

Клиническое испытание BEAT Tuberculosis

(развитие доказательной
базы для лечения ТБ)

Др Франческа Конради
Технический сотрудник
штаб-квартиры ВОЗ



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



Дизайн клинического испытания BEAT Tuberculosis

Открытое рандомизированное контролируемое исследование для установления эффективности и безопасности стратегии исследования, состоящей из 6 месяцев приема бедаквилина (B), деламанида (D) и линезолида (L) с левофлоксацином (Lfx) и клофазимином (C) по сравнению с действующим южноафриканским стандартом лечения (стратегия контроля)

ClinicalTrials.gov Identifier: **NCT04062201**

PACTR Trial ID: **PACTR201908619497716**

2

Основные цели

Эффективность

Успешность лечения оценивается в конце лечения

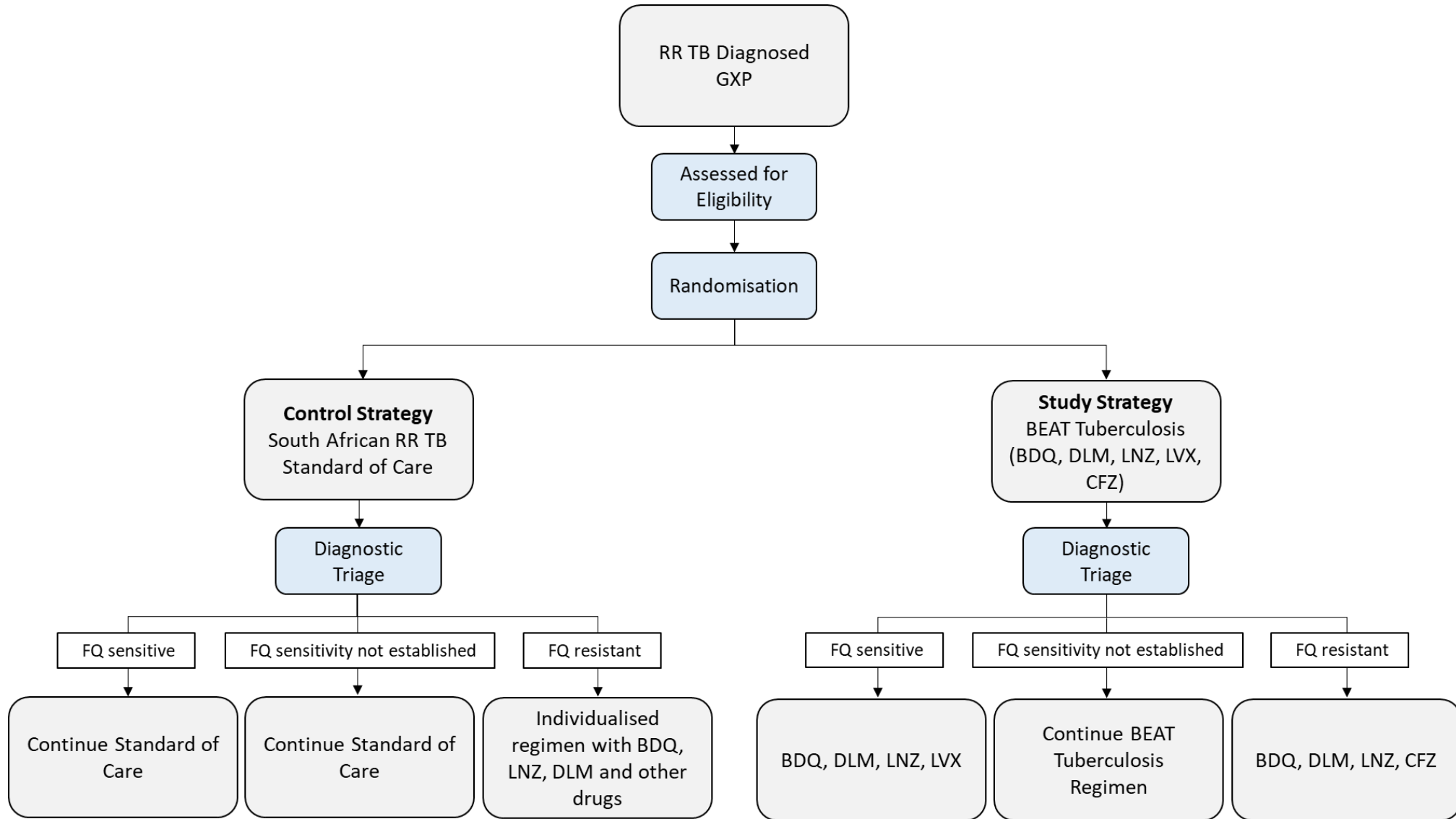
и

В конце наблюдения (76 недель после
рандомизации)

Безопасность

Нежелательные явления 3-й степени или выше
во время лечения

3



Основные критерии включения

- Мужчины или женщины в возрасте от 6 лет и старше, включая кормящих грудью и/или беременных женщин
- Вес более или равен 16 кг
- Легочный РУ-ТБ
- Участники старше 12 лет должны иметь подтвержденный легочный ТБ с первоначальным лабораторным результатом устойчивости как минимум к рифампицину, подтвержденным генотипическим или фенотипическим тестированием за последние три месяца
- Участники в возрасте от 6 до 12 лет должны иметь либо подтвержденный легочный РУ-ТБ, либо вероятный легочный РУ-ТБ, и направляющим врачом или исследователем должно быть принято решение о лечении ребенка от РУ-ТБ
- Беременным участникам следует пройти ультразвуковое исследование для подтверждения жизнеспособной внутриматочной беременности до включения в исследование
- Готовность пройти тест на ВИЧ и в случае положительного результата пройти лечение соответствующей АРТ

Демография

Участники BEAT

	Control Strategy	Study Strategy	Total
Total randomised	200	203	403
Study site			
Port Elizabeth	182 (91%)	184 (91%)	366 (91%)
Durban	18 (9%)	19 (9%)	37 (9%)
Age (years)			
Median (IQR)	34.5 (27.0, 44.0)	35.0 (28.0, 43.0)	35.0 (28.0, 43.0)
Under 18	17 (8%)	13 (6%)	30 (7%)
Gender			
Female	85 (42%)	85 (42%)	170 (42%)
Race			
Black	160 (80%)	150 (74%)	310 (77%)
Mixed	40 (20%)	50 (25%)	90 (22%)
White	0	3 (1%)	3 (1%)
BMI (kg/m²)			
Median (IQR)	19.3 (17.2, 22.4)	19.1 (17.0, 22.0)	19.2 (17.1, 22.2)
Under 18.5	82 (41%)	85 (42%)	167 (41%)
HIV Status			
HIV Positive	100 (50%)	105 (52%)	205 (51%)
CD4 Median (IQR)	229.0 (87.0, 395.0)	168.0 (85.0, 298.5)	194.0 (87.0, 362.0)

Эффективность

Первичный результат

Первичный результат	Контроль	Группа исследования	Всего
Всего рандомизированно	200	202	402
Успешный результат по окончании лечения и последующего наблюдения Всего	172 (86.0%)	174 (86.1%)	346 (86.1%)
Излечение в конце лечения и конце наблюдения	162 (81.0%)	161 (79.7%)	323 (80.3%)
Излечение в конце лечения, посев отрицательный при последнем осмотре	10 (5.0%)	13 (6.4%)	23 (5.7%)

Первичный результат

Первичный результат	Контроль	Группа исследования	Всего
Всего рандомизированно	200	202	402
Успешный результат по окончании лечения и последующего наблюдения Всего	172 (86.0%)	174 (86.1%)	346 (86.1%)
Излечение в конце лечения и конце наблюдения	162 (81.0%)	161 (79.7%)	323 (80.3%)
Излечение в конце лечения, посев отрицательный при последнем осмотре	10 (5.0%)	13 (6.4%)	23 (5.7%)

10

Первичный результат

Первичный результат	Контроль	Группа исследования	Всего
Всего	22 (11.0%)	14 (6.9%)	36 (9.0%)
Неудача лечения	10 (5.0%)	7 (3.5%)	17 (4.2%)
Потеря для наблюдения	4 (2.0%)	2 (1.0%)	6 (1.5%)
Умер находясь на лечении	7 (3.5%)	4 (2.0%)	11 (2.7%)
Не оценен	1 (0.5%)	1 (<0.5%)	2 (<0.5%)
Неудачное завершение наблюдения	6 (3.0%)	14 (6.9%)	20 (5.0%)
Рецидив после излечения в конце лечения	4 (2.0%)	10 (5.0%)	14 (3.5%)
Умер после излечения в конце лечения	2 (1.0%)	4 (2.0%)	6 (1.5%)

Первичный результат

Первичный результат	Контроль	Группа исследования	Всего
Всего	22 (11.0%)	14 (6.9%)	36 (9.0%)
Неудача лечения	10 (5.0%)	7 (3.5%)	17 (4.2%)
Потеря для наблюдения	4 (2.0%)	2 (1.0%)	6 (1.5%)
Умер находясь на лечении	7 (3.5%)	4 (2.0%)	11 (2.7%)
Не оценен	1 (0.5%)	1 (<0.5%)	2 (<0.5%)
Неудачное завершение наблюдения	6 (3.0%)	14 (6.9%)	20 (5.0%)
Рецидив после излечения в конце лечения	4 (2.0%)	10 (5.0%)	14 (3.5%)
Умер после излечения в конце лечения	2 (1.0%)	4 (2.0%)	6 (1.5%)

Безопасность

Нежелательные явления 3-5 степени

	Control Strategy	Study Strategy	Total	RD (95% CI)
Randomised and starting treatment	200	202	402	
Grade 3-5 AEs	76 (38.0%)	69 (34.2%)	145 (36.1%)	3.8% (-5.5%, 13.2%)
Grade 3-5 AEs during treatment	74 (37.0%)	63 (31.2%)	137 (34.1%)	5.8% (-3.4%, 15.1%)

Нежелательные явления 3-5 степени (возникшие у 3 или более участников)

	Контроль	Исследование	Всего
Всего рандомизировано	200	202	402
Нет НЯ 3-5 степени	124 (62.0%)	133 (65.8%)	257 (63.9%)
Любое НЯ 3-5 степени	76 (38.0%)	69 (34.2%)	145 (36.1%)
Анемия	29 (14.5%)	33 (16.3%)	62 (15.4%)
Периферическая нейропатия	12 (6.0%)	15 (7.4%)	27 (6.7%)
Повышение АЛАТ	9 (4.5%)	4 (2.0%)	13 (3.2%)
Продление интервала QT	7 (3.5%)	6 (3.0%)	13 (3.2%)
Неврит зрительного нерва	2 (1.0%)	5 (2.5%)	7 (1.7%)

15

Дети

Первичная эффективность

Первичный результат	Контроль	Исследование	Всего
Всего рандомизировано (популяция ITT)	17	13	30
Успешный результат по окончании лечения и последующего наблюдения			
Всего	17 (100.0%)	13 (100.0%)	30 (100.0%)
Излечение в конце лечения и в конце последующего наблюдения	17 (100.0%)	13 (100.0%)	30 (100.0%)

Первичная безопасность

	Control Strategy	Study Strategy	Total	RD (95% CI)
Randomised and starting treatment	17	13	30	
Grade 3-5 AEs	7 (41.2%)	3 (23.1%)	10 (33.3%)	18.1% (-14.6%, 50.8%)
Grade 3-5 AEs during treatment	6 (35.3%)	3 (23.1%)	9 (30.0%)	12.2% (-20.0%, 44.5%)

НЯ 3-5 степени тяжести

	Контроль	Исследование	Всего
Всего	17	13	30
Нет НЯ 3-5 степени тяжести	10 (58.8%)	10 (76.9%)	20 (66.7%)
Любое НЯ 3-5 степени тяжести	7 (41.2%)	3 (23.1%)	10 (33.3%)
Периферическая нейропатия	3 (17.6%)	1 (7.7%)	4 (13.3%)
Анемия	2 (11.8%)	1 (7.7%)	3 (10.0%)
Неврит зрительного нерва	1 (5.9%)	1 (7.7%)	2 (6.7%)
Нейтропения	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
Неудача лечения	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
Снижение веса	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)

19

Беременность

Исходы беременности

Учас тник	Ветвь	Рандомизаци я	Зарегистрированная беременность	Дата исхода	Исход	недели*
1	Исследование	18/03/2021	18/03/2021	01/05/2021	Рождение живого ребенка в срок	6.3
2	Контроль	22/07/2021	19/07/2021	22/09/2021	Преждевременное живорождение	8.9
3	Контроль	27/09/2022	20/09/2022	20/12/2022	Рождение живого ребенка в срок	12.0
4	Контроль	28/09/2022	12/10/2022	27/12/2022	Рождение живого ребенка в срок	12.9
5	Исследование	27/05/2022	27/05/2022	27/09/2022	Рождение живого ребенка в срок	17.6
6	Контроль	17/09/2021	17/09/2021	26/01/2022	Рождение живого ребенка в срок	18.7
7	Исследование	09/11/2021	09/06/2021	25/03/2022	Рождение живого ребенка в срок	19.4
8	Контроль	21/01/2022	17/02/2022	22/07/2022	Рождение живого ребенка в срок	26.0
9	Контроль	01/02/2022	16/03/2022	21/10/2022	Рождение живого ребенка в срок	37.4
10	Исследование	07/09/2021	09/03/2022	30/05/2022	Рождение живого ребенка в срок	37.9

21

Первичный результат эффективности среди беременных женщин

Первичный результат	Контроль	Исследование	Всего
Всего рандомизировано (популяция ITT)	6	4	10
Успешный результат по окончании лечения и последующего наблюдения		3 (75.0%)	9 (90.0%)
Излечение в конце лечения и в конце последующего наблюдения	6 (100.0%)	3 (75.0%)	9 (90.0%)
Неудачное завершение наблюдения			
Всего	0	1 (25.0%)	1 (10.0%)
Рецидив после излечения в конце лечения	0	1 (25.0%)	1 (10.0%)

У одного из участников рецидив произошел через 7 месяцев после родов в срок.

НЯ 3-5 степени по кодированию MedDRA среди беременных женщин

	Контроль	Исследование	Всего
Всего рандомизированно	6	4	10
Нет НЯ 3-5 степени	4 (66.7%)	4 (100.0%)	8 (80.0%)
Любое НЯ 3-5 степени	2 (33.3%)	0	2 (20.0%)
Острый живот	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)

23

31 неудача лечения

- 14 рецидивов
- 17 неудач лечения

FQ-
чувств.заболевание
(n=14)

- В начале лечения устойчивость к BDQ не проверялась
- У одного пациента в контрольной группе развилась устойчивость к FQ и BDQ (неудача лечения)

FQ-устойчивое
заболевание (17)

- Рецидив после излечения в конце лечения**
- Два пациента в группе исследования приобрели резистентность к BDQ
- Неудача лечения**
- Три пациента в группе исследования приобрели резистентность к BDQ
- Три пациента в контрольной группе приобрели резистентность к BDQ

Приобретенная
устойчивость

Выводы

- BDLL/C — эффективная и безопасная стратегия лечения, которую можно использовать по сравнению со стандартным лечением туберкулеза с МЛУ/РУ и пре-ШЛУ-ТБ. Исследование BEAT TB, проведенное в Индии, показало схожие результаты:
- У 139 из 153 пациентов (91%) был благоприятный исход.
- У четырнадцати пациентов (9%) был неблагоприятный исход: 4 смерти, 7 изменений в лечении, 2 бактериологических неудачи и 1 отмена. Во время лечения у 85 пациентов (52%) развилась миелосупрессия, у 69 (42%) наблюдалась периферическая нейропатия, и ни у одного не было удлинения интервала QTc(F) >500 мс.
- Через 48 недель наблюдения у 131 пациента наблюдался устойчивый успех лечения с разрешением нежелательных явлений у большинства.

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Bedaquiline, Delamanid, Linezolid, and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis

Chandrasekaran Padmapriyadarsini,¹ Vikram Vohra,² Anuj Bhatnagar,³ Rajesh Solanki,⁴ Rathinam Sridhar,⁵ Lalitkumar Anande,⁶ M. Muthuvijayalakshmi,¹ Meera Bhatia Rana,² Bharathi Jeyadeepa,¹ Gaurav Taneja,³ S. Balaji,¹ Prashant Shah,⁴ N. Saravanan,¹ Vijay Chavan,⁶ Hemanth Kumar,¹ Chinnayin Ponnuraja,¹ Viktoriya Livchits,⁷ Monica Bahl,⁸ Umesh Alavadi,⁷ K. S. Sachdeva,⁹ and Soumya Swaminathan^{10,11}; for the BEAT India Team^a

Реализация

Коррекция анемии до начала лечения

Беременность

- Первый триместр
- Второй и третий триместр
- Кормление грудью

Перерыв лечения и пропущенные дозы

- Со стороны медицинского работника
- Вопросы приверженности

Продление лечения

26

Анемия до начала лечения

Все короткие схемы лечения должны предоставляться в комплексе

Линезолид является важнейшим компонентом лечения

Все лекарства необходимо принимать как можно дольше

Причины анемии у больного туберкулезом

- ТБ
- ВИЧ
- Дефицит железа/фолиевой кислоты

27

Стратегии управления

Анемия 3 степени НВ менее 8 г/дл

- Признаки декомпенсации

Отсрочка лечения и коррекция анемии с помощью переливания крови

Начните BDLLfxC и повторяйте измерение НВ еженедельно

Используйте схему лечения без линезолида

28

Беременность и кормление грудью

Когда начинать лечение во время беременности?

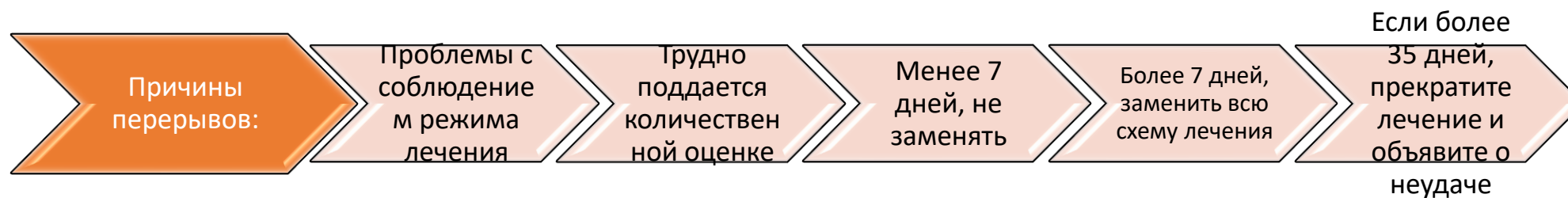
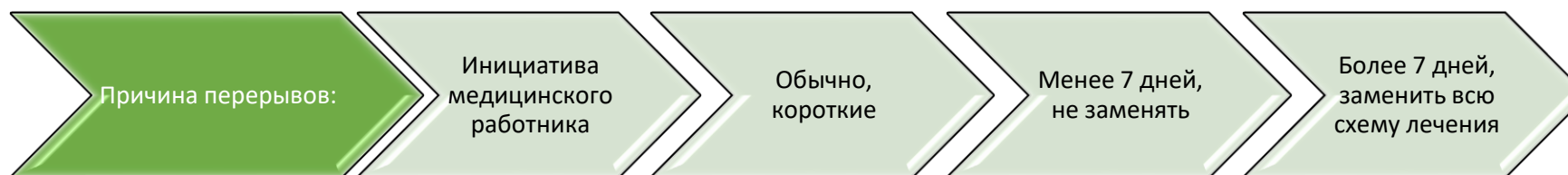
- Как только поставлен диагноз РУ-ТБ
- В доклинических исследованиях нет доказательств тератогенности
- Остерегайтесь анемии
- Цель — конверсия посева к моменту родов

Когда начинать лечение при грудном вскармливании?

- Как только поставлен диагноз РУ-ТБ
- Продолжайте грудное вскармливание, если это возможно
- Профилактическое лечение левофлоксацином для младенца

29

Как управлять перерывами в лечении



30

Когда следует продлить лечение BDLLfxC

Согласно протоколу, если конверсия посева не произошла к 16 неделе

Причины поздней конверсии

- Плохая приверженность
- Недиагностированная резистентность, которая могла быть передана или приобретена
- Обширное легочное заболевание

31

Заключение

- Стратегия BDLLfxC в течение 6 месяцев является альтернативой ВРАЛ М
- Расширенные показания для детей до 14 лет, беременных и кормящих женщин
- Дороже, чем ВРАЛМ