



## ***Новые методы лечения и подходы к проблеме туберкулеза***

Симпозиум по туберкулезу – Восточная Европа и Центральная Азия  
Министерство здравоохранения РА и организация «Врачи без границ»

# **Испытания новых методов комбинированного лечения ТБ: END TB и PRACTECAL**

Д-р Филипп дю Кро (Philipp du Cros)

Руководитель Manson Unit и советник по ТБ

MSF - Соединенное Королевство



# Обзор

- Зачем нужны клинические испытания?
- Какие клинические испытания планируются
- Инициатива клинических испытаний MSF
  - END-TB
  - PRACTECAL



***Новые методы лечения и подходы к проблеме туберкулеза***

Симпозиум по туберкулезу – Восточная Европа и Центральная Азия  
Министерство здравоохранения РА и организация «Врачи без границ»

Если у нас есть новые лекарства,  
зачем нам нужны клинические  
испытания?



***Новые методы лечения и подходы к проблеме туберкулеза***

Симпозиум по туберкулезу – Восточная Европа и Центральная Азия  
Министерство здравоохранения РА и организация «Врачи без границ»

# Новые лекарства ≠ Новые схемы

- Все еще применяется лечение несколькими препаратами
- Обычно все еще применяют инъекции или внутривенное введение
- Большая длительность
- Нет уверенности в оптимальной комбинации

# Новые схемы лечения МЛУ-ТБ

## Принципы разработки новых схем 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 P J Phillips<sup>j</sup> & Manica Balasegaram<sup>a</sup>

- Не менее одного нового класса
- Не менее 3 и не более 5 эффективных препаратов
- Эффективны против штаммов МЛУ и ШЛУ
- 6 — 9 месяцев
- Пероральные
- Простой режим дозирования
- Хороший профиль побочных эффектов, ограниченный мониторинг
- Минимальное взаимодействие с противовирусными препаратами

# Указания по надлежащей клинической практике (НКП)

- Международный стандарт этики и научного качества для планирования, проведения, регистрации и отчетности в клинических испытаниях с участием человека в качестве испытуемого
- Определяет обязанности этических комитетов, спонсоров и исследователей.



**Новые методы лечения и подходы к проблеме туберкулеза**

Симпозиум по туберкулезу – Восточная Европа и Центральная Азия  
Министерство здравоохранения РА и организация «Врачи без границ»

# Указания по надлежащей клинической практике (НКП)

- Этические принципы: Хельсинкская декларация
- Благоприятное соотношение пользы и риска (рисков)
- Права испытуемого
- Достаточное обоснование
- Научно-обоснованный протокол
- Надзор со стороны независимого этического комитета
- Медицинская помощь квалифицированного исследователя
- Квалифицированные сотрудники
- Информированное согласие
- Ведение документации
- Конфиденциальность испытуемых
- Выполнение требований НПП при изготовлении исследуемого препарата
- Обеспечение и мониторинг качества

# Перспективы клинических испытаний

Название испытания (источник финансирования)	Длительность исследуемой схемы	Исследуемые группы	
Испытание фазы 3 C213 (деламанид) (Otsuka)	24 мес.	6 мес DIm + OBR	Завершено последующее наблюдение для определения первичной конечной точки
Исследование безопасности деламанида у детей	24 мес.	6 мес. DIm + OBR (6-17 лет)	Набор пациентов
Испытание STREAM I (MRC)	9 мес.	Сравнение стандартной схемы ВОЗ с 9-месячной измененной бангладешской схемой	Набрано 85 %
Испытание STREAM II	6 — 9 мес.	Сравнение кратких схем с бедаквилином со схемами ВОЗ и Бангладеш	Ожидается набор пациентов с 1-го кв. 2015 г.



# Перспективы клинических испытаний

Название испытания (источник финансирования)	Длительность исследуемой схемы	Исследуемые группы	
PRACTECAL	6 мес.	3 схемы с Bdq+Prt+Lzd	Завершено составление протокола Ожидаемое начало в 3-м кв. 2015 г.
END-TB	9 мес.	Новые схемы без инъекций, 4 — 5 препаратов с Bdq и (или) Dlm	Почти завершено составление протокола
Бедаквалин/PA-824/PZA (GATB NC-005)	8-недельное исследование с количественной оценкой серии посевов мокроты после бедаквалина плюс PA-824 плюс PZA	Исследование В/РА/З при лекарственно-чувствительном ТБ; в одну из подгрупп набраны пациенты с МЛУ-ТБ, которым к В-РА-З добавлен моксифлоксацин	Начало набора пациентов ожидается в 4-м кв. 2014 г.
NIХ-TB	6 — 9 мес.	Prt, Lzd, Bdq	Спасительная схема при ШЛУ-ТБ
PA-824/moxi/PZA (GATB NC-006)	4 или 6 мес.	Prt/M/Z при ЛЧ-ТБ; 1 подгруппа с МЛУ-ТБ (чувств. к FQ и Z)	Начало набора пациентов ожидается в 4-м кв. 2014 г.

# Перспективы клинических испытаний

Название испытания (источник финансирования)	Длительность исследуемой схемы	Исследуемые группы	
Бедаквилин/РА-824/PZA (GATB NC-005)	8-недельное исследование	Исследование Bdq/Prt/Z при ЛЧ-ТБ; 1 группе с МЛУ-ТБ добавлен Mfx	Начало набора пациентов ожидается в 4-м кв. 2014 г.
Лекарственные взаимодействия бедаквилина и деламаида (ACTG A5343)	Исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики	Бедаквилин и деламаид Лекарственные взаимодействия и комбинированное влияние на сегмент QT	Начало набора пациентов ожидается в 1-м кв. 2015 г.
Испытание NExT	6 — 9 мес.	Схема без инъекционных препаратов, содержащая бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, этионамид/INH в высоких дозах и PZA	Открытое исследование RCT Ожидается утверждение Медицинским контрольным советом. планируется набор пациентов в 5 центрах Южной Африки.

# Инициатива организации «Врачи без границ» по проведению клинических испытаний МЛУ-ТБ

- 2 клинических испытания МЛУ-ТБ
  - END-TB
  - PRACTECAL
- Новые короткие схемы без применения инъекционных препаратов
- Использование новых препаратов и препаратов по новым показаниям

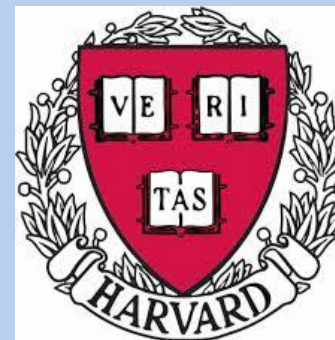


# Инициатива клинических испытаний ТБ

- PRACTECAL

Университетский колледж, Лондон  
Национальный институт туберкулеза  
республики Узбекистан

- END- TB

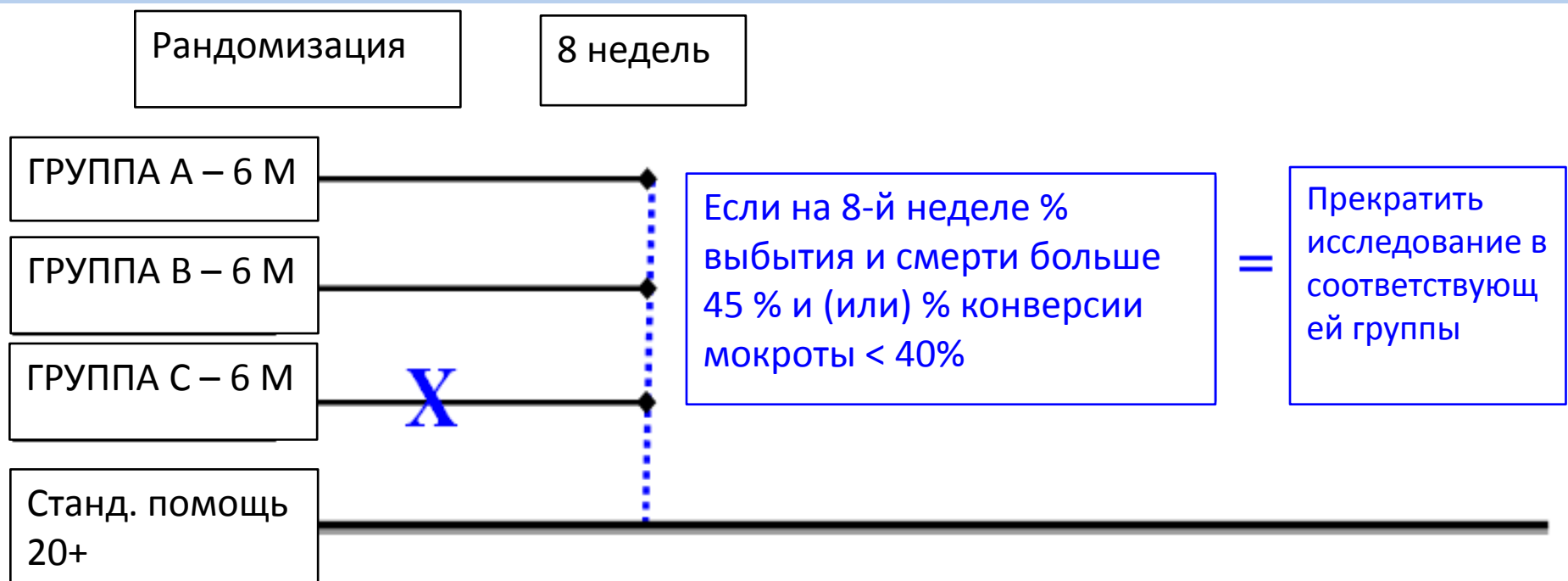


# Основные сведения об испытании PRACTESCAL

- Взрослые с легочным МЛУ и ШЛУ-ТБ
- Открытое, в 4 параллельных группах, рандомизированное и контролируемое
- Многоцентровое испытание фазы II-III
- Адаптивный двухэтапный дизайн с плавным переходом

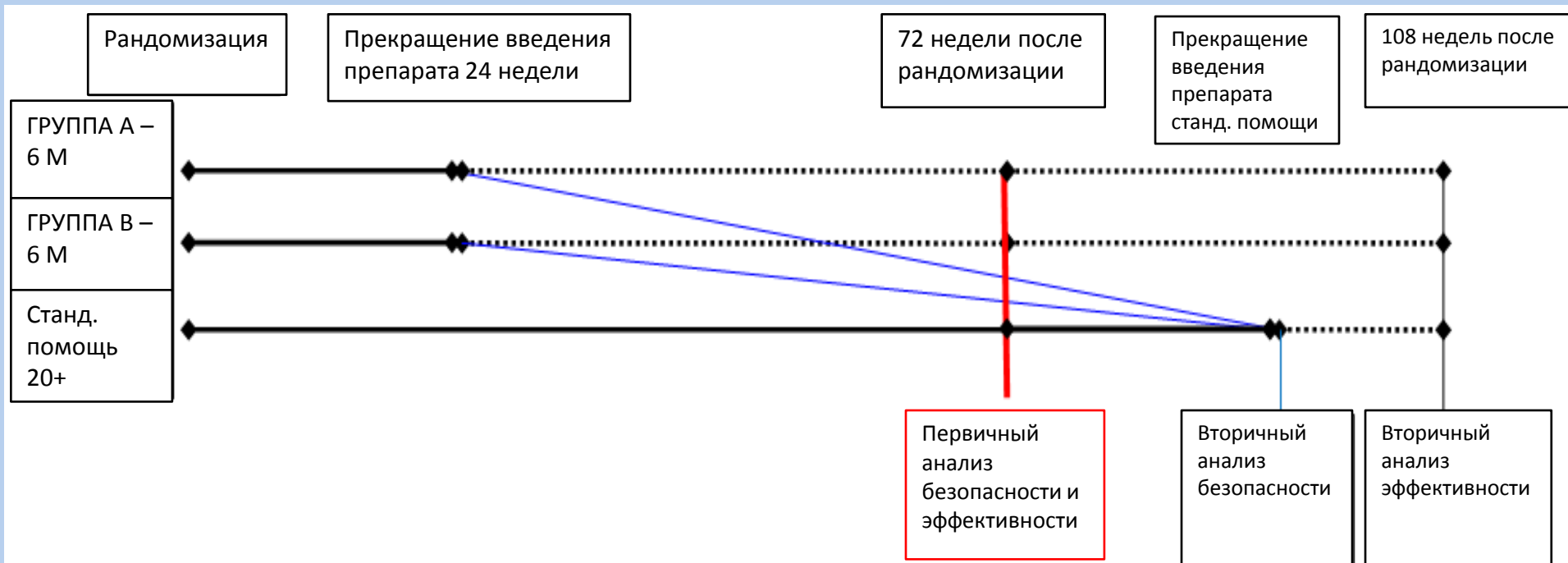
# Основные сведения об испытании PRACTESCAL

- Взрослые с легочным МЛУ и ШЛУ-ТБ
- Открытое, в 4 параллельных группах, рандомизированное и контролируемое
- Многоцентровое испытание фазы II-III
- Адаптивный двухэтапный дизайн с плавным переходом



# Основные сведения об испытании PRACTESCAL

- Взрослые с легочным МЛУ и ШЛУ-ТБ
- Открытое, в 4 параллельных группах, рандомизированное и контролируемое
- Многоцентровое испытание фазы II-III
- Адаптивный двухэтапный дизайн с плавным переходом



# Группы пациентов в испытании PRACTESAL

- **Группы активного лечения:**
  1. Бедаквилин + РА-824 + линезолид + моксифлоксацин
  2. Бедаквилин + РА-824 + линезолид + клофазимин
  3. Бедаквилин + РА-824 + линезолид
- **Контрольная группа:** Стандарт помощи, принятый в месте проведения исследования, соответствующий с рекомендациями ВОЗ по лечению МЛУ и ШЛУ-ТБ



# Краткие сведения об испытании endTB: ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Прагматическое, открытое, многоцентровое исследование фазы III в 2 частях
  - Часть 1: испытание разных 36-недельных схем с 1 новым препаратом (Bdq или Dlm) у пациентов с МЛУ-ТБ, чувствительным к FQ
  - Часть 2: испытание разных схем комбинации 2 новых препаратов (Bdq и Dlm) у пациентов с МЛУ-ТБ, в том числе резистентных к FQ
- Часть 1 будет выполнена во время ожидания результатов исследования лекарственных взаимодействий
- В этом исследовании рандомизация будет зависеть от исхода: плохие исходы в какой-либо схеме будут приводить к уменьшению рандомизации на эту схему, что ускорит проведение испытания.

# endTB: исследуемые 9-месячные схемы (часть 1)

#	Bdq	Dlm	Cfz	Lzd	FQ	Z
1	Bdq			Lzd	Mfx	Z
2	Bdq		Cfz	Lzd	Lfx	Z
3		Dlm		Lzd	Mfx	Z
4		Dlm	Cfz	Lzd	Lfx	Z
5		Dlm	Cfz		Lfx	Z

Bdq=бедаквилин, Dlm=деламанид, Cfz=клофазимин,  
Lzd=линезолид, FQ=фторхинолон, Z=пиразинамид

# Ожидаемые результаты инициативы MSF по клиническим исследованиям ТБ (END-TB и PRACTESCAL)

- Короткие, безопасные и эффективные схемы, которые можно использовать для лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ
- Влияние добавления Mfx или Cfz к основе B+Pa+Lzd на безопасность и эффективность
- Безопасность комбинаций новых препаратов (Bdq, Dlm, Prt) по воздействию на сердце
- Переносимость новых схем
- Фармакокинетические данные о новых препаратах, вводимых в комбинированных схемах

# Заключение

- Важно, что мы не только располагаем новыми препаратами, но и проводим исследования для получения информации о наилучших комбинациях и возможного сокращения сроков
- Начинаются или скоро начнутся несколько новых испытаний комбинаций препаратов для лечения МЛУ-ТБ
- MSF и партнеры начали выполнение инициативы клинических испытаний МЛУ-ТБ – 2 испытания