патрик Филлипс



Лоренцо Триппа



Хелен Макиллерон



Питер Циметбаум





# ... и главных исследователей исследовательских центров

---

## **Грузия:**

Д-р Нана Кирия

## **Казахстан:**

Д-р Эльмира Берикова  
Д-р Айдархан Карабаев

## **Кыргызстан:**

Д-р Уланбек Токтосунов

## **Перу:**

Д-р Леонид Лекка  
Д-р Данте Элмо Варгас Васкес  
Д-р Эпифанио Санчес Гаравито

## **Лесото:**

Д-р Лоуренс Ойевуси

## **Южная Африка:**

Д-р Шон Вассерман



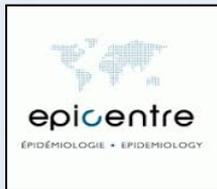
# Выражаем признательность:



- Всемирному общественному консультативному совету по туберкулезу
- Научному консультативному комитету MSF по клиническим исследованиям МЛУ ТБ
- Отделению по обеспечению равенства в вопросах всемирного здравоохранения Больницы Брайэм энд Уименс
- Министерств здравоохранения Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Лесото, Перу и Южной Африки



HARVARD  
MEDICAL SCHOOL





## Спасибо... вопросы?



**Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход**

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —  
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières