

# 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

## Краткие результаты и выводы испытания STREAM и испытания деламанида фазы III:

Рекомендации ВОЗ и следующие шаги

Эрнесто Харамильо

Отдел ВОЗ по вопросам лабораторий,  
диагностических средств и лекарственной  
устойчивости Глобальной программы  
ВОЗ по борьбе с туберкулезом,  
Женева



# Предварительные результаты испытания STREAM 1, представленные на конференции UNION в Мексике в октябре 2017 г.

|                                       | Эксперимент.<br>группа |             | Контрольная<br>группа |                     |
|---------------------------------------|------------------------|-------------|-----------------------|---------------------|
|                                       | N                      | %           | N                     | %                   |
| Всего пациентов прошло оценку         | 210                    | 100,0       | 108                   | 100                 |
| Благоприятный исход                   | 164                    | <b>78,1</b> | 87                    | <b>80,6</b>         |
| Неблагоприятный исход                 | 46                     | 21,9        | 21                    | 19,4                |
| Разница величин эффекта (общая)       |                        |             |                       | <b>2,5%</b>         |
| 95% доверительный интервал            |                        |             |                       | <b>-6,9%, 11,8%</b> |
| Разница величин эффекта (стандартиз.) |                        |             |                       | <b>2,1%</b>         |
| 95% доверительный интервал            |                        |             |                       | <b>-6,9%, 11,2%</b> |

# Независимый комитет по оценке смертности

|  | •HIV-отрицательные   |   | •HIV-положительные   |                         |
|--|--|---|--|-------------------------|
| Время от рандомизации                    | Экспериментальная группа   | Контрольная группа  | Экспериментальная группа   | Контрольная группа      |
| <16 нед.                                 | 2 Туберкулез<br>1 Панкреатит                                     | 0   | 1 ВИЧ<br>1 Суицид<br>1 Сепсис  | 1 ВИЧ                   |
| 16-<40 нед.                              | 1 ВИЧ<br>1 Гипогликемические судороги/алкогольная болезнь печени | 1 Лечение туберкулеза<br>1 Почечная недостаточность                 | 2 Туберкулез<br>2 Лечение туберкулеза<br>1 ВИЧ<br>1 Диабетический кетоацидоз<br>1 Лекарственная почечная недостаточность<br>1 Внезапная смерть | 1 ВИЧ                   |
| 40-<76 нед.                              | 1 Церебральный инфаркт   | 1 Лекарственная печеночная недостаточность (растительные препараты) | 1 ВИЧ<br>1 Рак шейки матки<br>1 Диабетический кетоацидоз   | 1 ВИЧ                   |
| 76-<140 нед.                             | 1 Туберкулез   | 2 Туберкулез  | 2 Туберкулез<br>2 ВИЧ  | 1 Огнестрельное ранение |
| <b>Итого смертей</b>                     | <b>6 3,4%</b>  | <b>5 5,5%</b>   | <b>18 17,5%</b>  | <b>4 8,0%</b>           |
| <b>Популяция для оценки безопасности</b> | <b>179</b>   | <b>91</b>   | <b>103</b>   | <b>50</b>               |

Предварительные данные — не для распространения

# Наиболее распространенные НЯ степени 3–5, предпочтительный термин MedDRA

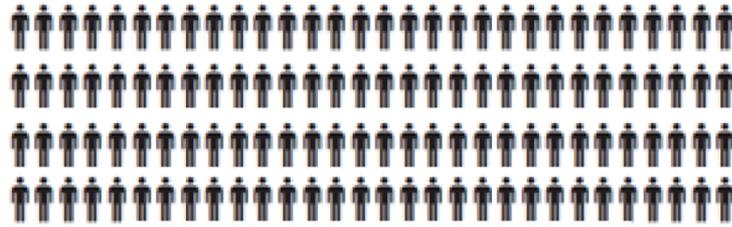
| Кол-во пациентов с НЯ                        | Эксперимент.<br>группа | Контрольная<br>группа | Итого          |
|--|------------------------|-----------------------|----------------|
| Снижение веса                                | 28 <b>10%</b>          | 15 <b>11%</b>         | 43 <b>10%</b>  |
| Нарушение сердечной проводимости, QTcF 500мс | 28 <b>10%</b>          | 7 <b>5%</b>           | 35 <b>8%</b>   |
| Глухота                                      | 11 <b>4%</b>           | 3 <b>2%</b>           | 14 <b>3%</b>   |
| Ототоксичность                               | 4 <b>1%</b>            | 2 <b>1%</b>           | 6 <b>1%</b>    |
| Гипокалиемиа                                 | 3 <b>1%</b>            | 10 <b>7%</b>          | 13 <b>3%</b>   |
| Лекарственное поражение печени               | 9 <b>3%</b>            | 2 <b>1%</b>           | 11 <b>3%</b>   |
| Нарушение функции печени                     | 6 <b>2%</b>            | 4 <b>3%</b>           | 10 <b>2%</b>   |
| Гепатит                                      | 5 <b>2%</b>            | 1 <b>1%</b>           | 6 <b>1%</b>    |
| Анемия                                       | 10 <b>4%</b>           | 0                     | 10 <b>2%</b>   |
| Гипергликемия                                | 7 <b>2%</b>            | 3 <b>2%</b>           | 10 <b>2%</b>   |
| Нарушение функции почек                      | 9 <b>3%</b>            | 1 <b>1%</b>           | 10 <b>2%</b>   |
| Рвота  | 2 <b>1%</b>            | 5 <b>4%</b>           | 7 <b>2%</b>    |
| Депрессия                                    | 4 <b>1%</b>            | 2 <b>1%</b>           | 6 <b>1%</b>    |
| <b>Любые НЯ степени 3–5</b>                  | <b>129 46%</b>         | <b>63 45%</b>         | <b>192 45%</b> |

# Исходы лечения к 24 месяцу, Испытание 213 — результаты испытания деламаида, представленные на конференции UNION в Мексике

| Исход лечения                      | Деламаид + ООР |     | Плацебо + ООР |     | Итого      |     |
|------------------------------------|----------------|-----|---------------|-----|------------|-----|
|                                    | Кол-во         | %   | Кол-во        | %   | Кол-во     | %   |
| Эффективное лечение                | 264            | 78% | 130           | 76% | 394        | 77% |
| Завершение лечения                 | 12             | 4%  | 8             | 5%  | 20         | 4%  |
| Неэффективное лечение              | 13             | 4%  | 6             | 4%  | 19         | 4%  |
| Потеря для последующего наблюдения | 36             | 11% | 20            | 12% | 56         | 11% |
| Смерть                             | 14             | 4%  | 6             | 4%  | 20         | 4%  |
| <b>Итого</b>                       | <b>339</b>     |     | <b>170</b>    |     | <b>509</b> |     |

- В группах деламаида и плацебо отмечена равная вероятность возникновения НЯВЛ (26,1% против 27,6% соотв.), отмены препарата вследствие НЯ (2,3% против 1,8%) и гепатотоксичности (6,5% против 7,1%). Главный сигнал кардиотоксичности — удлинение интервала QT, — наблюдаемый в первоначальных испытаниях фазы IIb, был отмечен и в испытании фазы III, причем чаще в группе деламаида, чем в группе плацебо, хотя и в целом редко (3,5% против 1,2% соотв.).

**490 000**



новых случаев МЛУ ТБ в 2016 г.

(а также **110 000** новых случаев туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, соответствующих критериям для лечения ПТП 2-го ряда)

**153 000**



случаев МЛУ/РУ ТБ зарегистрировано в 2016 г.

**130 000**



пациентов начали лечение  
МЛУ ТБ в 2016 г.

**54%**



показатель успеха лечения МЛУ/РУ ТБ среди пациентов, которые начали лечение в 2014 г.



World Health  
Organization

**END TB**



Сцилла

Харибда

Неопределенность

Эпидемия МЛУ ТБ



# Сцилла

# Харибда

## Неопределенность

## Эпидемия МЛУ ТБ

### Оценка

- эффективности,
- безопасности,
- стоимости,
- приемлемости для пациента и общества проблематична и затруднительна

- МЛУ ТБ — смертельное инфекционное заболевание;
- показатель излечения в мире — 52%
- передача инфекции — основная движущая сила эпидемии МЛУ ТБ

# Сцилла

# Харибда

## Неопределенность

Оценка эффективности, безопасности и стоимости ПТП и режимов лечения МЛУ ТБ, а также их приемлемости для пациента и общества проблематична и затруднительна

## Эпидемия МЛУ ТБ

- МЛУ ТБ — смертельное инфекционное заболевание;
- показатель излечения в мире — 52%;
- передача инфекции — основная движущая сила эпидемии МЛУ ТБ

**Результаты испытания делаганида фазы III не подтверждают эффективность препарата с точки зрения исхода лечения, однако и не исключают ее**

# ДЕЛАМАНИД: Промежуточное руководство ВОЗ (окт. 2014 г.)

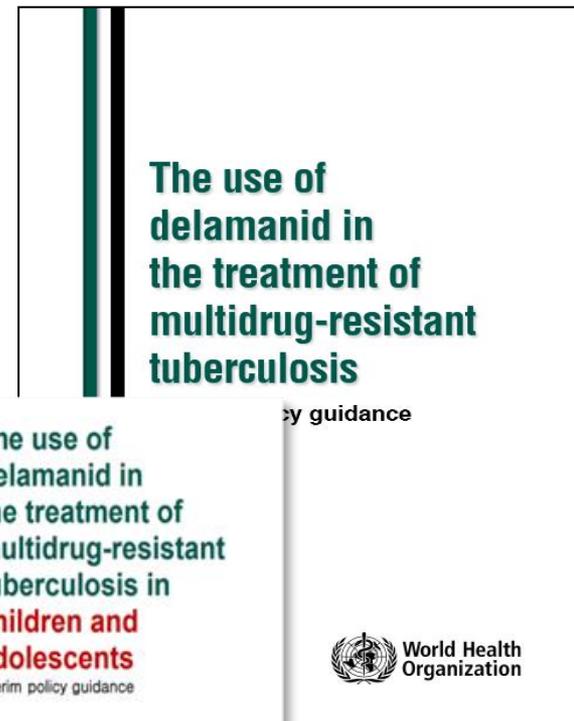
«Деламанид может быть включен в режим лечения, рекомендованный ВОЗ, для взрослых пациентов с легочным МЛУ ТБ»

*условная рекомендация, низкая достоверность оценки результатов*

При выполнении следующих пяти условий:

1. Надлежащее включение пациента в лечение
2. Лечение в соответствии с рекомендациями ВОЗ
3. Тщательный мониторинг лечения
4. Активный фармаконадзор
5. Получение информированного согласия пациента

-> октябрь 2016 г.: может применяться для лечения пациентов в возрасте 6–17 лет



# Деламанид, 2018 г.



## WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis

Expedited review of the phase III clinical trial data of delamanid added to an optimised  
background MDR-TB regimen

January 2018

- Промежуточное руководство по лечению взрослых пациентов (2014 г.) основано на результатах испытания фазы IIb и данных наблюдения; по лечению детей (2016 г.) — на данных ФК/ФД
- Результаты испытания фазы III на октябрь 2017 г.:
- Не обнаружено различий в показателях успешного лечения по сравнению с группой плацебо. Согласно отчету, препарат имеет контролируемый профиль безопасности
- **Рекомендация ВОЗ: включать деламанид в режим лечения только в случае невозможности составления иного режима лечения**

<http://www.who.int/tb/publications/2018/WHOPositionStatementDelamanidUse.pdf>



WHO position statement on the use of delamanid  
for multidrug-resistant tuberculosis

Expedited review of the phase II clinical trial data of delamanid added to an optimised  
background MDR-TB regimen

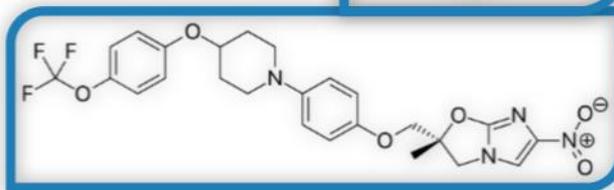
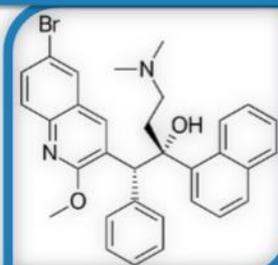
January 2018

# Следующие шаги

- В дополнение к ускоренному экспертному анализу Испытания 213, ВОЗ проведет тщательный анализ своего руководства по лечению МЛУ ТБ в середине 2018 года с учетом данных наблюдательных исследований по деламамиду. В пересмотренную версию будут включены окончательные рекомендации по применению деламамиды в лечении МЛУ ТБ. В процессе этого будут сделаны выводы на основе отдельных данных пациентов-участников Испытания 213, а также данных, полученных исследователями в ходе проводимых в настоящее время наблюдательных исследований.
- До тех пор продолжает действовать текущее временное и условное руководство по деламамиду. Тем не менее, национальным программам по борьбе с туберкулезом и другим партнерам рекомендуется включать деламамид в долгосрочный режим лечения МЛУ ТБ только в случае невозможности составления иного режима лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В случае если составление иного эффективного и хорошо переносимого режима лечения МЛУ ТБ возможно, включение деламамиды может быть необоснованным.

# Применение вне инструкции

WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis



«... применение лекарственного средства по не утвержденным показаниям или для не утвержденной возрастной группы, в другой дозировке, с другой продолжительностью приема или другим способом введения»

Помогает национальным программам и врачам в принятии решения по назначению бедаквилина и деламаида в каждом отдельном случае

Не предполагает широко применимых рекомендаций

Указывает, *когда* и при *каких* условиях оправдано применение вне инструкции

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>

# Сцилла

# Харибда

## Неопределенность

## Эпидемия МЛУ ТБ

Оценка эффективности, безопасности, стоимости и приемлемости для пациента и общества затруднительна

МЛУ ТБ — смертельное инфекционное заболевание; показатель излечения в мире — 52%; передача инфекции — основная движущая сила эпидемии МЛУ ТБ

**Промежуточные результаты испытания STREAM не являются подтверждением меньшей эффективности краткосрочных режимов по сравнению с долгосрочными режимами с точки зрения исхода лечения**

# Краткосрочный режим лечения МЛУ ТБ (1)

## *Рекомендация*

Пациентам с РУ/МЛУ ТБ, которые ранее не принимали ПТП 2-го ряда и у которых устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам 2-го ряда была исключена или признана маловероятной, можно назначить краткосрочный режим лечения МЛУ ТБ (9–12 месяцев) вместо долгосрочного режима лечения

# Краткосрочный режим лечения МЛУ ТБ (2)

## *Важные примечания*

- Стандартизированный режим лечения; возможны ограниченные корректировки
- **4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-N<sub>выс. доз.</sub>-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E**
- Рекомендация касается лечения взрослых, детей и пациентов с ВИЧ
- В идеале пациентов следует проверить на устойчивость к фторхинолонам и инъекционным ПТП 2-го ряда; режим не рекомендован в случае устойчивости к ПТП 2-го ряда, внелегочного туберкулеза и беременности

# Выбор режима лечения для пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ ТБ

- ✓ Подтвержденная устойчивость или подозрение на неэффективность одного из ПТП из краткосрочного режима лечения МЛУ ТБ (за исключением устойчивости к изониазиду)
- ✓ Прием, по крайней мере, одного ПТП 2-го ряда из краткосрочного режима лечения МЛУ ТБ более одного месяца
- ✓ Непереносимость, по крайней мере, одного ПТП из краткосрочного режима лечения МЛУ ТБ или риск токсичности (например, взаимодействие препаратов)
- ✓ Беременность
- ✓ Внелегочный туберкулез
- ✓ Недоступность, по крайней мере, одного из ПТП из краткосрочного режима лечения МЛУ ТБ

**НЕТ**

**Краткосрочный  
режим лечения  
МЛУ ТБ**

НЕЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, НЕПЕРЕНOSИМОСТЬ  
ПРЕПАРАТОВ, ВОЗВРАЩЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРЕРЫВА БОЛЕЕ  
2 МЕСЯЦЕВ, ПОЯВЛЕНИЕ КРИТЕРИЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ

**ДА**

**Долгосрочные  
(индивидуально  
подобранные) режимы  
лечения МЛУ ТБ**

# aDSM

«активная и систематическая  
клиническая и лабораторная  
оценка пациентов на лечении  
новыми ПТП или новыми  
режимами лечения МЛУ ТБ  
или ШЛУ ТБ с целью  
выявления и купирования  
предполагаемых или  
подтвержденных токсических  
эффектов препаратов и  
предоставления по ним  
отчетности»

## Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM)

Framework for implementation

THE  
**END TB**  
STRATEGY



[apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\\_HTM\\_TB\\_2015.28\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf)

# Результаты испытания STREAM и испытания деламанида фазы III:

## Выводы по лечению пациентов

# Сцилла

# Харибда

## Неопределенность

## Эпидемия МЛУ ТБ

Оценка эффективности, безопасности, стоимости и приемлемости для пациента и общества проблематична и затруднительна

МЛУ ТБ — смертельное инфекционное заболевание; показатель излечения в мире — 52%; передача инфекции — основная движущая сила эпидемии МЛУ ТБ

**По результатам обоих испытаний, в 80% случаев возможно излечение, если при лечении соблюдается подход, ориентированный на пациента**

Guidelines for  
the programmatic

Companion handbook

World Health  
Organization

WHO Policy on TB Infection Control  
in Health-Care Facilities, Congregate  
Settings and Households

DIGITAL HEALTH  
FOR THE END TB  
STRATEGY: AN

# Лечение туберкулеза

## И

# пациенто-ориентированный подход должны применяться совместно!

Child  
adol  
Interim  
THE  
END TB  
STRATEGY

WHO treatment  
guidelines for drug-  
resistant tuberculosis

2016 update  
OCTOBER 2016 REVISION

THE  
END TB  
STRATEGY

World Health  
Organization

Guidelines for  
treatment of  
drug-susceptible  
tuberculosis and  
patient care

2017 UPDATE

World Health  
Organization

ETHICS GUIDANCE  
FOR THE IMPLEMENTATION  
OF THE END TB STRATEGY

THE  
END TB  
STRATEGY

World Health  
Organization

**Лечение, ориентированное  
на пациента, – НЕ вишенка на торте**



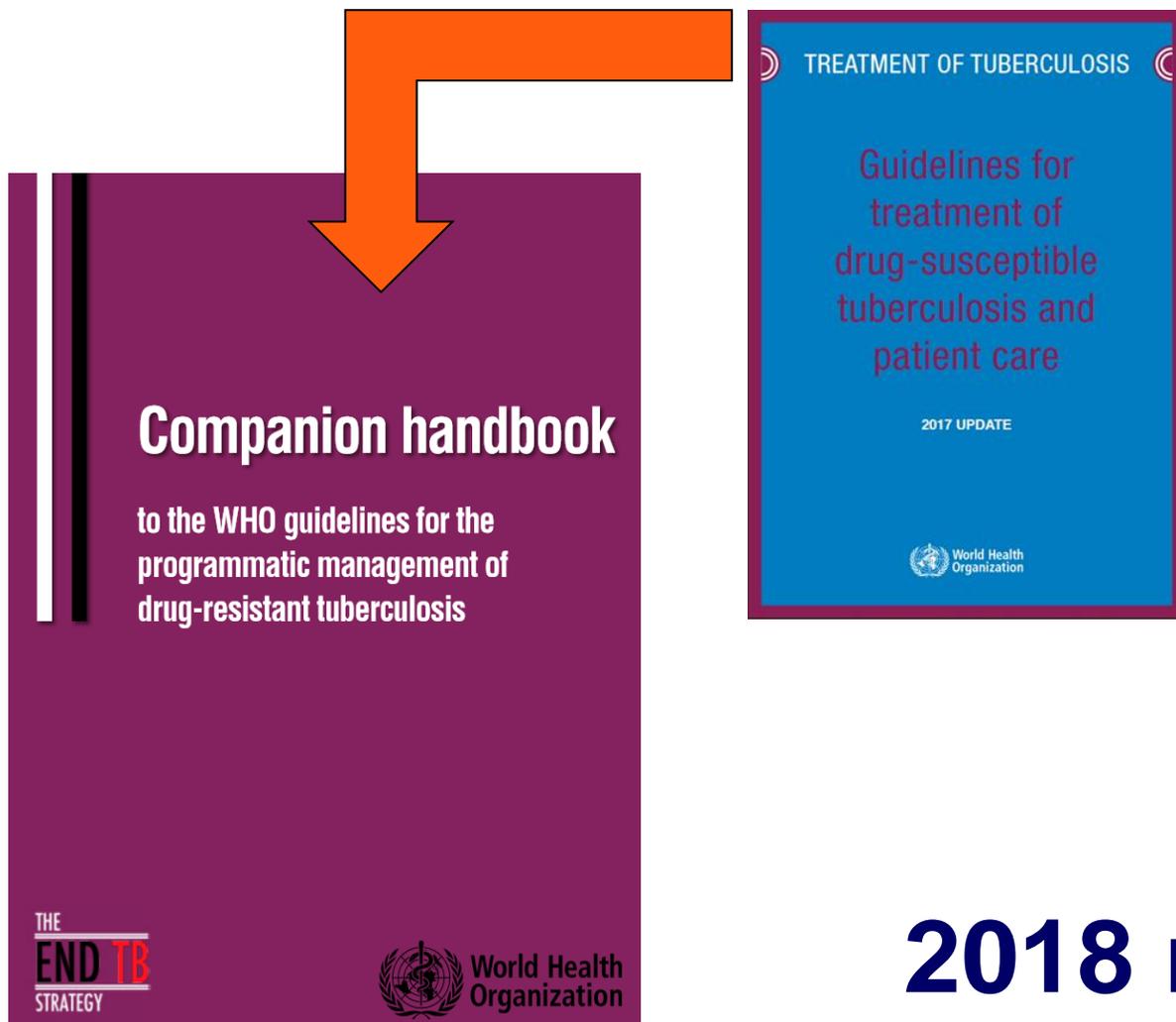
**Лечение, ориентированное  
на пациента, – сердцевина торта**



# Обновление руководства — план

- Официальные рекомендации по применению деламаида — январь 2018 г.
- Официальные рекомендации по краткосрочным режимам лечения — февраль 2018 г.
- Руководство по лечению туберкулеза с устойчивостью к изониазиду — март 2018 г.
- Обновление «Сопроводительного справочника» (объединение с лечением ЛЧ ТБ) — май 2018 г.
- Публикация руководства по лечению МЛУ ТБ — октябрь 2018 г.
- Обновление «Сопроводительного справочника» (объединение с лечением ЛЧ ТБ) — январь 2019 г.

# Единый справочник по лечению туберкулеза



2018 год

The background is a dramatic illustration. On the left, a large red dragon with yellow and black stripes on its body is breathing fire. The sea is dark blue and turbulent, with white-capped waves. In the distance, a ship's mast is visible, suggesting a maritime setting. The sky is a mix of yellow and blue, indicating a sunset or sunrise.

## РЕШЕНИЕ

*Какие риски и последствия вы готовы принять, какие взять на себя обязательства, чтобы выжить среди смертоносных вод МЛУ ТБ?*

Оружие, которым мы располагаем, может вас спасти, а может не спасти и даже вам навредить

240 000  
смертей  
в 2016 году

Сцилла

Харибда

Неопределенность

Эпидемия МЛУ ТБ

- По результатам обоих испытаний, излечение возможно в 80% случаев при соблюдении подхода к лечению, ориентированного на пациента
- Имеется разумное подтверждение того, что назначение деламанида и краткосрочных режимов может повысить эффективность лечения МЛУ ТБ у некоторых популяций с контролируемым риском при соблюдении подхода, ориентированного на пациента

# Сцилла

# Харибда

## Неопределенность

## Эпидемия МЛУ ТБ

- В 80% случаев возможно излечение, если при лечении соблюдается подход, ориентированный на пациента
- Имеется разумное подтверждение того, что деламанид и краткосрочные режимы могут повысить эффективность лечения у некоторых популяций при некоторых условиях

## РЕШЕНИЕ

Требуется **политическая воля** для ПОЛНОГО внедрения действующего руководства ВОЗ на основе имеющихся доказательных данных и для продолжения исследований в целях получения новых доказательств



**Требуется политическая воля  
для ПОЛНОГО внедрения  
действующего руководства ВОЗ**