

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

6й 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, Минск, Беларусь

Сострадательное использование бедаквила в Армении
и Грузии: результаты лечения пациентов

Нана Кириа

Замдиректор Национального центра лечения туберкулеза и болезней легких, Грузия

Наира Хачатрян

Медицинский координатор MSF Армения



Сострадательное использование

Позволяет использовать
неодобренные лекарства
при лечении пациентов с
ограниченными
вариантами лечения в
рамках закона

Программа Джонсон
энд Джонсон-а

С 2011 по 2015г.

- 700 пациентов
- 45 стран

Numbers of patients who have received bedaquiline in compassionate use programs, 2011-2014

Основные 5 стран:

ЮАР
Франция
Армения
Грузия
Латвия

всего = 487, по данным на
1/9/2014



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

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

Сострадательное использование бедаквилина

TMC207

100 mg Tablets

Compassionate Use Program TMC207

“Compassionate Use Program of TMC207 in Patients with Extensively Drug Resistant (XDR) or Pre-XDR *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) Pulmonary Infection.”

Guidelines for Physicians and Pharmacists

CONTACT INFORMATION: GILLES VAN BAAR
GCO MEDICAL AFFAIRS OPERATIONS
TEL +31-71-3053978
FAX +31-71-5242157
GBAAR@ITS.INJ.COM

- Индивидуальные заявки на пациентов
- Поставка Vdq только на 24 недели
- Сообщать о серьезных неблагоприятных явлениях при лечении Vdq в течение 24 часов (или о случае смерти в течение 2 лет после начала приема Vdq)

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

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, "Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

Грузия: 2011- апрель 2015

- **Обоснование**

- Высокое бремя МЛУ- ТБ

- ~40% с неблагоприятным исходом (смерть, прекращение лечения, неэффективное лечение)
- Рост числа пациентов с предШЛУ и МЛУ

- **Шаги на пути к внедрению**

- 2010 г.: Визит фармацевта MSF и представление принципов сострадательного использования
- Соглашение с Государственным агенством регулирования медицинской деятельности
- Соглашение с Janssen в 2011 году (обновлено в 2014 году)
- Импорт бедаквилина для сострадательного использования осуществлен Противотуберкулезным центром

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

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

Грузия: 2011- апрель 2015

- Проблемы

- Начало сострадательного использования Vdq в 2011 году (12 пациентов до июля 2014 года)
- Вначале не все пациенты были включены по причине недостатка перепрофилированных препаратов
 - Июль 2014 – техническая помощь со стороны MSF (обучение, рекомендации медицинского комитета MSF), перепрофилированные препараты, медицинские материалы для внутривенного введения Ipm-a
 - В 2014 году Глобальный Фонд также начал поставлять перепрофилированные препараты.
- Использование внутривенного препарата (проблема главным образом на амбулаторной фазе лечения)
- Новые клинические навыки: различные виды мониторинга, новые инструменты, сведения о взаимодействии препаратов, понимание особенностей длительного лечения внутривенными препаратами (установка портаката хирургом, обслуживание и проведение вливаний медсестрами и т.д.)

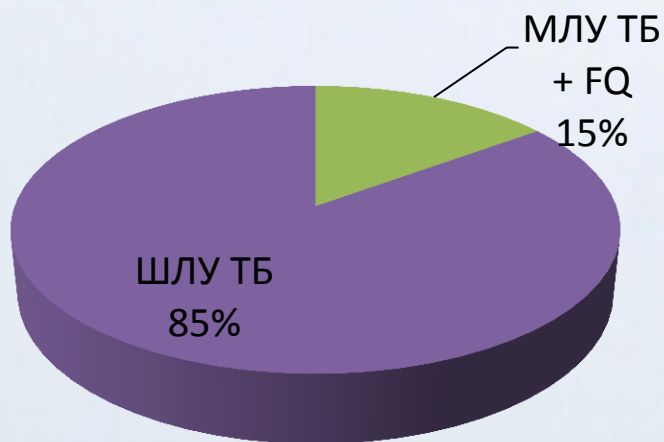
Грузия: описание когорты

Когорта: 20 пациентов	n (%)
Возраст (срединный, МКР)	39.5 [30.5 – 50.5]
Пол, мужской	13 (65.0)
Локализация: легочный	20 (100)
Ранее леченные: препараты второго ряда	20 (100)
ВИЧ положительный (n=19)	0
Гепатит С анализ на антитела положительный (n=16)	5/16 (31.2)
Двусторонний процесс	13 (65.0)
Каверны	16 (80.0)
ИМТ кг/м ² (срединный, МКР)	17.9 [16.6 – 20.6]
ИМТ < 18.5 кг/м ²	12 (60.0)

Грузия: описание когорты

Подгруппа ЛУ ТБ

МЛУ ТБ + FQ	3 (15.0 %)
ШЛУ ТБ	17 (85.0 %)



Прежде использовавшиеся препараты

FQ	20 (100 %)
Инъекционные препараты	19 (95.0 %)
Cfz	17 (85.0 %)

Препараты, назначенные одновременно с Bdq (не исчерпывающий список)

Cfz	17 (85.0%)
Lzd	20 (100 %)
Imipenem	18 (90.0 %)
Mfx	0 (0 %)

Грузия: результаты лечения когорты сострадательного использования

Результат посева пациентов с МЛУ ТБ, принятых на лечение Vdq, на момент начала лечения N= 20	n (%)
Положительный	14 (70.0)
Отрицательный	6 (30.0)
Показатель конверсии среди пациентов с положительным посевом	12/14 (85.7)
Время до конверсии (срединное,[МКР])	3.0 [1.5-3.5]
Результаты лечения	n (%)
Вылеченный или лечение завершено	11 (55.0)
Неэффективное лечение	0
Смерть	4 (20.0)
Потерян для наблюдения	5 (25.0)

Грузия: серьезные нежелательные явления

5 серьезных нежелательных явлений среди 5 пациентов, все с фатальным исходом

Нет случаев удлинения QT-интервала > 500 мсек

Нежелательное явление с фатальным исходом	Факторы	Период	Связано ли с Bdq?
1. Нарушение дыхания	Тяжелый ШЛУ ТБ	Во время получения Bdq	Нет
2. Нефротический синдром	Тяжелый ТБ, ? амилоидоз	Во время получения Bdq	Возможно
3. Самоубийство	Употребление наркотиков	После получения Bdq	Нет
4. Нарушение дыхания	Тяжелый ШЛУ ТБ	После получения Bdq	Нет
5. Самоубийство	Психиатрическое заболевание	После получения МЛУ ТБ лечения	Нет

Tuberculosis in 2017: Searching for new solutions in the face of new challenges

Tuberculosis Symposium – Ministry of Health of the Republic of Belarus,
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, and Médecins Sans Frontières

Армения: сострадательное использование, март 2013 - апрель 2015

- **Обоснование:**

- В 2013 году: высокое бремя МЛУ ТБ, 15% случаев неэффективного лечения МЛУ ТБ, 30 пациентов не имели вариантов лечения

- **Сложности:**

- Отсутствие механизмов сострадательного использования, отсутствие фармаконадзора
 - Отсутствие опыта работы с Lzd, Imp (в/в инфузии два раза в день, портакат)
 - Новые клинические навыки для клиницистов (ЭКГ, неврология)

- **Шаги внедрения:**

- Готовность НТБЦ, одобрение со стороны этического комитета, программная основа для осуществления дополнительного мониторинга

Армения: описание когорты

Когорта : 62 пациентов	N (%)
Возраст (срединный, макс. – мин или МКР)	40.5 [31 – 52]
Пол: мужской	55 (88.7)
Локализация : легочный (n=61)	61 (98.4)
Предварительное лечение: препараты второго ряда	62 (100)
ВИЧ-положительный (CD4 или АРВ лечение)	4 (6.5)
Гепатит С анализ на антитела положительный	12 (19.4)
Двусторонний процесс	40 (64.5)
Каверны	55 (88.7)
ИМТ кг/м ² (срединный, МКР)	20.0 [18.4 – 22.9]
ИМТ < 18.5	16 (25.8)

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

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

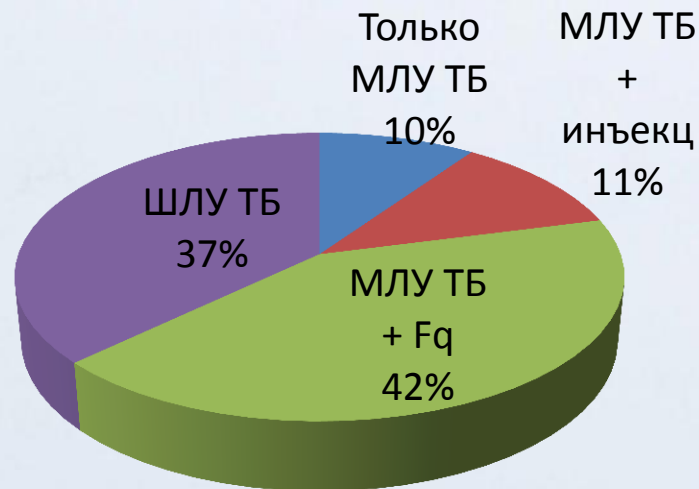
Армения: описание когорты

Подгруппа ЛУ ТБ

Только МЛУ ТБ	6 (9.7)
МЛУ ТБ + инъекц.	7 (11.3)
МЛУ ТБ + FQ	26 (41.9)
ШЛУ ТБ	23 (37.1)

Прежде использовавшиеся препараты

FQ	61 (98.4)
Инъекц.	62 (100)
Cfz	15 (24.2)



Препараты, назначенные одновременно с Bdq (не исчерпывающий список)

Cfz	51 (82.3)
Lzd	62 (100)
Imipenem	44 (71.0)

Армения: результаты лечения когорты сострадательного использования

Результат посева пациентов с МЛУ ТБ, принятых на лечение Vdq, на момент начала лечения N= 62	
Положительный	49 (79.0)
Отрицательный	13 (21.0)
Показатель конверсии среди пациентов с положительным посевом	41/49 (83.7)
Время до конверсии (срединное,[МКР])	2.5 [1.5-4.0]
Результаты лечения	n (%)
Вылеченный или лечение завершено	37 (59.7)
Неэффективное лечение	6 (9.7)
Смерть	6 (9.7)
Потерян для наблюдения	13 (21.0)

Армения: серьезные нежелательные явления

13 серьезных нежелательных явлений среди 11 пациентов, из них 6 с фатальным исходом

1 случай удлинения интервала QT > 500 мсек: Cfz (приостановлен) и Bdq (завершен)

Неблагоприятные явления с фатальным исходом	Факторы	Период	Связано с Bdq?
1. Инфаркт миокарда, сердечная недостаточность	Анемия, диссеминированный ТБ	Во время получения Bdq	Маловероятно
2. Дыхательная недостаточность	Тяжелая форма ТБ, Легочное сердце	Во время получения Bdq	Нет
3. Внезапная смерть		Во время получения Bdq	Возможно
4. Острая дыхательная недостаточность	Передозировка наркотиков	Во время получения Bdq	Нет
5. Дыхательная недостаточность	Тяжелая форма ТБ, Легочное сердце	Во время получения Bdq	Нет
6. Туберкулез	Отсутствие ответа на лечение	20 месяцев МЛУ ТБ	Нет

Обсуждение

- Отличные результаты лечения тяжелых больных
 - Конверсия посева на 6-ом месяце лечения > 80%
 - О'Доннел, et al EID2013 :36.8% среди пациентов с ШЛУ, Пиатерсен et al 9.3%
 - Эффективное лечение 55-60 %
 - Глобальный отчет ВОЗ 2016 , 28% эффективное лечение среди пациентов с ШЛУ.

НО

- Высокий показатель реверсии после прекращения Bdq (17-20%)
 - Продолжение лечения Bdq более 24 недель может уменьшить этот показатель
 - (Guglielmetti et al, ERJ, 2016 80% эффективное лечение, нет реверсии, в среднем 361 день Bdq)
 - Высокий показатель потерянных для наблюдения (21-25%)
 - Лечение МЛУ ТБ по-прежнему длится 20-24 мес.

Обсуждение

- Введение Vdq (сострадательное использование) улучшило лечение ТБ
 - Ранний доступ к Vdq, быстрое внедрение рутинного использования
 - Совершенствование клинических навыков
 - Совершенствование выявления неблагоприятных явлений, их ведения и сообщения о них
 - Совершенствование доступа к амбулаторному лечению и лечению на дому
 - Доступ к перепрофилированным препаратам Imp и Lzd
- Ограничения сострадательного использования
 - Vdq только 24 недели
 - Только в случаях легочного МЛУ ТБ (пациент с внелегочным ТБ в Грузии отказался)
 - Некоторые тяжелобольные отказались (больной с ВИЧ из Армении)

Tuberculosis in 2017: Searching for new solutions in the face of new challenges

Tuberculosis Symposium – Ministry of Health of the Republic of Belarus,
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, and Médecins Sans Frontières

Заключение и перспективы

- Сострадательное использование - это полезный инструмент для раннего доступа
 - Ожидается появление новых препаратов... будьте готовы применять механизм сострадательного использования!
- Вdq хорошо переносим и эффективен
 - Что же насчет применения у детей < 18-и лет, дольше 24 недель?
- Результаты хорошие, но можно их улучшить
 - Длительное получение Вdq => протоколы ВОЗ без максимальной продолжительности, но возможна индивидуальная оценка пациентов
 - Более короткий режим лечения МЛУ ТБ => клинические исследования endTB в Грузии

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

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,

"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

СПАСИБО

- Всем пациентам
- Всем врачам и медперсоналу:
 - Национальному центру лечения туберкулеза и болезней легких, Грузия
 - Национальному центру борьбы с туберкулезом, Армения
- Epicentre
 - Матье Бастард (биостатистик)
 - Елена Уэрга (эпидемиолог)
- MSF
 - Тинатин Котрикадзе (медицинский координатор, Грузия)
 - Кати Хьюисон (ТБ референт, Париж)
 - Медицинский персонал MSF Армении
 - Медицинский персонал MSF Грузия