

Новые девятимесячные схемы лечения туберкулеза, устойчивого к рифампицину: результаты исследования endTB

Виртуальный медицинский консилиум ЕРБ ВОЗ по туберкулезу, 26-й вебинар

Лоренцо Гульельметти,
директор проекта endTB



Клиническое исследование endTB : предыстория и дизайн

Цели проекта endTB

- Расширить доступ к новым/перепрофилированным противотуберкулезным препаратам
- Найти лучшие, более короткие и менее токсичные схемы лечения.
- Сгенерировать и распространить доказательную базу



Компоненты проекта endTB

Обсервационное исследование endTB (завершено)
17 стран, > 2600 пациентов

Клиническое исследование endTB (завершено) 7 стран, 750 участников. **Устойчивый к рифампицину и чувствительный к FQ ТБ легких (FQ-S)**. 9 месяцев

Испытание endTB-Q (последующее наблюдение) 6 стран, 324 участника
Легочный туберкулез, устойчивый к рифампицину и FQ (FQ-R), от 6 до 9 месяцев

- Рандомизированное контролируемое открытое исследование не меньшей эффективности III фазы
- Сравнивает каждую из 5 экспериментальных схем с контролем.
 - Эффективность
 - Безопасность
- Байесовская адаптивная рандомизация ^{2,3} :
 - Фиксированное соотношение 1:1:1:1:1 для первых 180 пациентов, затем
 - Скорректированные вероятности рандомизации в соответствии с не меньшими показателями по отрицательному результату посева на 8-й неделе и по благоприятному исходу на 39-й неделе у экспериментальных групп по сравнению с контрольной группой.
- Выявить как можно больше схем, работающих не хуже, чем контрольная схема
- Вторичная рандомизация в группу снижения дозы линезолида на 16 неделе с 600 мг в день до:
 - 600 мг 3 раза в неделю
 - 300 мг в день

¹ Guglielmetti et al, *Trials*, 2021;² Cellamare et al, *Clinical Trials*, 2017; ³Cellamare et al, *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016.

Дизайн исследования endTB

endTB3

9BDLLfxZ

endTB2

9BCLLfxZ

endTB4

9DCLLfxZ

endTB1

9BLMZ

endTB5

9DCMZ

Контроль

Стандарт рекомендуемый ВОЗ*

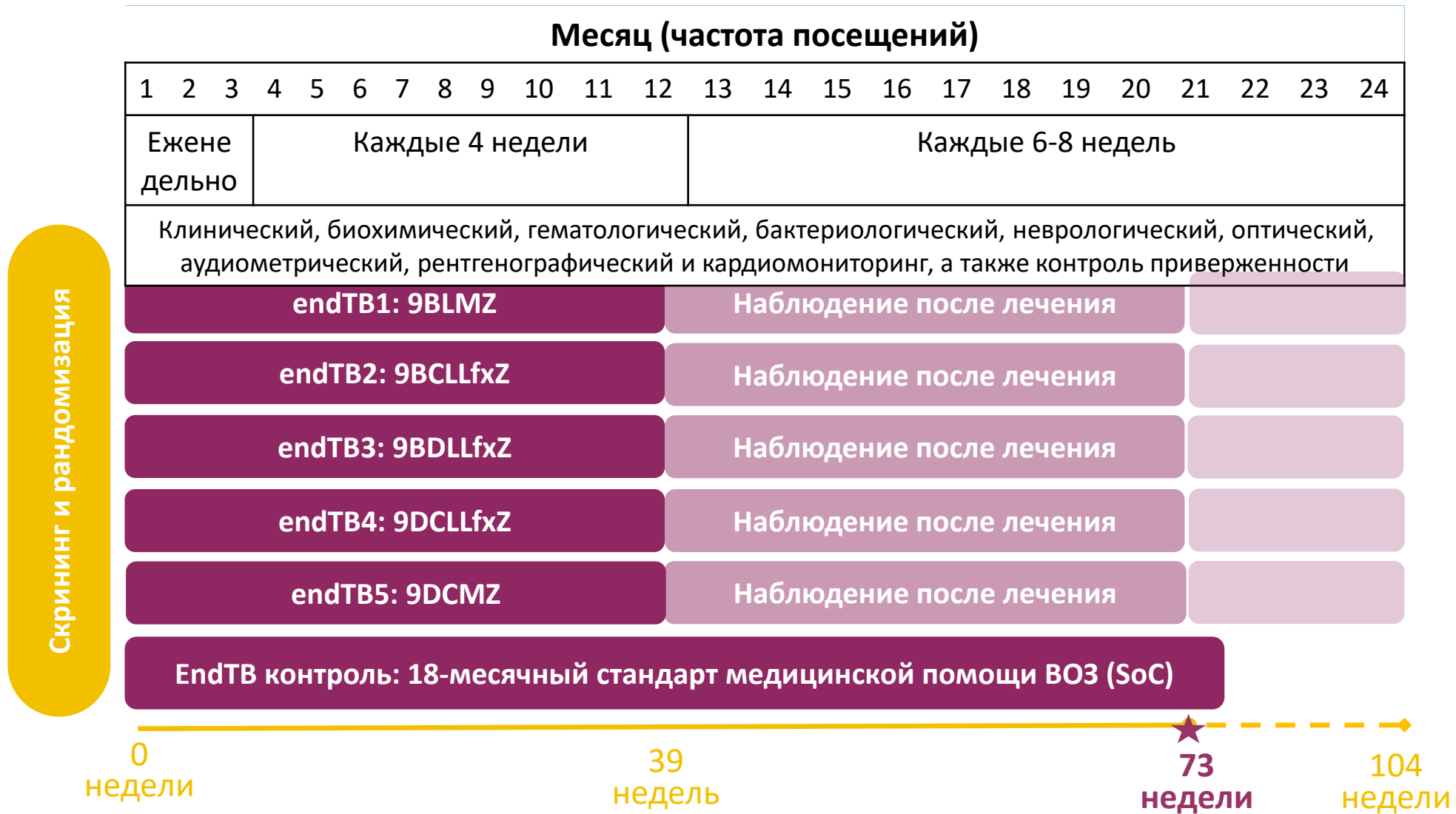
*

* 81,4% участников использовали схемы, соответствующие текущим рекомендациям ВОЗ.

Новые препараты: В=бедаквилин, D=деламамид.
Перепрофилированные препараты: С=клофазимин,
L=линезолид.

Фторхинолоны: Lfx=левофлоксацин,
M=моксифлоксацин.

Дизайн исследования endTB: Схема исследования



исключения

Включение

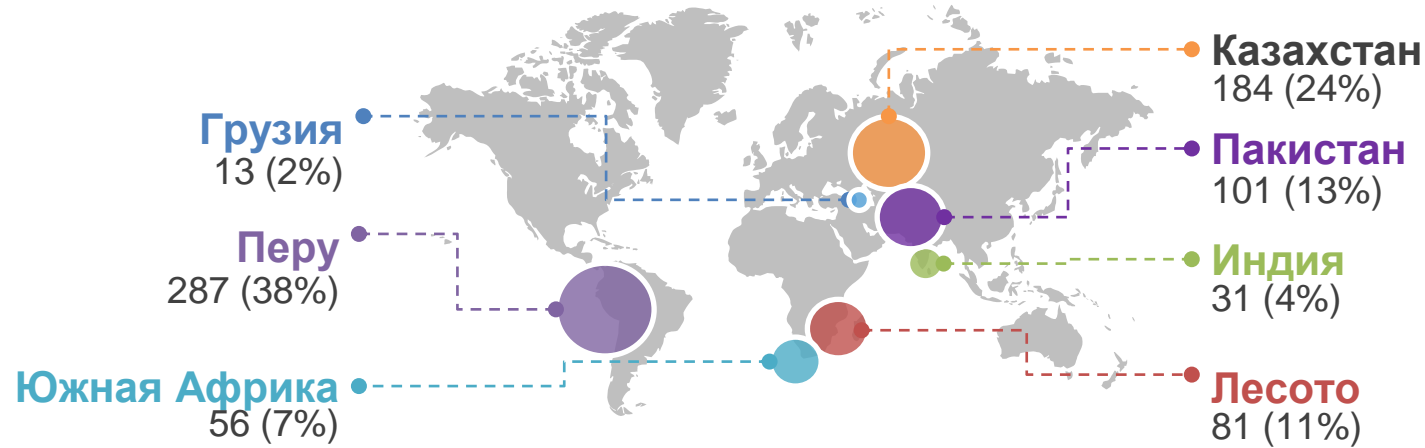
- **Легочный туберкулез, устойчивый к RIF, чувствительный к FQ**
- **≥ 15 лет**
- Отрицательный тест на беременность
- Информированное согласие

Исключение

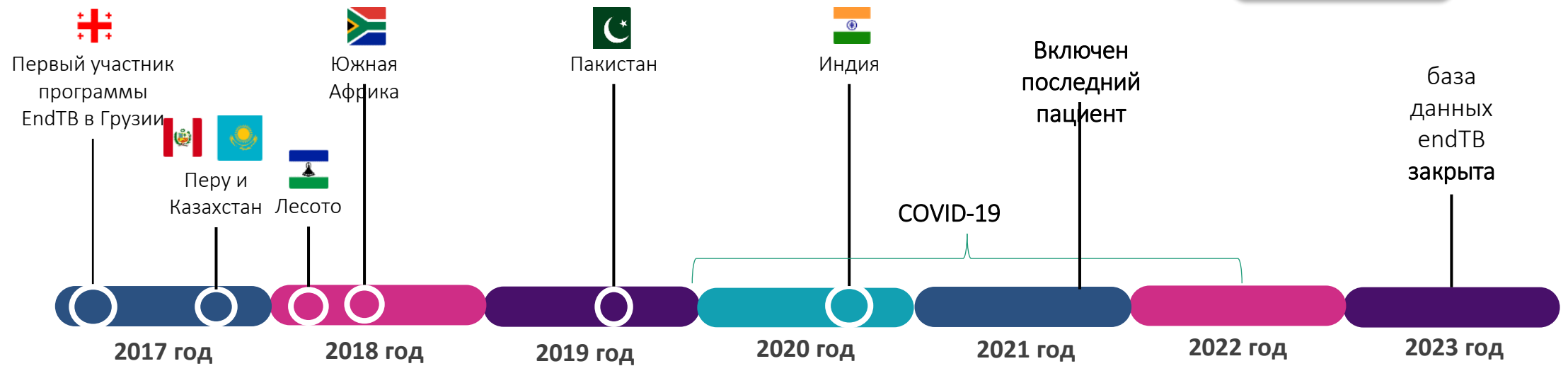
- Аллергия или повышенная чувствительность к исследуемым препаратам
- Экспозиция, устойчивость: Bdq, Dlm, Lzd, Cfz
- Беременность, кормление грудью
- Тяжелые лабораторные отклонения
 - К⁺ нарушения 2 степени или выше*
 - Другие нарушения электролитов*, гемоглобина, креатинина, ферментов печени 3 степени и выше.
 - Другие тесты с отклонением 4 степени тяжести или выше
- Кардиологические факторы риска
 - QTcF ≥ 450 мс
 - Другие факторы, предрасполагающие к сердечной аритмии

* Неисправимый

Клиническое исследование endTV



- 7 страны
- 12 мест
- 1539 прошедших скрининг
- 754 рандомизированных
- Более 18 000 посещений



Популяция безопасности

- Все рандомизированные участники, получившие ≥ 1 дозу исследуемых схем.

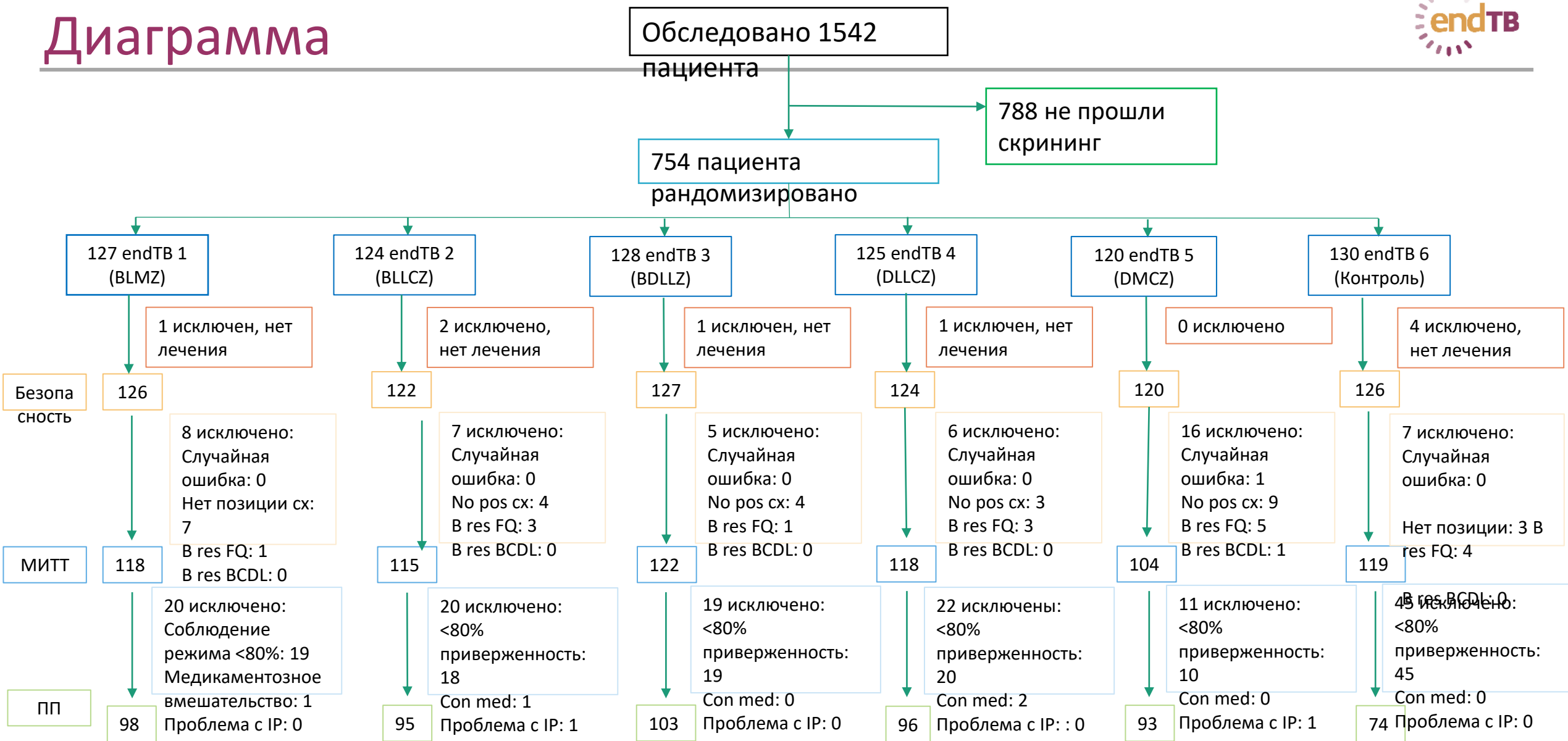
Популяция с модифицированным намерением лечиться (mITT) (совместная первичная)

- Группа безопасности с культурально-положительным и устойчивым к RIF туберкулезом; с любыми данными после исходного уровня; и без устойчивости к Bdq, Cfz, Dlm, FQ и/или Lzd .

Популяция по протоколу (PP) (совместная первичная)

- Участники популяции mITT, которые:
 - **Прошли курс лечения в соответствии с протоколом** (или не прошли из-за неэффективности лечения или смерти). Курс лечения в соответствии с протоколом включает 80% ожидаемых доз в течение 120% продолжительности режима.
 - Не подвергались воздействию **запрещенных сопутствующих лекарств** или противотуберкулезных препаратов не соответствующих протоколу **более 7 дней**.

Диаграмма



Нет тт : Нет исследования уход получил | Случайная ошибка: Рандомизировано по ошибке | No pos сх: раньше не было позитивной культуры рандомизация | B res FQ: исходная устойчивость к фторхинолонам (моксифлоксацину и/или левофлоксацину) при фенотипическом ТЛЧ | B res BCDL: исходная устойчивость к бедаквилину, деламаниду, линезолиду или клофазимину при фенотипическом ТЛЧ | <80% приверженность: <80% соблюдение протокола лечения* | Против med: >7 дней запрещенного сопутствующего лечения* | Проблема с ИП: >7 дней ИП, не

Выбранные характеристики на начало исследования

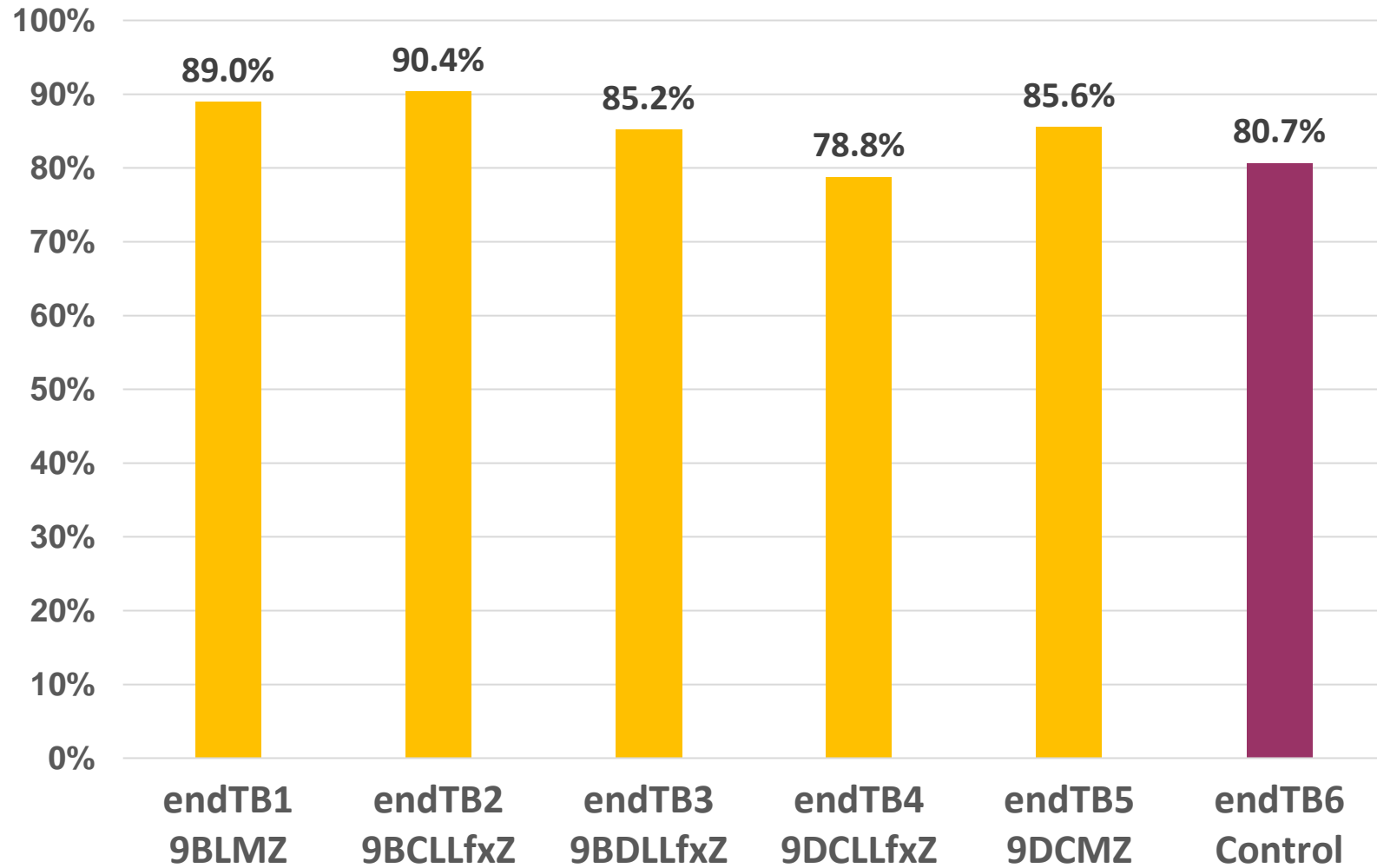


Характеристики	Всего (N = 696)
Возраст (лет), медиана (диапазон)	32,0 [15,0;71,0]
Пол, женский	264 (37,9%)
ИМТ (кг/м ²), медиана (IQR)	20,4 [18,0;22,8]
Устойчивость к пиразинамиду	374 (53,7%)
ВИЧ-положительный*	98 (14,1%)
Гепатит Б*	17 (2,4%)
Гепатит С*	26 (3,7%)
Диабет	104 (14,9%)
Мазок мокроты положительный	565 (81,2%)
Каверны в легких	396 (56,9%)
Предыдущий прием других препаратов 2 ^{го} ряда.	78 (11,2%)

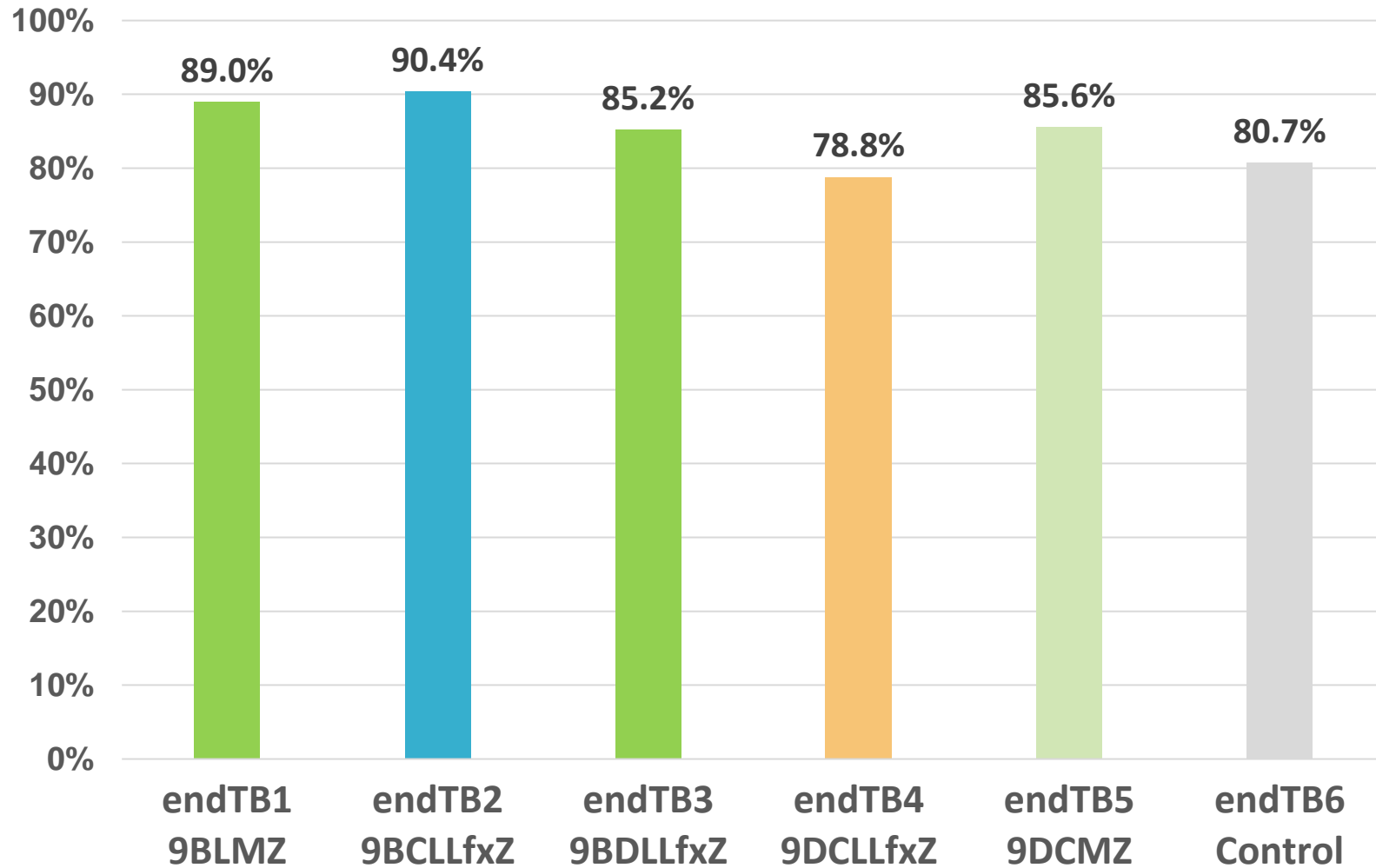
* Предыдущий анамнез, новый диагноз во время скрининга/исходных посещений исследования, новый диагноз во время исследования

Клиническое исследование endTB: Результаты эффективности

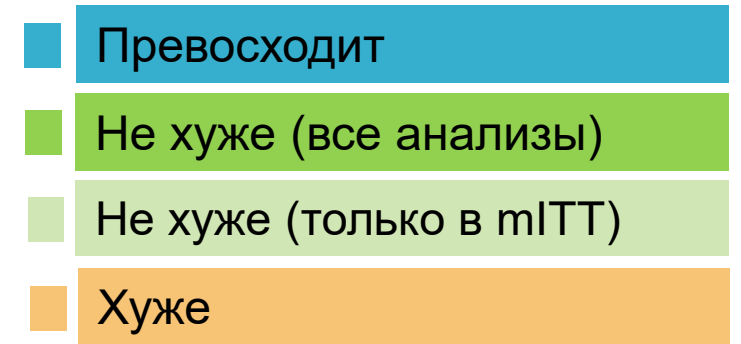
Схемы борьбы с туберкулезом | Эффективность и сравнение с контролем, МИТТ (N=696)



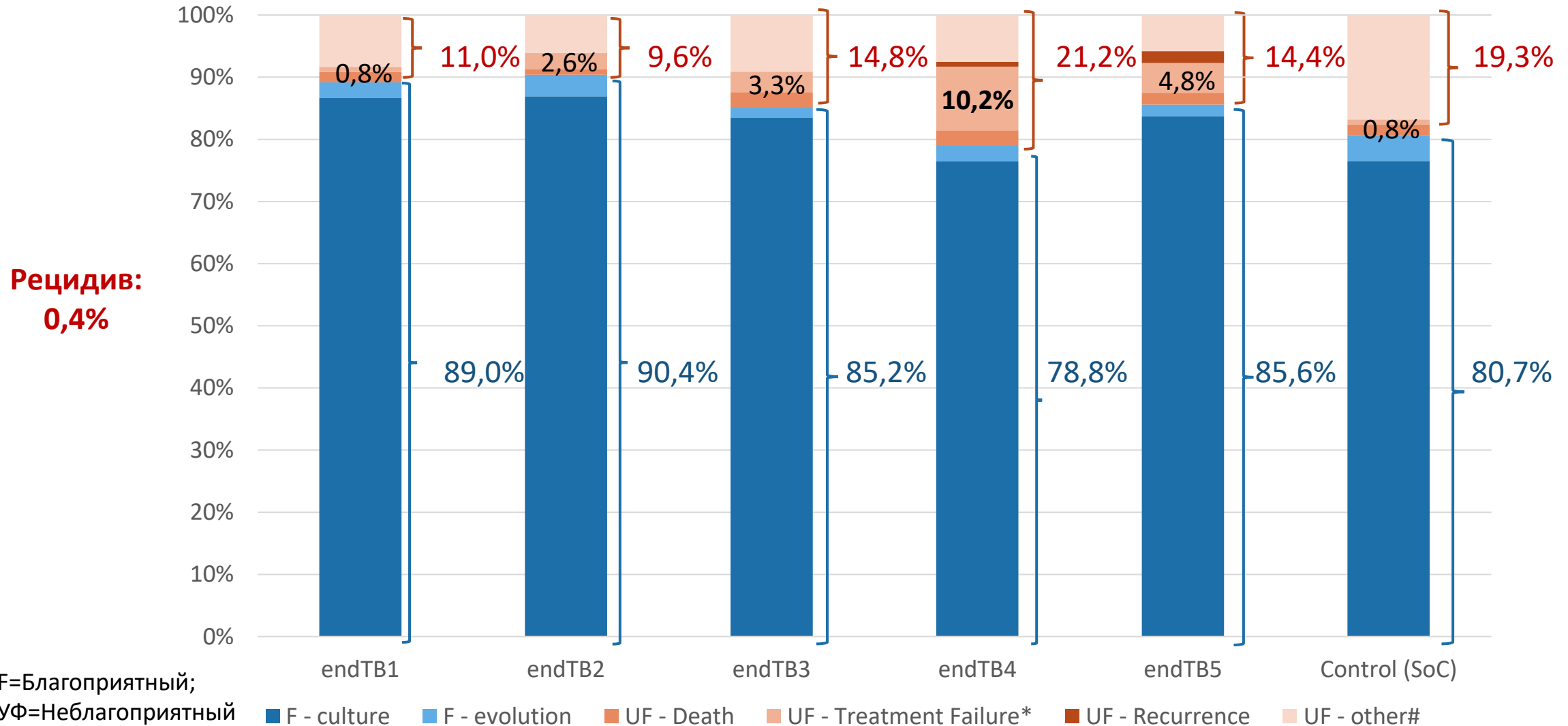
Схемы борьбы с туберкулезом | Эффективность и сравнение с контролем, мИТТ (N=696)



Эффективность по сравнению с контролем

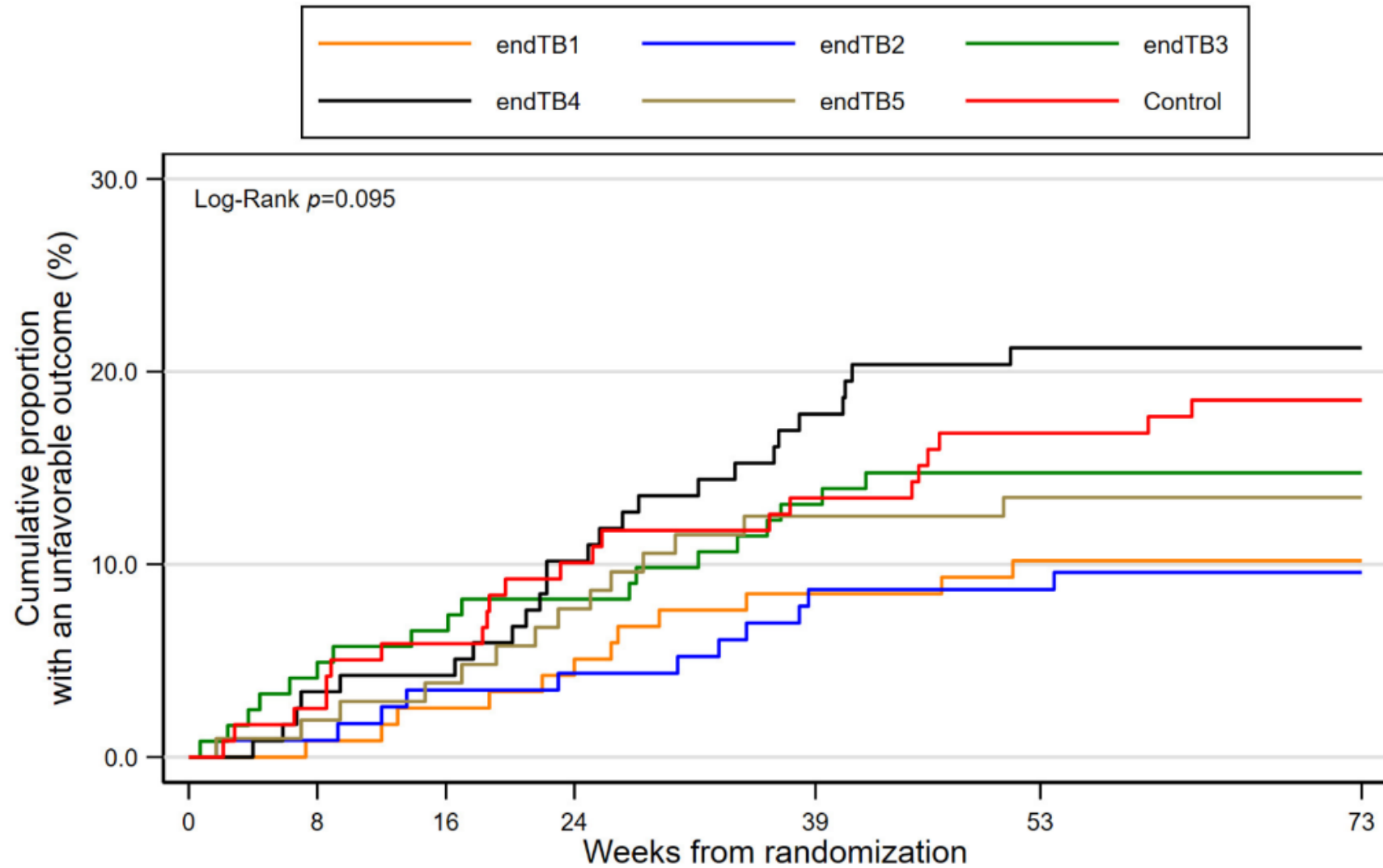


Подробные результаты лечение на 73й неделе, МИТТ



* Неудача лечения = плохая эволюция (включая отсутствие культуры с 65 по 73 неделю) (7); позитивная культура (19)

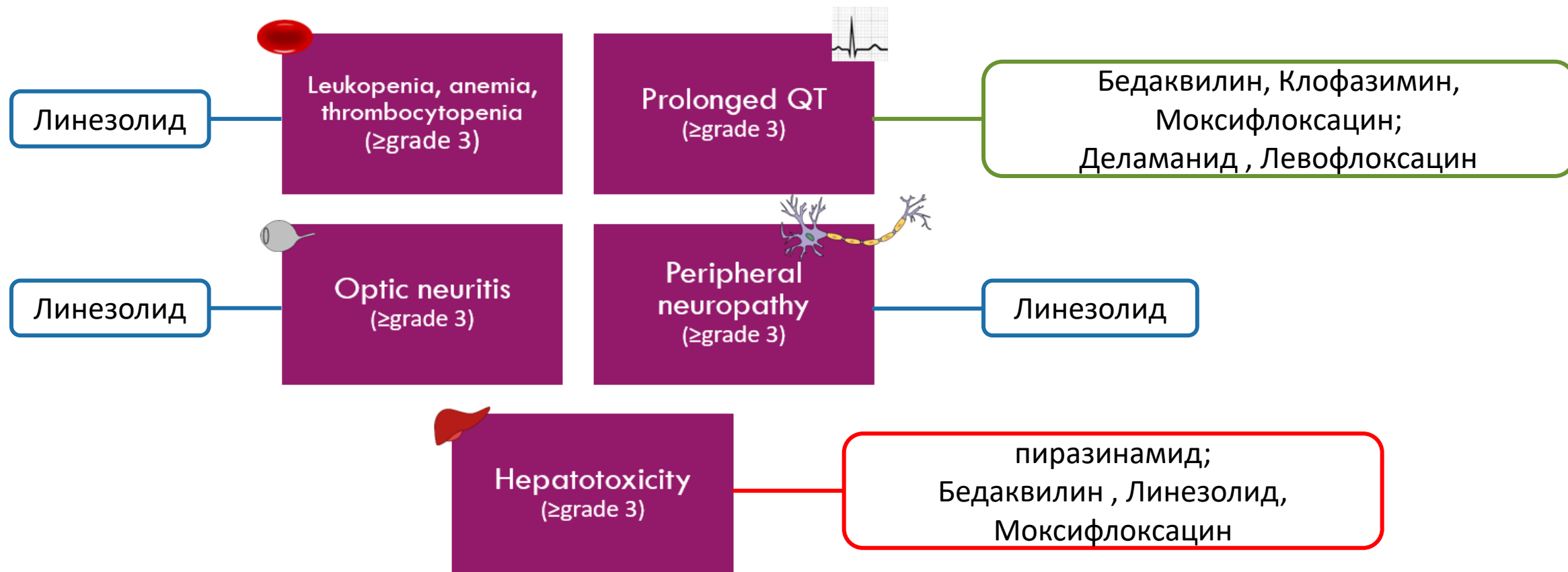
Плохая приверженность/LTFU (23); инициирование прекращения приема препарата, связанного с НЯ (11); отзыв согласия (16); Не подлежит оценке после лечения (6), Решение исследователя (4), Беременность/кормление грудью (2), Использование запрещенных сопутствующих препаратов (1)



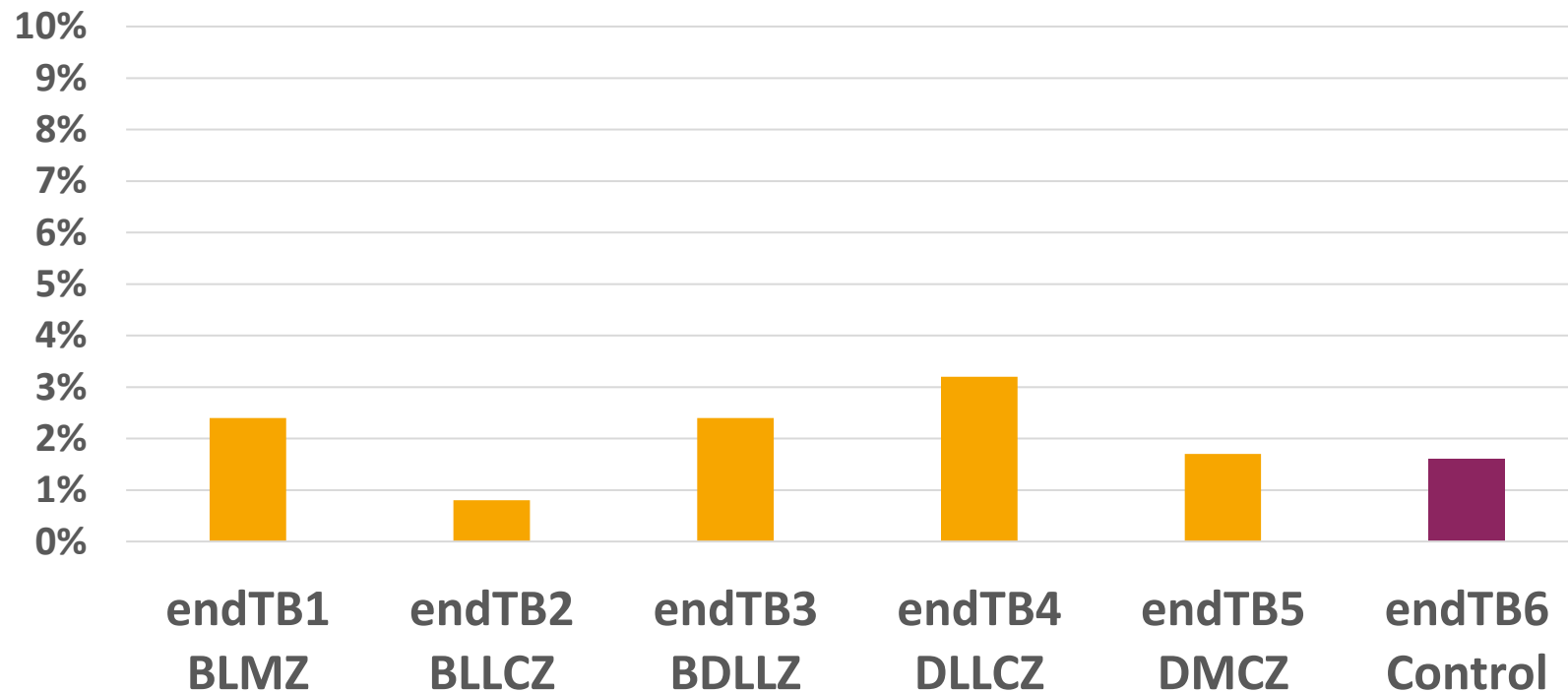
- Предоставляет надежные доказательства в пользу 3 схем, которые оказались не хуже современных контрольных схем лечения (endTB1=BLMZ, endTB2=BLLCZ, endTB3=BDLLZ).
 - Предлагает **варианты лечения, ориентированные на пациента**, для всех возрастных групп: взрослых, подростков, детей (все препараты в схемах имеют педиатрическую форму, одобрены для применения у детей) и беременных.
 - Отличные результаты в популяции с **тяжелым течением заболевания и сопутствующими заболеваниями** (ВИЧ, СД, гепатит В/С)
- Кроме того, endTB5 (DMCZ) предлагает возможную, сокращенную, полностью пероральную альтернативу для пациентов, которые не могут принимать линезолид или бедаквилин.
- Важность хорошо работающего лечения в контрольной группе
 - Устанавливает **высокую планку не меньшей эффективности** (по сравнению с другими исследованиями)
 - Может привести к **большей достоверности доказательств**, сильная рекомендация.

Клиническое исследование endTB: результаты безопасности

Нежелательные явления, представляющие особый интерес (AESI)



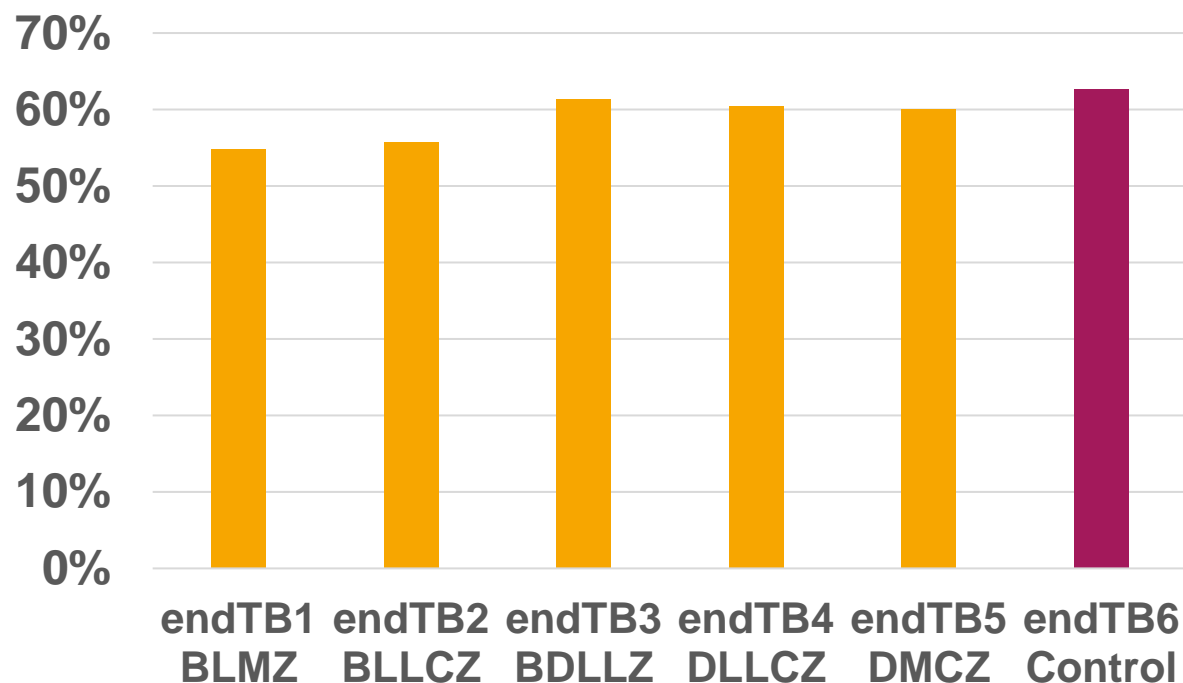
Смерть (любая причина)



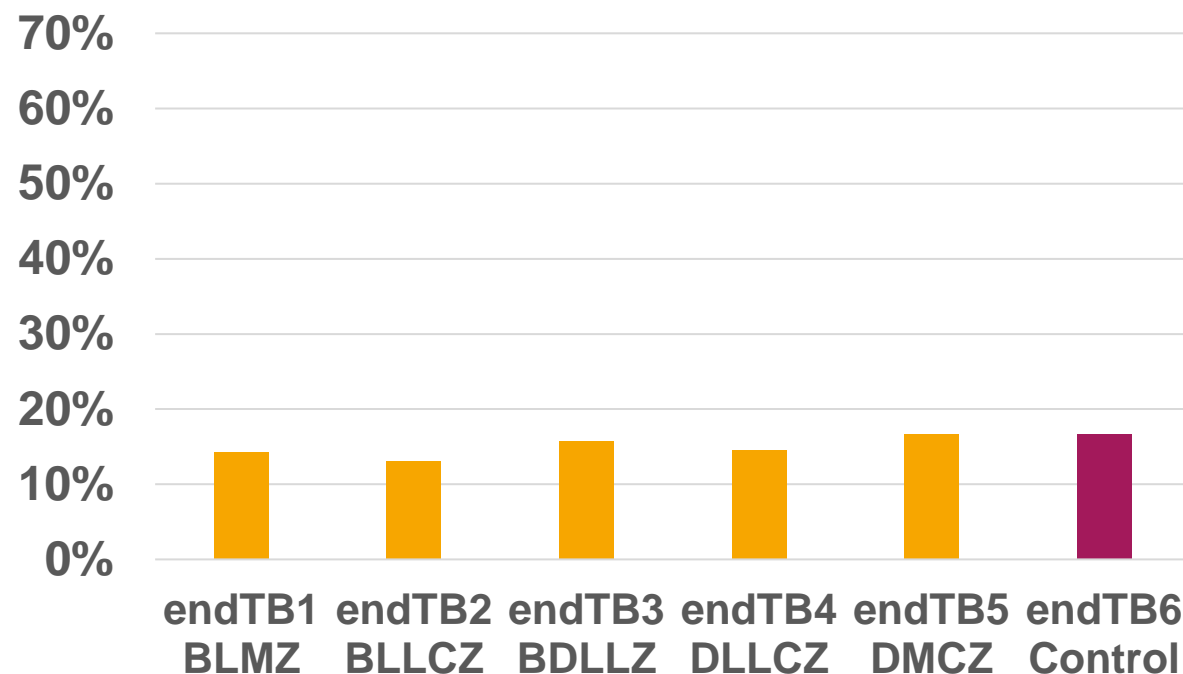
Всего N= 15.

Считается, что ни одна смерть не была связана с исследуемыми препаратами.

Участники с хотя бы одним нежелательным явлением степени ≥ 3 *



Участники с хотя бы одним серьезным нежелательным явлением**



* Классифицируется по шкале тяжести MSF; ** Серьезное нежелательное явление = приводящее к смерти или угрозе жизни; или приводящие к госпитализации, стойкой инвалидности или врожденному дефекту; или иным образом важным с медицинской точки зрения.

НЯИ по схемам к 73-й неделе – Группа безопасности



Неблагоприятные события	endTB1 (BLMZ) (n = 126)	endTB2 (BLLCZ) (n = 122)	endTB3 (BLLDZ) (n = 127)	endTB4 (DLLCZ) (n = 124)	endTB5 (DMCZ) (n = 120)	endTB6 (Control) (n = 126)	Общий (n = 745)
Участники с ≥ 1 НЯИ	35 (27,8%)	33 (27,1%)	25 (19,7%)	33 (26,6%)	26 (21,7%)	26 (20,6%)	178 (23,9%)
Гематологическая токсичность	11 (8,7%)	9 (7,4%)	10 (7,9%)	13 (10,5%)	9 (7,5%)	13 (10,3%)	65 (8,7%)
Периферическая нейропатия	4 (3,2%)	5 (4,1%)	9 (7,1%)	3 (2,4%)	3 (2,5%)	6 (4,8%)	30 (4,0%)
Оптическая нейропатия	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,6%)	4 (0,5%)
Удлинение интервала QT	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (4,2%)	0 (0,0%)	9 (1,2%)
Гепатотоксичность	23 (18,3%)	17 (13,9%)	8 (6,3%)	18 (14,5%)	12 (10,0%)	9 (7,1%)	87 (11,7%)

Исследование endTV – выводы по безопасности

- Низкая смертность (экспериментальная и контрольная)
- Постоянное прекращение приема препарата из-за НЯ более часто в контрольной группе.
- Сопоставимая частота важных НЯ в экспериментальной и контрольной группах
 - Выше, чем ожидалось, во всех группах: отражает всесторонний фармаконадзор в исследовании, включает множество несвязанных событий.
 - Токсичность, связанная с линезолидом, распространена в контрольной и экспериментальной группах, удлинение интервала QT не является серьезной проблемой, более высокая печеночная токсичность в экспериментальных группах (без смертельного исхода)
- Подтверждает важность надлежащего мониторинга НЯ с учетом рисков и оперативного управления.

Стоимость и бремя таблеток

Снижение цен на лекарства



Оценка затрат и бремя таблеток

Режим (количество месяцев)	Текущая стоимость режима, \$*	Потенциальная стоимость схемы лечения при оптимальной конкуренции со стороны дженериков, долл. США**	Таблетка бремя Ежедневно
<u>endTB1</u> Bdq-Lzd-Mfx-Z (9)	290	189-262	7
<u>endTB2</u> Bdq-Cfz-Lfx-Lzd-Z (9)	341	264-337	8
<u>endTB3</u> Bdq-Dlm-Lfx-Lzd-Z (9)	2023	183-352	11
<u>endTB5</u> Dlm-Cfz-Mfx-Z (9)	1977	262-358	9
<u>VPaLM</u> (6)	416	189-386	5
Длительное лечение (18)	5,008	~3000	20

* На основе самых низких цен GDF (октябрь 2023 г.) — для людей весом 35–50 кг.

** На основе самых низких цен GDF (октябрь 2023 г.), за исключением расчетных цен на дженерики, основанных на затратах, на Bdq, Dlm и Pa — для людей весом 35–50 кг.

Ресурсы endTB

<https://endtb.org/>



PowerPoint slides of the endTB trial results presentations at the Union World Conference



You can download the PowerPoint slides of our endTB trial results presentations at the Union World Conference, 15-18 November 2023.

More details on the endTB clinical trial results at this link: <https://endtb.org/endtb-clinical-trial-results>

Download the leaflet on the endTB clinical trial results here:

Leaflet on the endTB Clinical Trial results (4.28 MB)

FAQs

medRxiv

THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES



BMJ Yale

Follow this preprint

[Предварительная печать рукописи](#)

Nine-month, all-oral regimens for rifampin-resistant tuberculosis

Lorenzo Guglielmetti, Uzma Khan, Gustavo E. Velásquez, Maelenn Gouillou, Amanzhan Abubakirov, Elisabeth Baudin, Elmira Berikova, Catherine Berry, Maryline Bonnet, Matteo Cellamare, Vijay Chavan, Vivian Cox, Zhanna Dakenova, Bouke Catherine de Jong, Gabriella Ferlazzo, Aydarkhan Karabayev, Ohanna Kirakosyan, Nana Kiria, Mikanda Kunda, Nathalie Lachenal, Leonid Lecca, Helen McMilleron, Ilaria Motta, Sergio Mucching-Toscano, Hebah Mushtaque, Payam Nahid, Lawrence Oyewusi, Samiran Panda, Sandip Patil, Patrick Phillips, Jimena Ruiz, Naseem Salahuddin, Epifanio Sanchez-Garavito, Kwonjune J. Seung, Eduardo Ticona, Lorenzo Trippa, Dante Vargas, Sean Wasserman, Michael L. Rich, Francis Varaine, Carole D. Mitnick

doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.29.24301679>

754 участника исследования и 785 пациента прошедших скрининг.

Все члены команды, исследователи и учреждения, проводившие исследование в течение 7 лет. Национальные программы борьбы с туберкулезом и все местные партнеры в Грузии, Индии, Казахстане, Лесото, Пакистане, Перу и Южной Африке.

Спонсор и партнеры по исследованию:



Основной исследователи, центральная группа endTB, все участвующие группы экспертов (Комитет по написанию протоколов, Научно-консультативный комитет, MSF Logistique, статистики, Клинический консультативный комитет, отдел фармаконадзора, Совет по мониторингу данных и безопасности, Кампания MSF по доступу, Global Tuberculosis Community Advisory Board и ВОЗ) и все другие группы поддержки

Наш спонсор и долгосрочный партнер:





Мы благодарны всем участникам исследования endTV и командам endTV!



Спасибо. Вопросы?

Дополнительные ресурсы :

<https://endtb.org/endtb-clinical-trial-results>

Are you interested in further learning 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 knowledge and disseminating information to improve care for MDR-TB patients.

The endTB data is a unique set of data on MDR-TB:

- more than 3,700 participants across our 3 prospective studies
- 18 countries across 4 continents, all WHO Regions
- standardized patient monitoring and outcome assignment; standardized procedures, data collection, and reporting
- longitudinal recording of participant characteristics, regimen composition, adverse events, and treatment response
- quality control/assurance including internal & external monitoring for the clinical trials



Please scan this QR code to sign up and be notified when new endTB data becomes available

**IT'S TIME FOR \$5!
XDR-TB TEST NEXT!**

A price drop to \$7.97 for only the Xpert MTB/RIF test is not enough.

We need **Danaher & Cepheid** to also drop the price of the Xpert MTB/XDR test which is still priced at \$14.90!

TIME FOR

Join the campaign!