

Туберкулез в 2017 году: поиск новых решений перед лицом новых вызовов

6-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза – Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, «Врачи без границ»/ Médecins Sans Frontières

1 — 2 марта 2017 г., МИНСК, БЕЛАРУСЬ

Применение новых противотуберкулезных препаратов в лечении

Кэти Хьюисон, Médecins Sans Frontières



Содержание

- О чем речь
- Какие новые препараты ожидаются
- Какие новые комбинации испытываются
- Что мы можем ожидать в ближайшие 5-10 лет

Содержание

- О чем речь
- Какие новые препараты ожидаются
- Какие новые комбинации испытываются
- Что мы можем ожидать в ближайшие 5-10 лет

О чем идет речь

- Доклинические фазы (испытания на животных)
 - Много шагов*
 - Тяжело найти...часто называются **ДОЛИНОЙ СМЕРТИ**
- Клинические фазы (испытания на людях):
 - Фаза I: здоровые добровольцы, безопасность, переносимость, фармакокинетика.
 - Фаза II: небольшое количество больных, эффективность, подробнее безопасность
 - Фаза III: большое количество пациентов, безопасность и эффективность

* Всасывание, распределение, метаболизм и выведение, производство по GMP, АФИ, токсикология, производство таблеток, подготовка регулирующей документации

Разработки ПТП в мире¹



Классы препаратов: фторхинолон, рифамицин, оксазолидинон, нитроимидазол, диарилхинолон, бензотиазинон, амид имидазопиридина. Новый класс*

1 Подробно о перечисленных проектах: www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical, проекты без соединений-лидеров: www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery

2 OCP – оптимизированный стандартный режим



www.newtbdrugs.org

Последнее обновление 10.2016

Содержание

- О чем речь
- **Какие новые препараты ожидаются**
- Какие новые комбинации испытываются
- Что мы можем ожидать в ближайшие 5-10 лет

ОРС-167832

Производное 3,4-карбостирила

- Otsuka объявила на конференции Союза в 2016 г.
- Активен в отношении ЛЧ и ЛУ ТБ на мышинной модели
- Механизм действия отличается от всех зарегистрированных ПТП
- Otsuka разрабатывает универсальный противотуберкулезный режим PAN-TB (против ЛЧ и ЛУ ТБ) – комбинация деламанида с другими препаратами

На каком этапе?

- Государственно-частное партнерство
- FDA назначило приоритетный статус
- Исследование дозировок началось в 2016



Сутезолид (PNU-100480)

Оксазолидинон

- Ингибирует синтез белков
- Как **линезолид**, но по первым результатам:
 - more potent in vitro and in the mouse
 - Более сильное действие *in vitro* и на мышинной модели
 - менее токсичен

На каком этапе?

- Первые результаты исследований опубликованы в 2014, НИКАКИХ ДАЛЬНЕЙШИХ РАЗРАБОТОК
- **Женева, 25.01.2017 — Патентный фонд ЮНИТЭЙД заключил лицензионный договор с Университетом Джона Хопкинса для ускорения разработки сутезолида**

SQ-109

Аналог этамбутола

- Блокирует синтез белков клеточной стенки и предотвращает эффлюкс дополнительных препаратов из макрофагов
- В 10 раз эффективнее этамбутола по результатам доклинических исследований
- Синергия с H, R и Bdq, активен в отношении штаммов, устойчивых к E

На каком этапе?

- Фаза I завершена
- Фаза II (R в выс. дозе с H- или H-Z-Mfx): завершена

PBTZ169

Бензотиазенон

- Active against DS and DRTB
- Активен в отношении ЛЧ и ЛУ ТБ
- Синергия Cfz и Bdq
- Сравним с другими препаратами

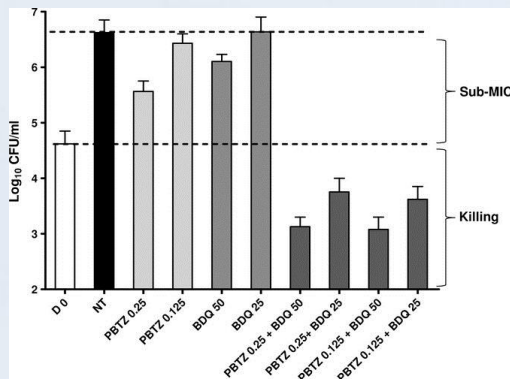
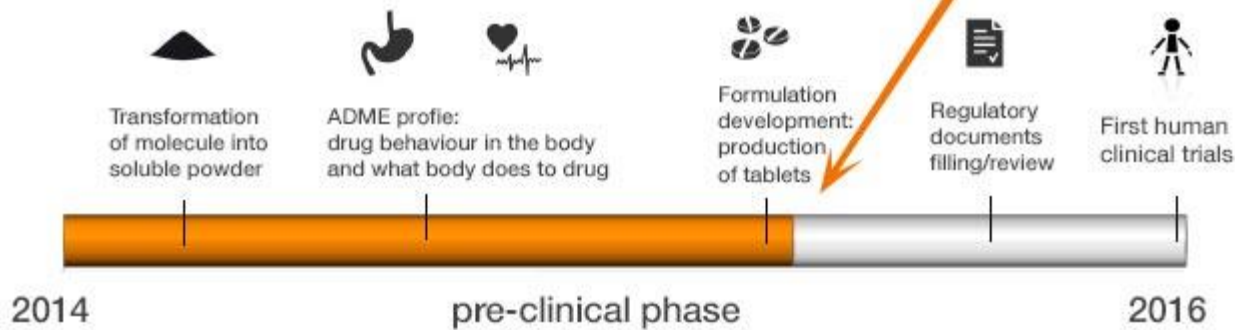
На каком этапе?

- Фаза I (Ниармедик, Россия)
 - Завершена в июле 2016
 - Безопасность, переносимость и фармакокинетика до 640 мг
- Фаза I (Innovative Medicines For Tuberculosis (iM4TB), Швейцария)
 - запланирована на 2017
- Фаза IIa запланирована на конец 2016

PBTZ169

Where do we stand with our drug candidate PBTZ 169?

we are here!



ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Try our beta test site](#)

Search for studies:

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail

Text Size ▾

Trial record 1 of 1 for: PBTZ169

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Phase 1 Study of PBTZ169

This study has been completed.

Sponsor:
Nearmedic Plus LLC

Collaborator:
OCT LLC

Information provided by (Responsible Party):
Nearmedic Plus LLC

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT03036163

First received: September 18, 2016
Last updated: January 26, 2017
Last verified: January 2017
[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

Q203

Имидазопиридин

- Разработчик: Qurient (Корея)
- Блокирует рост бактерий туберкулеза
- Мишень – комплекс цитохромов bc1, ингибирует АТФ-синтазу



На каком этапе?

- Фаза I : исследование нарастающих доз для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики **однократных** доз Q203 на нормальных здоровых добровольцах мужского и женского пола
- Фаза IB: исследование нарастающих доз для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики **многократных** доз Q203 на нормальных здоровых добровольцах мужского и женского пола

Уже известные вам препараты...

Нитроимидазолы

- **РА-824 (претоманид)**
 - Разработчик: Глобальный альянс по разработке препаратов против туберкулеза
 - Испытывается в отношении ЛЧ и ЛУ ТБ
- **Деламанид (ОРС-67683)**
 - Ингибирует синтез миколовых кислот
 - Фаза III завершена, результаты в 2018
 - Рекомендуются ВОЗ для лечения пациентов от 6 лет

Диарилхинолон

- Бедаквилин(ТМС207)

Содержание

- О чем речь
- Какие новые препараты ожидаются
- **Какие новые комбинации испытываются**
- Что мы можем ожидать в ближайшие 5-10 лет

Какие новые комбинации ИСПЫТЫВАЮТСЯ

- http://www.resisttb.org/?page_id=1602

RESIST-TB
Research Excellence to Stop TB Resistance

HOME ABOUT RESIST-TB OUR PRODUCTS NEWS AND ANNOUNCEMENTS LITERATURE AND PUBLICATIONS

DR-TB Clinical Trials Progress Report

[View the Clinical Trials Progress Report as a PDF here](#)

[View the Clinical Trials Progress Report as a Power Point here](#)

Show entries Search:

Trial Name	Description	Status	Phase	Trial Registry Identifier (link)	Expected Study Completion Date
Janssen C211	Evaluate the PK, safety, tolerability and anti-mycobacterial activity of Bedaquiline in combination with MDR-TB therapy for HIV uninfected children and adolescents	Open for participant enrollment	Phase 2	NCT02354014	2022

Комбинации с новыми препаратами для лечения МЛУ ТБ: БЕДАКВИЛИН

В укороченном режиме

9 м: Km, Mfx, Cfz, E, Z, в.д. H, Pto

9 м: Lfx, Cfz, E, Z, в.д. H, Pto

6 м: Km, Lfx, Cfz, Z, в.д. H

- STREAM 2 (в процессе)

Без инъекций (6-9 месяцев)

Lzd, LFx, Eto, HdH, Z

- NeXT (набор пациентов)

Претоманид + линезолид

(ШЛУ ТБ, 6-9 м)

- NiX в процессе
- PRACTECAL (набор)

Претоманид + Mfx + Z

- NC-005 (набор завершен)

Комбинации с новыми препаратами для лечения МЛУ ТБ : ДЕЛАМАНИД

**Бедаквлин и деламамид,
взаимодействия, QT**

- DELIBERATE (открыто)

Дети

- Otsuka: 233 < 6 лет (открыто)

Дети с ВИЧ

- Otsuka: 232
 - 6-11 лет, 12-17 лет:
завершено
 - 3-5 лет: открыт
 - 0-2 лет: решается

**Lzd + Lfx + Z
(9-12 м)**

- MDR-end: набор в Корее

Комбинации с перепрофилированными и противотуберкулезными препаратами: ЛУ и ЛЧ ТБ

МЛУ ТБ: повышенная доза Lfx

- Opti Q

**Н-резистентный туберкулез:
высокая доза H**

- ACTG5312

**МЛУ ТБ: мол.-ген.
тестирование Z**

- Исследование PZA в Китае

**ЛЧ ТБ: рифапентин +/- MFX для
сокращения лечения ЛЧ ТБ до
4 мес.**

- TBTC study/A5349: набор

**ЛЧ ТБ: повышенная доза
рифампицина для сокращения
лечения ЛЧ ТБ**

- PanACEA, HIRIF, ReDEFINE

Содержание

- О чем речь
- Какие новые препараты ожидаются
- Какие новые комбинации испытываются
- **Что мы можем ожидать в ближайшие 5-10 лет**

В течение 4-5 лет...может быть...

- Новые режимы лечения МЛУ ТБ: укороченные, только пероральные препараты, меньше побочных явлений (но требуется мониторинг), совершеннее традиционного лечения
- Некоторые препараты готовы для сострадательного использования

=> приготовьтесь

- Сострадательное использование – хороший метод получения доступа к препарату до регистрации
- Strengthen patient monitoring and aDSM now
- Укреплять мониторинг пациентов и aDSM уже сейчас
- Нужны новые методы получения препаратов для пациентов «ориентируясь на пациентов»... Проблема не только в препаратах!

ИСТОЧНИКИ И ССЫЛКИ

- <https://clinicaltrials.gov>
- <http://www.resisttb.org/>
- Сайт конференции Союза 2016 года
<http://www.professionalabstracts.com/union2016/iplanner/#/grid>
- <http://www.medicinespatentpool.org/the-medicines-patent-pool-announces-first-licence-for-tuberculosis-treatment/>
- <http://www.newtbdrugs.org/pipeline>
- Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом 2016 года
- AIDS clinical rounds, UCSan Diego, Constance A. benson: New drugs and novel approaches to treatment shortening in DS and DRTB