

Надлежащая практика аМБЛ в рамках операционного исследования мКСЛ

7^й вебинар Виртуального медицинского консилиума (ВМК) в рамках Регионального операционного исследования по внедрению модифицированных краткосрочных безынъекционных схем лечения ЛУ-ТБ (мКСЛ)

4 июня 2021 г.

Liga Kuksa

аМБЛ

```
graph TD; A[аМБЛ] --- B[активный]; A --- C[мониторинг]; A --- D[безопасности]; A --- E[ЛП];
```

активный

мониторинг

безопасности

ЛП

Компоненты аМБЛ

1. Клинический мониторинг

- Активная и систематическая клиническая и лабораторная оценка во время лечения для выявления токсического воздействия ЛП и НЯ

2. Своевременное ведение НЯ

3. Систематический и стандартизованный учет и отчетность о НЯ

- Сбор данных о безопасности ЛП
- Предоставление данных как минимум о всех СНЯ и проведение оценки причинно-следственной связи
- Тесная координация работы национальных противотуберкулёзных служб и структур ФН

Уровень отчетности о безопасности ЛС в рамках аМБЛ

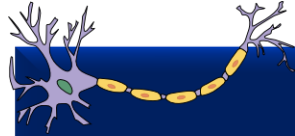
«Промежуточный пакет»

- Предусматривает учет и отчетность о
 - всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) и
 - исследуемых нежелательных явлениях (ИНЯ)

Серьезное нежелательное явление (СНЯ) - это

- любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства:
 - привело к смерти,
 - представляет непосредственную угрозу жизни,
 - требует госпитализации или ее продления,
 - приводит к стойкой или существенной нетрудоспособности или инвалидности,
 - привело к врожденному пороку развития,
 - по иной причине считается значимым с медицинской точки зрения и требует вмешательства.

Исследуемые в рамках ОИ мКСЛ нежелательные явления



Периферическая
нейропатия



Миелосупрессия

(анемия, тромбоцитопения,
нейтропения)



Патология
зрительного
нерва



Гепатит



Удлинение
интервала QTcF

K

Гипокалиемия



Острая почечная
недостаточность

Шкала оценки тяжести

- Она основана на стандартизированной и широко используемой таблице токсичности NIAIDS системы классификации Отдела микробиологии и инфекционных заболеваний (DMID), дополненной рядом терминов из шкалы общих терминологических критериев неблагоприятных явлений (CTCAE) Национального института рака США (NCI).
- Тяжесть нежелательного явления – это оценка его интенсивности на основе шкалы, описывающей признаки и симптомы и/или лабораторные показатели, соответствующие тому, что обычно считается легкой, умеренной, тяжелой или угрожающей жизни интенсивностью состояния.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ ФОРМ УВЕДОМЛЕНИЯ ОБ ИССЛЕДУЕМОМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ
ЯВЛЕНИИ (ИНЯ) И СЕРЬЕЗНОМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЯ ЯВЛЕНИИ

Для параметров, не включенных в таблицу, применяются следующие общие определения:

Степень 1 - ЛЕГКАЯ	Степень 2 - УМЕРЕННАЯ	Степень 3 - ТЯЖЕЛАЯ	Степень 4 - ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩАЯ
Преходящий или легкий дискомфорт (<48 часов); не требует никакого медицинского вмешательства/лечения	Легкое или умеренное ограничение активности - может потребоваться некоторая помощь; медицинское вмешательство/лечение требуется или требуется в минимальном объеме	Выраженное ограничение активности, обычно требуется некоторая помощь; требуется медицинское вмешательство/лечение, возможна госпитализация	Крайнее ограничение активности, требуется значительная помощь; требуется значительное медицинское вмешательство/лечение, вероятна госпитализация или паллиативная помощь

Пример #1

- Пациент начал лечение 26.10.2020, на тот момент величина интервала QTсF составляла 415 мсек, после 4 месяцев лечения (25.02.21) интервал QTсF составляет 502 мсек



Степень 3

Пример #2

- Пациентка 17 лет, с первичным лёгочным ТБ, мазок и посев положительный; МЛУ (HR) FQ чувствительностью. Сопутствующих заболеваний нет. Начато лечение 05.04.2021 с режимом #1: Vdq Lfx Lzd Cfz Cs в стандартных дозах. Больная привержена к лечению, но в течение последних 10 дней, много плачет, в контакт не вступает, сидит в углу и плачет.
- Cs временно отменен в течение недели, состояние улучшилось. ЭКГ и клинические анализы в пределах нормы.



Степень 1 ?

Степень 2 ?

Степень 3?

Степень 4?

Что за нежелательное явление?

Для параметров, не включенных в таблицу, применяются следующие общие определения:

Степень 1 - ЛЕГКАЯ	Степень 2 - УМЕРЕННАЯ	Степень 3 - ТЯЖЕЛАЯ	Степень 4 - ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩАЯ
Преходящий или легкий дискомфорт (<48 часов); не требует никакого медицинского вмешательства/лечения	Легкое или умеренное ограничение активности - может потребоваться некоторая помощь; медицинское вмешательство/лечение требуется или требуется в минимальном объеме	Выраженное ограничение активности, обычно требуется некоторая помощь; требуется медицинское вмешательство/лечение, возможна госпитализация	Крайнее ограничение активности, требуется значительная помощь; требуется значительное медицинское вмешательство/лечение, вероятно госпитализация или паллиативная помощь

Пример #3

- 46-летняя женщина с легочным МЛУ-ТБ, устойчивым к R, H, но чувствительным к FQ.
- 29.12.20 начато лечение Lfx 1000 мг, Bdq 400/200 мг, Lzd 600 мг, Cfz 100 мг, Cs 750 мг.
- 18.01. 21. зарегистрированы сильные боли в суставах и мышцах, которые стали сказываться на повседневной активности. Также прописали НПВП.



Форма отчета о СНЯ/ИНЯ

- Форма отчета о СНЯ/ИНЯ призвана обеспечить надлежащую оценку случая и соответствующую отчетность в соответствии с применимыми международными стандартами (ICH E2B). Доступные поля должны быть заполнены максимально подробно с учетом доступной на момент составления отчета информации.
- При возникновении любого серьезного нежелательного явления или исследуемого **нежелательного явления 3-й и 4-й степени тяжести** (7 ИНЯ) необходимо заполнить форму отчета о СНЯ/ИНЯ
- Форма содержит важнейшую информацию, необходимую для проведения надлежащей оценки причинно-следственной связи, и удобна в использовании (большинство полей требуют лишь выбора (постановки галочки))

B AEI/SAE information

B1 Event onset date ____/____/____ dd/mm/yyyy B2 Event end date ____/____/____ dd/mm/yyyy

B3 Term of AE (select only ONE)

1 Peripheral neuropathy	2 Myelosuppression	3 Prolonged QT interval	4 Hepatitis	5 Optic neuritis
6 Hypokalemia	7 Acute kidney injury	8 Nausea/vomiting	9 Diarrhea	10 Arthralgia
11 Vertigo	12 Hearing loss	13 Headache	14 Sleep disturbance	15 Abdominal pain
16 Anorexia	17 Gastritis	18 Depression	19 Tinnitus	20 Allergic reaction
21 Skin rash	22 Seizure	23 Hypothyroidism	24 Psychosis	25 Suicidal thoughts
26 Other (specify)				

B4 Is Adverse event serious? 1 Serious 2 Non-serious

Форма отчета о СНЯ/ИНЯ

- Если все признаки и симптомы, наблюдаемые у пациента, могут быть сгруппированы в рамках одного диагноза, необходимо указать диагноз, выбрав один из терминов нежелательного явления в разделе “В”.
 - В ситуациях, когда на момент заполнения отчета указание диагноза невозможно, и/или произошло явление, отличное от перечисленных, другой термин или признаки и симптомы должны быть приведены в поле «другое» в разделе В.
- Обратите внимание, что должен быть выбран или указан только один термин для НЯ.
- При возникновении **более чем одного** нежелательного явления новая форма отчета о СНЯ/ИНЯ должна быть заполнена отдельно.

Adverse Event of Interest (AEI) and Serious Adverse Event (SAE) Report Form (part II)

Country Study site Participant ID

AEI/SAE information Adverse event (from part I) If other specify

D D1 Suspected drug **1-Levofloxacin** **2-Bedaquiline** **3-Linezolid** **4-Clofazimine** **5-Cycloserine** **6-Delamanid**

Daily dose (g)

Batch number

Treatment start date dd/mm/yyyy

Treatment stop date dd/mm/yyyy

D2 Action taken in response to A

If dose reduced, New daily dose (g)

On dd/mm/yyyy

If drug interrupted

From dd/mm/yyyy

To dd/mm/yyyy

If drug permanently withdrawn

On dd/mm/yyyy

D3 Event diminished after drug stopped/dose reduced?

D4 Event reappeared after drug/dose reintroduction?

D5 Causality assessment: Is AE related to drug?

if other drug, specify:

Other causal factors or Interacting Drugs

E Concomitant medications (Including the drugs taken within 2 week prior to the event and drugs with the long half file)

Drug name (INN) Daily dose (g) and route Indication Treatment start date Treatment stop date Continued

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Form Completion Name of person completing form Date Form completed dd/mm/yyyy

I исследуемое нежелательное явление (ИНЯ) или серьезное нежелательное явление (СНЯ)

Код участника

4

Клиническое

Месяц лечения	д с
0	9,
1	1,
2	1
3	1,
4	1,
5	2,

B1. Дата начала НЯ

B4. Является ли НЯ серьезное?

B2. Дата окончания явления

B.4.1. Если " ДА", критерия серьезности:

B3. Наименование НЯ

B5. Степень тяжести

B3.1. Если другое, указать

B6. Исход явления

Подозреваемое лекарство (укажите все препараты схемы лечения)

D1. Подозреваемое лекарство	D2. Меры, принимаемые в ответ	D3. НЯ ослабло после отмены/снижения дозы?	D4. НЯ снова возникло после повторного назначения преп/ дозы	D5. Оценка причинно-следственной связи: Связано с препаратом?
1 - Lfx	1 - Доза оставлена без и...	9 - н/п	9 - н/п	9 - н/п
2 - Bdq	1 - Доза оставлена без и...	9 - н/п	9 - н/п	9 - н/п
3 - Lzd	2 - Доза снижена	1- ДА	1- ДА	1- ДА
4 - Cfz	1 - Доза оставлена без и...	9 - н/п	9 - н/п	9 - н/п
5 - Cs	1 - Доза оставлена без и...	9 - н/п	9 - н/п	9 - н/п

Condition term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anaemia	10.5 - 9.5 g/dL [105 - 95 g/L]	9.4 - 8.0 g/dL [94 - 80 g/L]	7.9 - 6.5 g/dL [79 - 65 g/L]	< 6.5 g/dL [< 65 g/L]

Comments



Преобразование довольно плохое, но самое худшее - это заполнение документов о неблагоприятном событии.