

Результаты исследования endTB-Q: первого рандомизированного контролируемого исследования, разработанного для пред-ШЛУ-ТБ

Lorenzo Guglielmetti
MSF, руководитель проекта endTB

Дизайн исследования

		Исследование	Популяция РУ-ТБ	Фаза	Контроль		
Не набирали пациентов с пред-ШЛУ-ТБ	{	MDR-END	ФХ-Ч	2	Да	В настоящее время рекомендуются для лечения пред-ШЛУ-ТБ:	
		endTB	ФХ-Ч	3	Да		
		STREAM 2	ФХ-Ч	3	Да		
Набирали всех пациентов с РУ-ТБ (не рассчитаны на пред-ШЛУ-ТБ)	{	BEAT-TB ZA	Все	3	Да		→ 6 BDLC*
		TB-PRACTECAL	Все	2/3	Да		
Набирали только с пациентов с пред-ШЛУ-ТБ	{	endTB-Q	ФХ-У	3	Да		→ 6 BPaL**
		ZeNIX	ФХ-У	3	Нет		
		BEAT-TB India	ФХ-У	3	Нет		

Определения:

- **РУ-ТБ** = ТБ, устойчивый к рифампицину
- **Пред-ШЛУ-ТБ** = РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (ФХ)

* **6 BDLC**: 6-месячный прием бедаквилина, деламанида, линезолида и клоfazимина

** **6 BPaL**: 6-месячный прием бедаквилина, претоманида и линезолида

- Рандомизированное контролируемое исследование не меньшей эффективности III фазы среди пациентов с **легочным пред-ШЛУ-ТБ (возраст ≥ 15 лет)**
- Сравнивает:
 - **Стратегию стратифицированной продолжительности** (от 6 до 9 месяцев) в соответствии с исходной степенью заболеваемости ТБ и ранним ответом на лечение с использованием режима, включающего **бедаквилин (В), деламанид (D), линезолид (L)* и клофазимин (С)**
 - Контроль, стандартное лечение с использованием индивидуализированного подходящего режима (продолжительностью 18 месяцев)

• Доза линезолида снижалась на 16-й неделе в соответствии с вторичной рандомизацией до 300 мг в день или 600 мг три раза в неделю.

Исходные характеристики участников

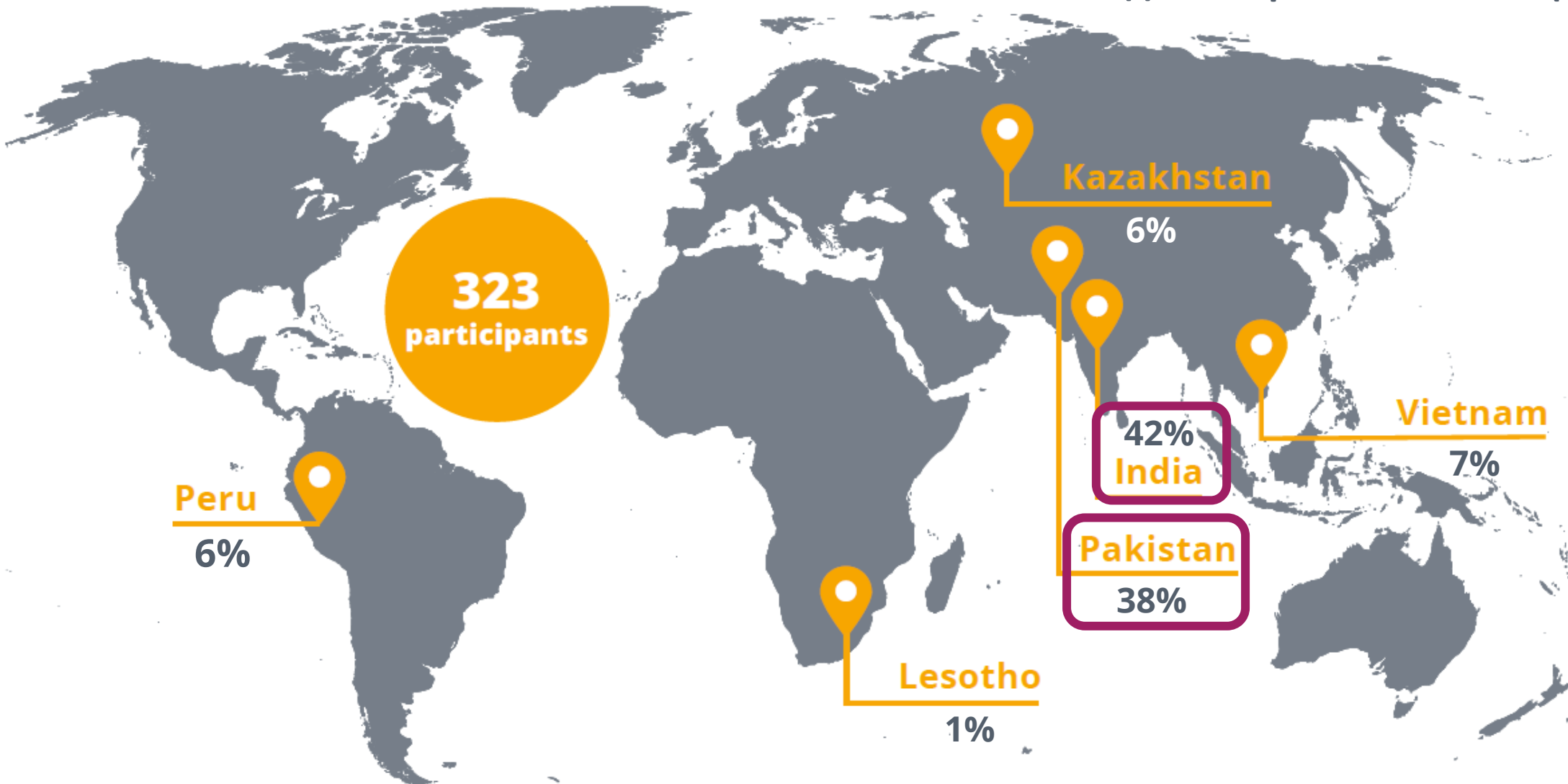
	Мазок отриц.	Мазок 1+	Мазок 2+	Мазок 3+
Отсутствие полости распада	Ограниченная	Ограниченная	Увеличенная	Увеличенная
Наличие полости распада	Ограниченная	Увеличенная	Увеличенная	Увеличенная

Ограниченная	Продолжительность 24 недели ; если отсроченный ответ на лечение* → продолжительность 39 недель
Увеличенная	Продолжительность 39 недель

* отсроченный ответ на лечение: положительный или не поддающийся оценке результат посева мокроты на 8-й неделе; *ИЛИ* любой положительный результат посева после 8-й недели

Результаты

Обследованные пациенты: 1030
Рандомизированные: 323 (31.4%)

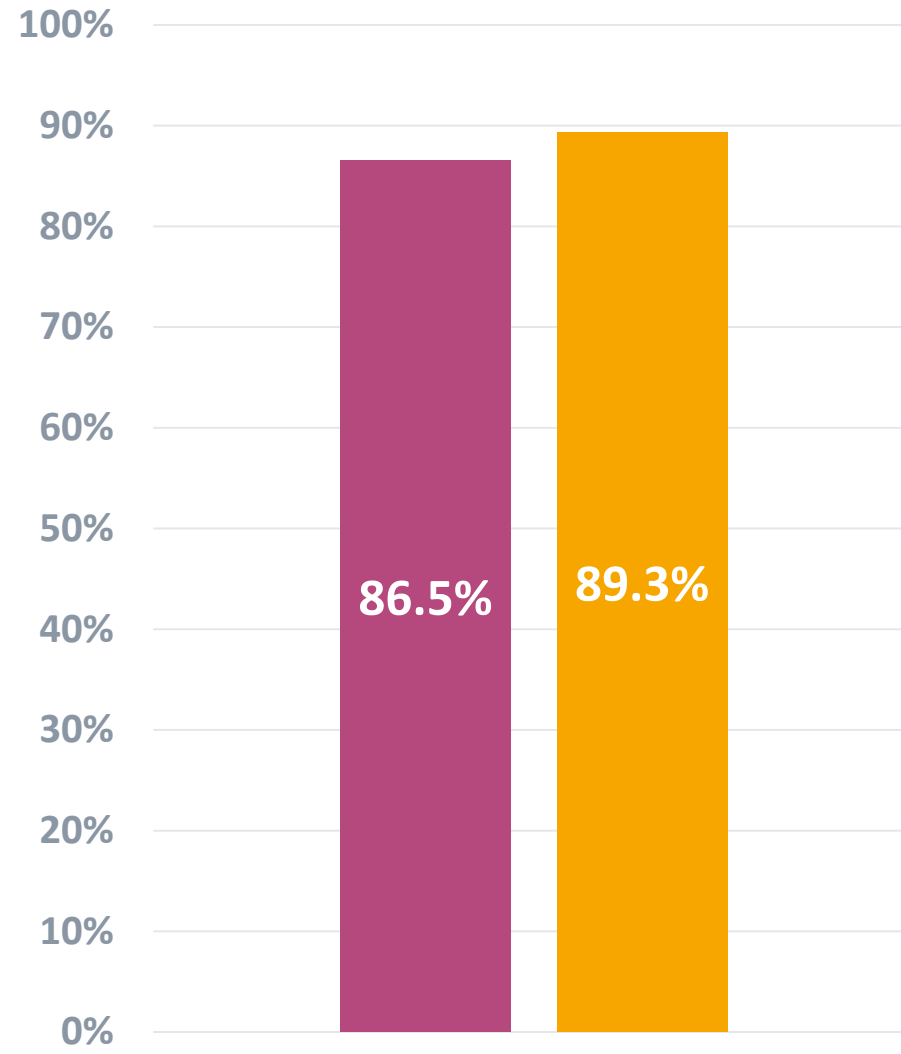


	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Всего
N (%)	163 (66.0%)	84 (33.9%)	247 (100.0%)
Женский пол	71 (43.6%)	43 (51.2%)	114 (46.2%)
Возраст*	31 [21.0; 42.0]	28.5 [20.0; 44.0]	30 [21.0; 42.5]
<18	11 (6.7%)	7 (8.3%)	18 (7.3%)
ИМТ*	17.5 [15.6; 20.2]	17.9 [15.3; 20.1]	17.6 [15.4; 20.1]
ВИЧ+	1 (0.6%)	3 (3.6%)	4 (1.6%)
HBsAg+	2 (1.2%)	3 (3.6%)	5 (2.0%)
Гепатит С+	7 (4.3%)	5 (6.0%)	12 (4.9%)
Диабет	37 (22.7%)	18 (21.4%)	55 (22.3%)
Полости	108 (66.3%)	57 (67.9%)	165 (66.8%)
Результат мазка, положительный	118 (72.3%)	61 (72.6%)	179 (72.4%)
Предшествующее лечение ТБ (любое)	64 (39.3%)	41 (48.8%)	105 (42.5%)

		Режимы	n (%)
Продолжительность лечения (недели)*		BCDL+Cs	59 (70.2%)
Средняя (CO)	77.6 (1.24)	BCDL+Cs+E	5 (6.0%)
Медианная [МКР]	78.0 [77.1; 78.0]	BCDL+Z	5 (6.0%)
		BCDL other	7 (8.4%)
		BCL+Cs+Z	8 (9.5%)

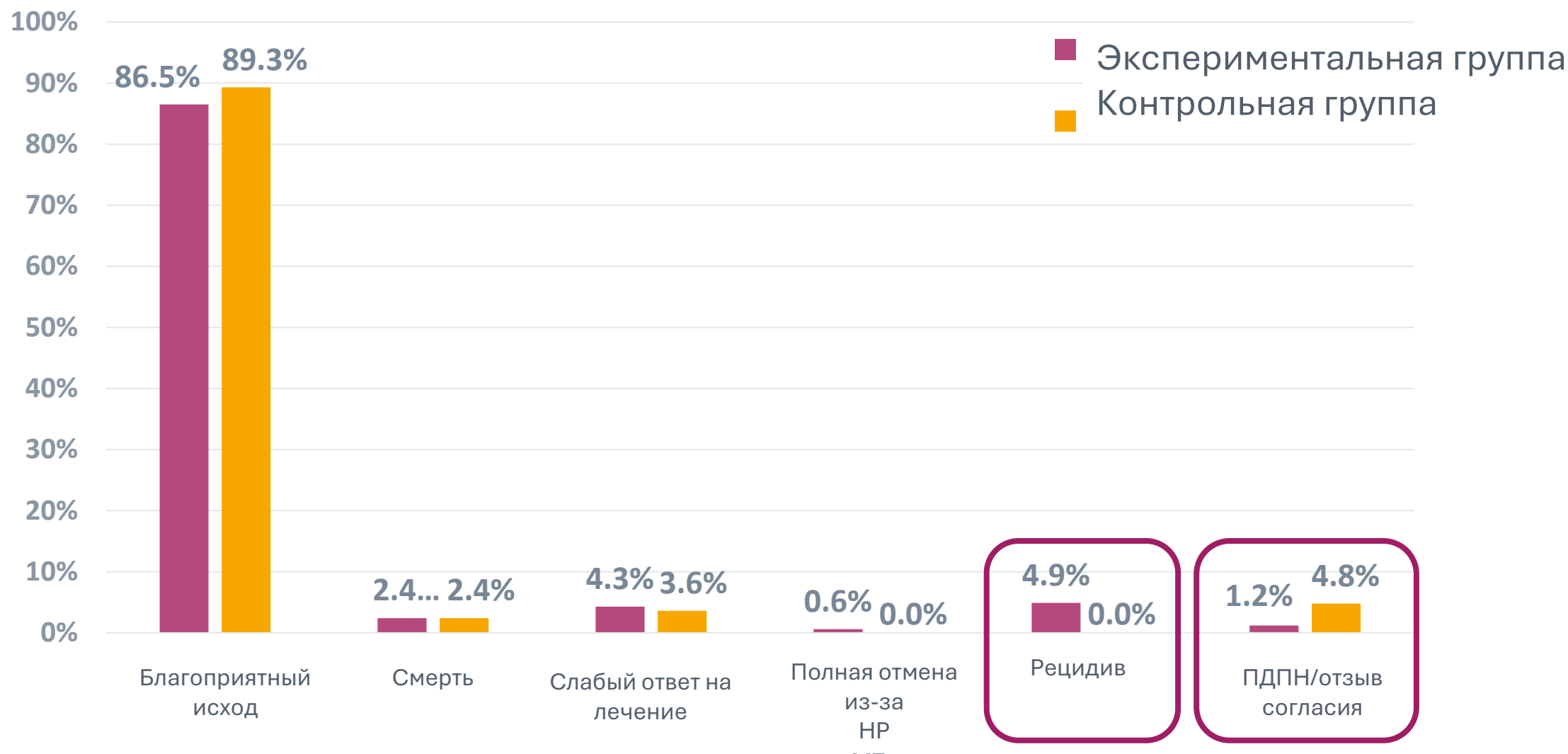
≈90% получали BCDL + 1 или более препаратов

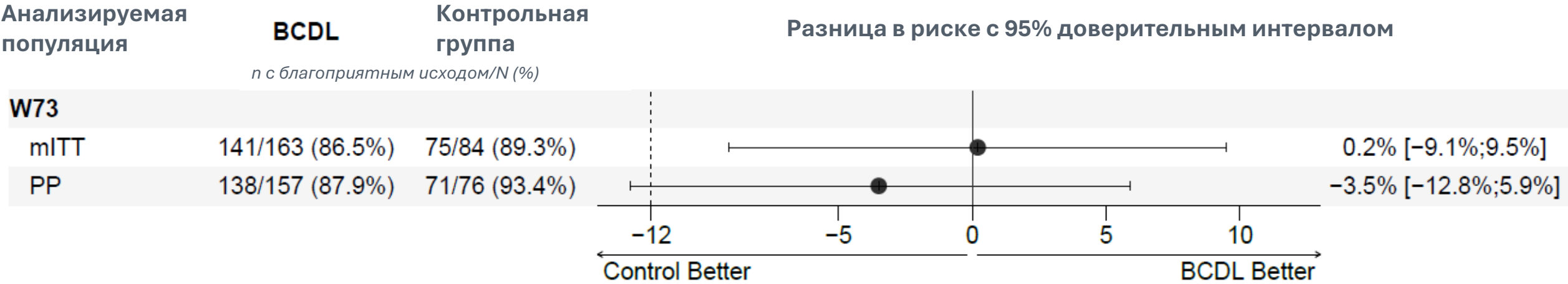
Результаты: эффективность

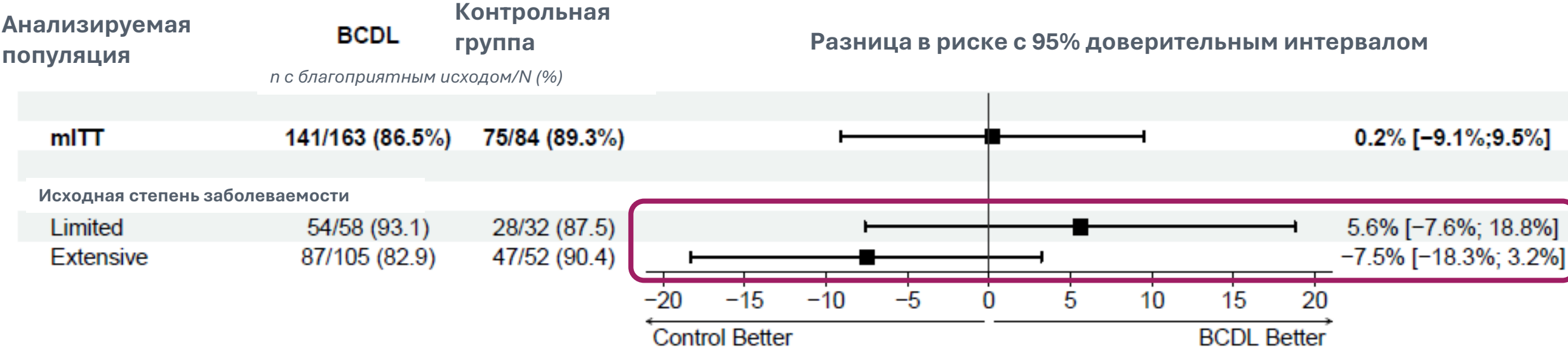


Экспериментальная
группа = 6-9BCDL

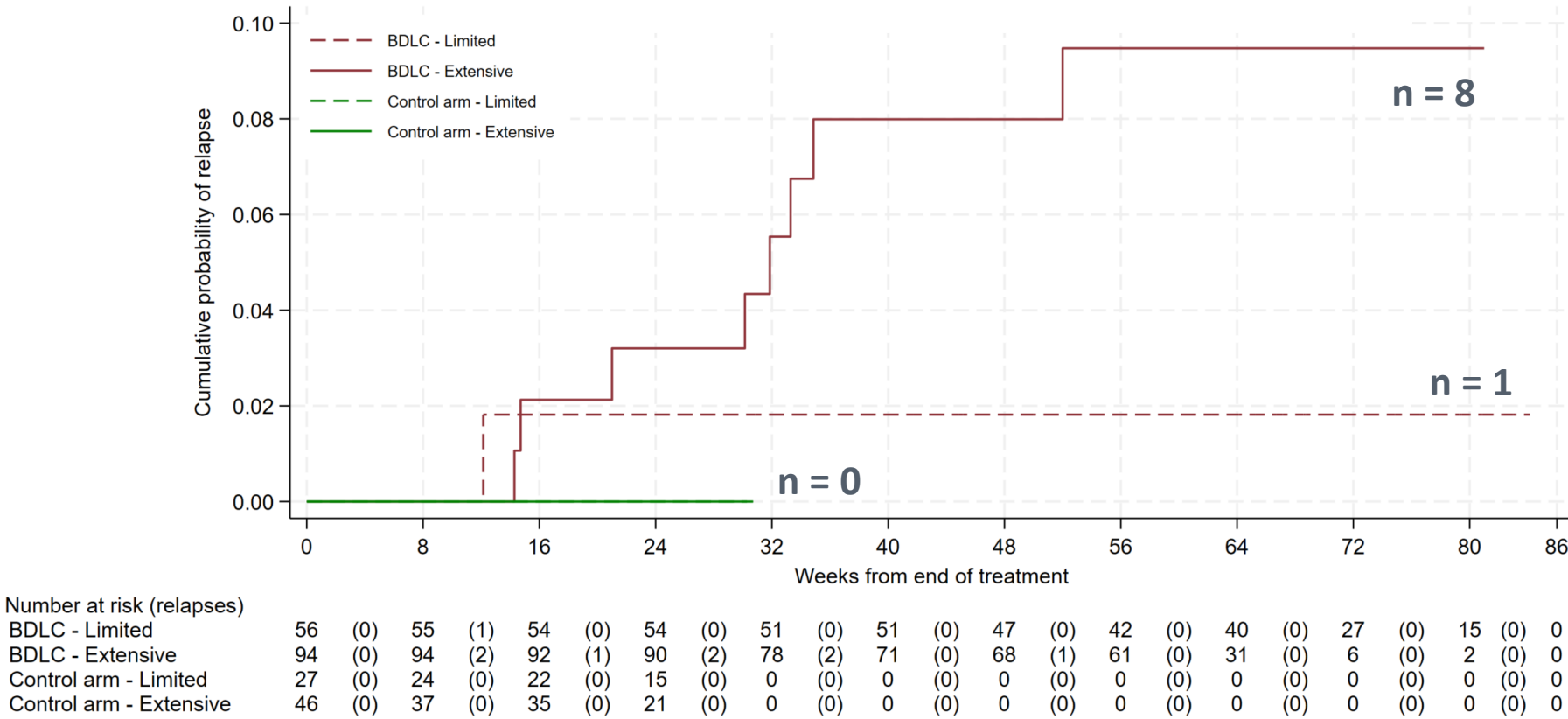
Контрольная группа = 18
месяцев
Сравнение со стандартом
лечения







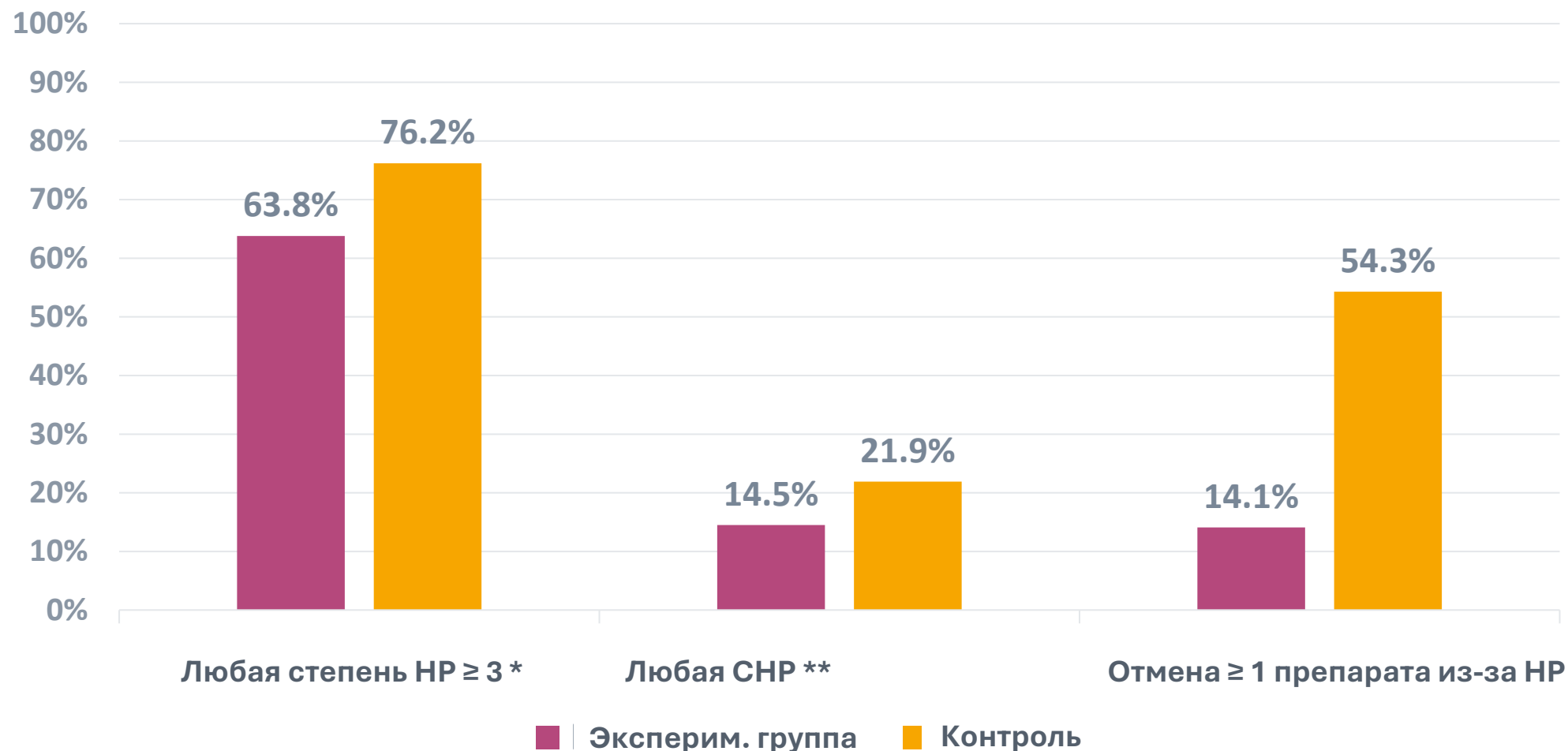
* скорректировано с учетом переменных стратификации рандомизации: страна и исходная степень заболевания



- Полногеномное секвенирование доступно для 9/9 рецидивов
- 9/9 – подтвержденные рецидивы
 - 7/9 – приобретенная лекарственная устойчивость

	BCDL (N = 163)	Контроль (N = 84)
% участников с приобретенной лекарственной устойчивостью, mITT	14/163 (8.6%)	2/84 (2.4%)
N протестированных пар	24	3
Деламанид	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Линезолид	2 (8.3%)	0 (0.0%)
Бедаквилин + клофазимин	7 (29.2%)	1 (33.3%)
Бедаквилин + клофазимин + деламанид	4 (16.7%)	1 (33.3%)

Результаты: безопасность

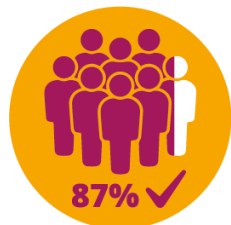


* Оценивается в соответствии со шкалой тяжести MSF; ** Серьезная нежелательная реакция = приводящее к смерти или угрозе для жизни; или приводящее к госпитализации, необратимой инвалидности или врожденному дефекту; или имеющее важное медицинское значение.

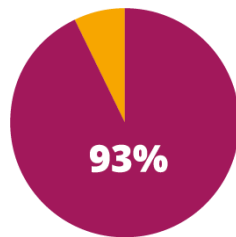
	Эксперимент. N=213	Контроль N=105	Всего N=318
Гематологическая токсичность* степени ≥3	26 (12.2%)	22 (21.0%)	48 (15.1%)
Периферическая нейропатия степени ≥3	41 (19.2%)	27 (25.7%)	68 (21.4%)
Гепатотоксичность степени ≥3	10 (4.7%)	4 (3.8%)	14 (4.4%)
Оптическая нейропатия степени ≥3	2 (0.9%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)
Удлинение интервала QT степени ≥3	3 (1.4%)	4 (3.8%)	7 (2.2%)

Ретроспективный анализ (post hoc); первичный анализ безопасности на 73-й неделе;
* Включает лейкемию 3-й степени, анемию или тромбоцитопению

Выводы



6-9BCDL для лечения пред-ШЛУ-ТБ → **высокий показатель выздоровления 87%**, *хотя немного ниже, чем при длительном режиме*



6-9BCDL демонстрирует **отличные результаты** у людей с **умеренной степенью тяжести ТБ** в начале лечения (показатель выздоровления 93%) → *предпочтителен для контрольной группы точки зрения длительности лечения, суточного количества принимаемых единиц дозирования, безопасности*



У людей с обширным ТБ **9-месячный режим BCDL** оказался **недостаточным для предотвращения рецидивов** → *может быть рекомендован длительный усиленный режим*



Фторхинолоны являются основным препаратом: другие рекомендуемые режимы лечения пред-ШЛУ-ТБ показали схожие показатели рецидивов → *тестирование на устойчивость к фторхинолонам имеет важнейшее значение*



Для определения оптимального режима лечения пред-ШЛУ-ТБ необходимы **специально разработанные** исследования с **внутренним контролем и надлежащим последующим наблюдением.**

Приоритеты доступа



Стоимость тестирования на фторхинолоны
остается слишком высокой!

323 участникам исследования и другим обследованным пациентам

Всем членам команды, исследователям и учреждениям, которые проводили исследование в течение 4 лет

Национальным программам борьбы с ТБ и всем местным партнерам в Индии, Казахстане, Лесото, Пакистане, Перу и
Вьетнаме

Спонсорам и партнерам по исследованию:



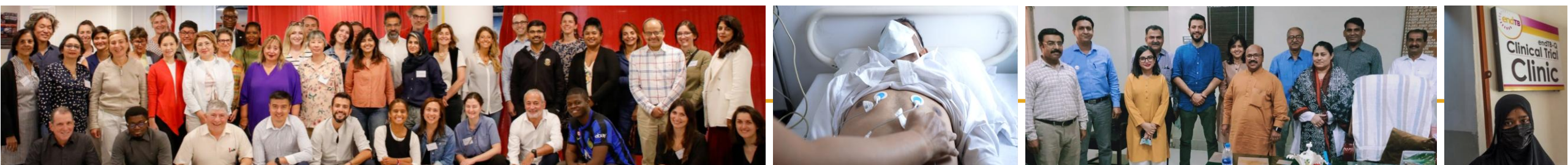
Основным исследователям, центральной команде endTB, всем принимавшим участие экспертным группам (Комитет по написанию протокола, Научный консультативный комитет, MSF Logistique, статистики, Клинический консультативный комитет, подразделение фармаконадзора, Совет по мониторингу данных и безопасности, Кампания MSF Access, Глобальный консультативный совет сообщества по туберкулезу, ВОЗ) и всем другим вспомогательным группам

Нашим соучредителям: MSF, PIH, Фонду Рамона Аресеса, Фонду Юнга по науке и исследованиям, а также нашему
давнему партнеру:





Мы благодарны всем участникам исследования endTB-Q и командам endTB-Q!



Are you interested in learning more from the endTB project data?

The **endTB Data Sharing Initiative (eDSI)** aims to give ethical, equitable and transparent access to endTB data for a range of users who share the common goal of increasing information to improve care for MDR-TB patients. It is a unique set of data on more than 3,700 participants spread across 4 continents.

Scan this QR code to learn more about eDSI



Спасибо за
внимание!
Вопросы?



TACTIC: TEST, AVOID, CURE TB IN CHILDREN

A survey of paediatric tuberculosis policies
in 14 countries

October 2024

TACTIC 
Test Avoid Cure TB in Children

СКАЧАТЬ
ОТЧЕТ



- **Эффективность:**

- Первичная цель: оценить, является ли частота благоприятных исходов у экспериментальной группы не хуже, чем у контрольной группы на 73-й неделе.
- Исследовательская цель: оценить первичную цель эффективности, стратифицированную по исходной степени заболевания.

- **Безопасность:** сравнить с контрольной группой в конце лечения (+4 недели)*:

- Нежелательные реакции (НР) 3-й степени или выше
- Серьезные нежелательные реакции (СНР)
- Нежелательные реакции, представляющие особый интерес (НРОИ)
- Смерть (по любой причине)
- Полная отмена ≥ 1 препарата из-за нежелательных реакций

* Ретроспективный анализ (post hoc); первичный анализ безопасности на 73-й неделе

Критерии включения

- Легочный ТБ, устойчивый к рифампицину, устойчивый к фторхинолонам (или неоднозначный результат в Индии/Пакистане)
- Возраст ≥ 15 лет
- Отрицательный тест на беременность
- Информированное согласие

Критерии исключения

- Аллергия или гиперчувствительность к исследуемым препаратам
- Прием препаратов, устойчивость к препаратам: бедаквилин, клофазимин, деламанид, линезолид
- Беременность, грудное вскармливание
- Серьезные отклонения лабораторных показателей от нормы
 - Нарушения нормальной концентрации калия в крови (K⁺) 2-ой степени или выше*
 - Другие нарушения электролитного баланса,* уровней гемоглобина, креатинина, печеночных ферментов 3-ей степени или выше
 - Отклонения результатов других тестов 4-ой степени или выше
- Факторы риска сердечной аритмии, включая QTcF ≥ 450 мс

* Некорректируемые

	Эксперимент. группа N=213	Контрольная группа N=105	Всего N=318
Смерть [#]	9 (4.2%)	2 (1.9%)	11 (3.5%)

Включая весь период последующего наблюдения; 5 случаев смерти не были включены в анализ эффективности: 3 случая среди людей, исключенных из mITT (популяции по модифицированному принципу назначенного лечения), и 2 случая, которые произошли после окончания участия в исследовании; только 2 случая (один на группу лечения) были оценены как связанные с противотуберкулезными препаратами

