

Опыт Беларуси по внедрению и наращиванию использования ВРаL(M)

Д-р Наталья Яцкевич, к.м.н., доцент

**20-е заседание Платформы ускорения ВОЗ ВРаLM и
30-й вебинар Европейского виртуального медицинского консилиума**

31 октября 2024

Предпосылки внедрения ВРaL(М)

Нац. ТБ политика, основанная ВОЗ рек-х



Нормативная база

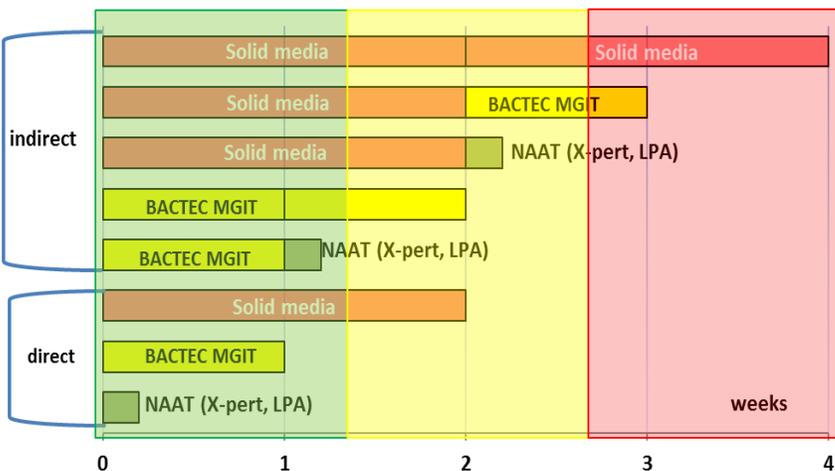


Начало программного внедрения ВРaL: декабрь 2022

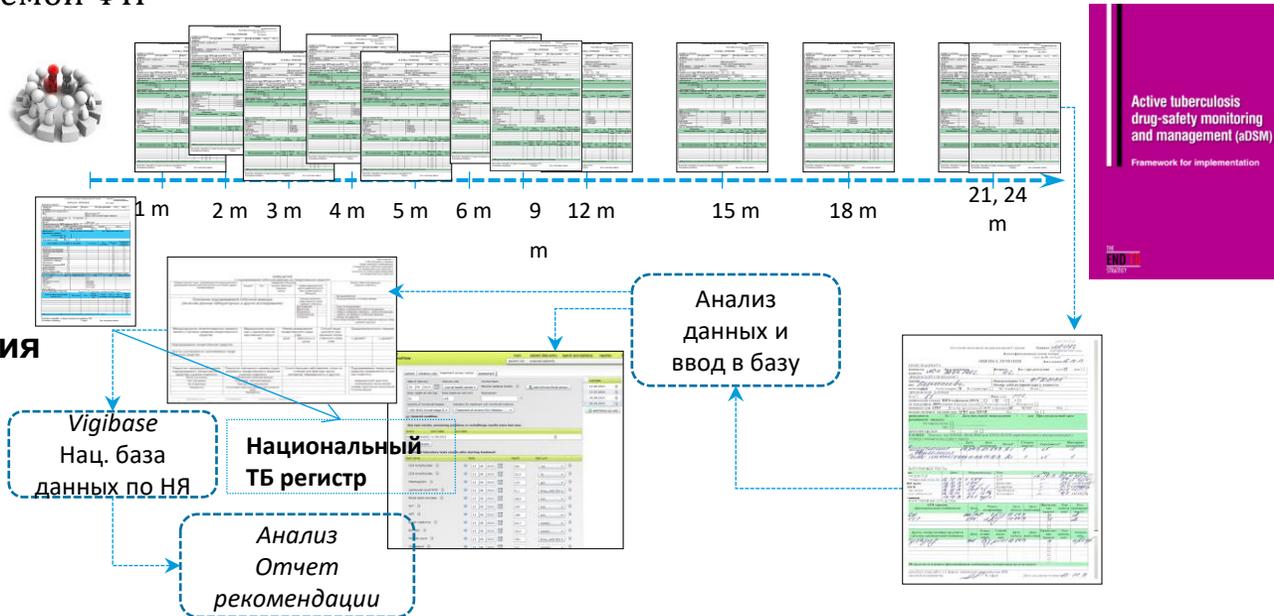
Лаб. и диагн. потенциал

WRD к ПТП 1 и 2 ряда в > 90% случаев

- Приемлемое время для начала лечения
- ТЛЧ к ПТП 1 и 2 ряда, вкл. Bdq Pa Lzd Cfz Dlm
- Оборудование для секвенирования
- Коллекция МБТ штаммов с 2015



Активный мониторинг безопасности лечения (аМБЛ), взаимодействие с системой ФН



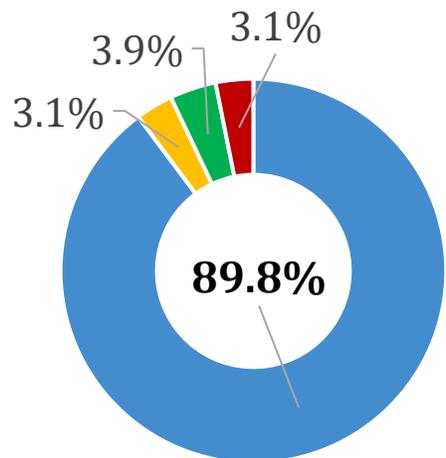
Национальная система ФН

Нац. ФН политика, основанная ВОЗ рек-х
 Спонтанное репорт-е: 5,4 на 100 000
 КМ - ВИЧ, 2012 КМ - ВИЧ М/ШЛУ-ТБ, 2013
 КМ - LZD, 2014 КМ - BDQ, 2015
 КМ - DLM, 2016 КМ - BDQ+DLM, 2016
 аМБЛ - МКРЛ, 2018

РУ-ТБ Консилиум. Опыт внедрения ОИ мКРЛ

- Консилиум РУ-ТБ - с 2010, онлайн – III 2020
- Регулярные мониторинговые визиты

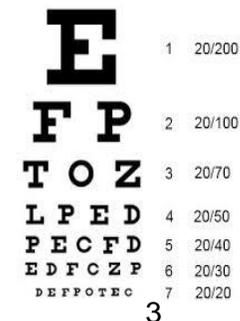
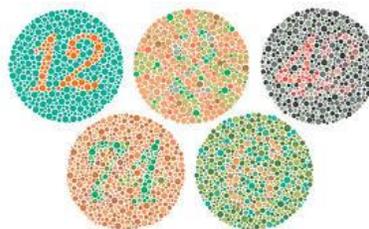
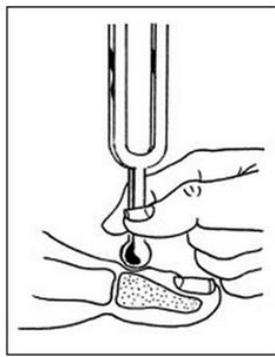
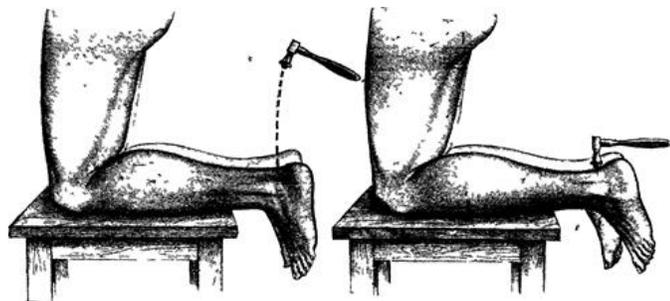
Региональная когорта
n=540



- Успешное лечение
- Неэффект. лечение
- Смерть



- Навыки ведения амБЛ, инструменты и оценка неврологического статуса, остроты зрения и цветоощущения
- проверка качества «Monitoring template»

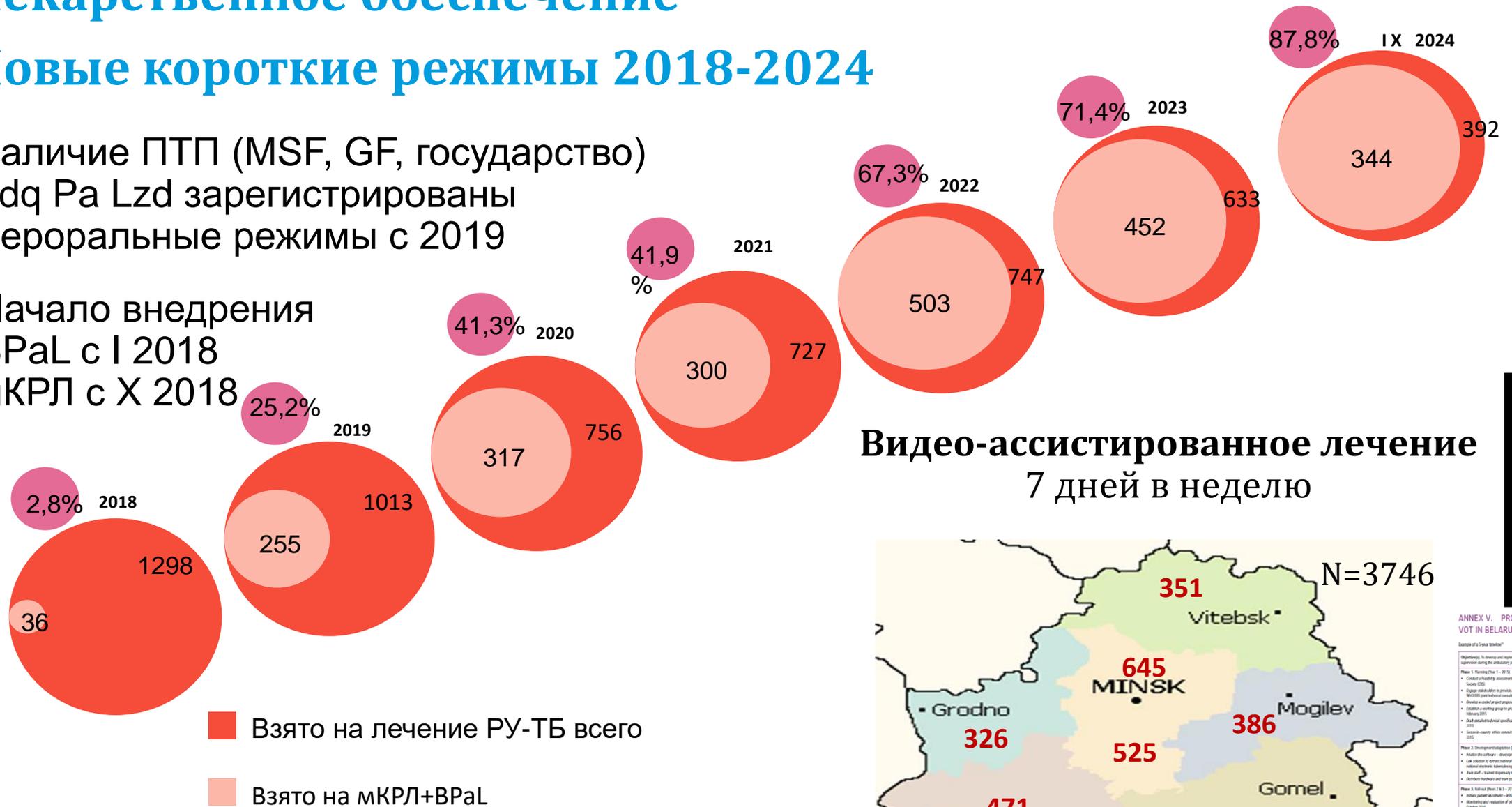


Лекарственное обеспечение

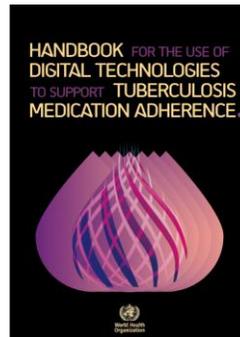
Новые короткие режимы 2018-2024

Наличие ПТП (MSF, GF, государство)
Vdq Pa Lzd зарегистрированы
Пероральные режимы с 2019

Начало внедрения
ВРаL с I 2018
МКРЛ с X 2018



Видео-ассистированное лечение 7 дней в неделю



ANNEX V. PROGRAMMATIC IMPLEMENTATION OF VOT IN BELARUS

Example of a 5-year timeline*

Objectives: To develop and implement a national VOT program in Belarus in support of treatment adherence and supervision during the ambulatory phase of treatment, and to improve TB treatment outcomes.

Phase 1: Planning (Year 1 - 2018)

- Conduct feasibility assessment - conducted by WHO in January 2018 with support of the European Respiratory Society (ERS)
- Organize stakeholder to provide input on national - WHO survey of public views on priority areas in early 2018, WHO/EU joint technical consultation to develop detailed national VOT for VOT in February 2018
- Formulate a national action plan - developed by the Global Fund in February 2018
- Establish a working group to provide oversight and guidance - established by the Ministry of Health of Belarus in February 2018
- Staff educational qualification - drafted by local education company "SoftProject" for VOT app in May 2018
- Secure in-country ethics committee approval for pilot project - secured through Ministry of Health in September 2018

Phase 2: Development/Implementation (Year 2 - 2019)

- Develop the software - development finalized by SoftProject in January 2019
- Conduct a national digital health system - "VOT module" added to the Ministry of Health of Belarus national electronic identification patient register in February 2019
- Pilot and - national pilot study in January 2019
- Develop hardware and train patients - distributed smartphones and trained patients in January 2019

Phase 3: Roll-out (Years 3 & 4 - 2019-2021)

- Initial patient enrollment - initiated single site preliminary pilot in Minsk in January and February 2019
- Monitoring and evaluation of pilot study results - monitoring by WHO Ministry of Health of Belarus from January to October 2019
- Additional pilot study results - pilot findings published in European Respiratory Journal in March 2019/2020

Phase 4: Maintenance/roll-out (Year 5 - late 2019-2018)

- Expansion of patient enrollment - expansion to all seven country regions with planned recruitment of 600 patients (200 each with Belarus Red Cross and the Global Fund) from October 2019 to 2020, 200 patients from all regions of the country were on VOT by 1 September 2021

ВРaL(М/С) Опыт: Клинические испытания – ТВ-РАСТЕСАЛ

Янв 2018 – Авг 2021 – 70 пациентов из Минска и Минской области

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Bern-Thomas Nyang'wa, M.B., B.S., Catherine Berry, B.Med.,
Emil Kazounis, M.Med.Sci., Ilaria Motta, Ph.D., Nargiza Parpieva, Sc.D.,
Zinaida Tigay, M.D., Varvara Solodovnikova, M.D., Irina Liverko, Sc.D.,
Ronelle Moodliar, M.B., B.S., Matthew Dodd, M.Sc.,
Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Mohammed Rassool, M.B., B.Ch.,
Timothy D. McHugh, Ph.D., Melvin Spigelman, M.D., David A.J. Moore, M.D.,
Koert Ritmeijer, Ph.D., Philipp du Cros, M.B., B.S., and Katherine Fielding, Ph.D.,
for the TB-PRACTECAL Study Collaborators*

ABSTRACT

BACKGROUND

In patients with rifampin-resistant tuberculosis, all-oral treatment regimens that are more effective, shorter, and have a more acceptable side-effect profile than current regimens are needed.

From the Public Health Department, Operational Center Amsterdam (OCA), Médecins sans Frontières, Amsterdam (B.-T.N., K.R.); the Public Health Department,

| Исход | n | % |
|--------------------------|----|------|
| Успешное лечение | 60 | 85,7 |
| Исключен из исследования | 10 | 14,3 |

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

| Characteristic | Standard-Care Group | BPaLM Group | BPaLC Group | BPaL Group |
|--|---------------------|-------------|-------------|------------|
| Intention-to-treat population | | | | |
| No. of patients | 152 | 151 | 126 | 123 |
| Geographic distribution — no. (%) | | | | |
| Belarus | 29 (19.1) | 28 (18.5) | 21 (16.7) | 21 (17.1) |



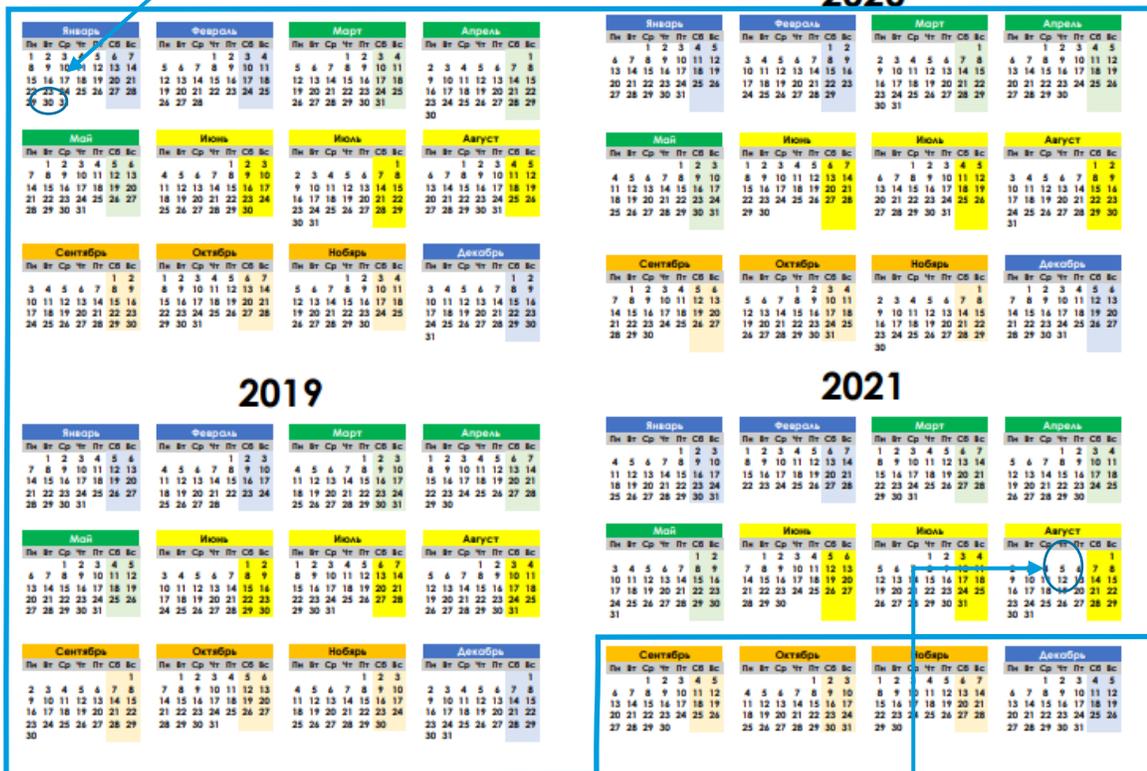
Нояб 2021 – Янв 2022 - Этика ОИ SMARРТТ было одобрено

- Комитетом по этике (ЭК) MSF
- Независимым ЭК Беларуси.

Опыт использования ВРАL(M): Клиническое (КИ) и операционное (ОИ) исследования

1^й пациент КИ

2018



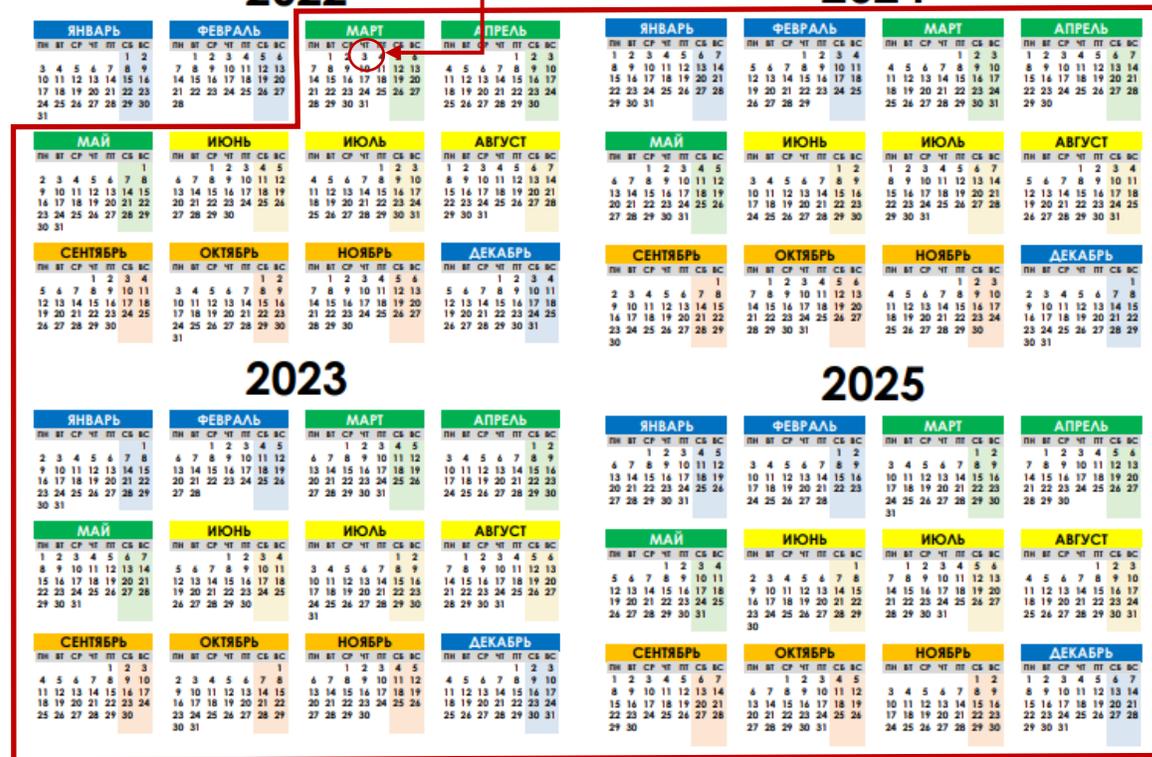
Завершение КИ

2020

2022

1^й пациент ОИ

2024



Мониторинг лечения ВРaLM

| | Исследование/Обследование | Исходная оценка и скрининг | Фаза лечения (N=Неделя) | | | | | | Последующее наблюдение (M=Месяц) | |
|---------------------------------|---|----------------------------|-------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|----------------------------------|--------|
| | | | N л 4 | N л 8 | N л 12 | N л 16 | N л 20 | N л 24 | M п 6 | M п 12 |
| Клиническая оценка | Письменное информированное согласие | X | | | | | | | | |
| | Анкетные данные, анамнез | X | | | | | | | | |
| | Клинический осмотр ¹ | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Соблюдение лечения | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Сопутствующая терапия | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Нежелательные явления | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Бактериологические исследования | Мазок мокроты | X (2) | X | X | X | X (2) | X | X (2) | X | X |
| | Посев мокроты | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | mWRDT (GeneXpert) ² | X | | | | | | | | |
| | Экспресс-тест на устойчивость к FQ ³ | X | | | | | | | | |
| | ТЛЧ (R/FQ +/- Bdq +/- Lzd) ⁴ | X | | | | | (X) | (X) | (X) | (X) |
| | Количество гемоглобина/тромбоцитов/лейкоцитов | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Лабораторные исследования | Креатинин сыворотки крови (на момент включения в исследование и при наличии клинических показаний или отклонений на ЭКГ) | X | | | | | | | | |
| | Сывороточный калий (на момент включения в исследование и при наличии клинических показаний или отклонений на ЭКГ) | X | | | | | | | | |
| | Липаза сыворотки крови (по клиническим показаниям) | X | | | | | | | | |
| | Ферменты печени в сыворотке крови | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Тест на беременность (для женщин) ⁵ | X | | | | | | | | |
| | Анализ на ВИЧ и анализ на гепатит ⁶ | X | | | | | | | | |
| Другие исследования | Глюкоза в крови /HbA1c ⁷ | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Рентгенография грудной клетки ⁸ | X | | | | | | | | X |
| | ЭКГ ⁹ | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Скрининг на остроту зрения и обследование с использованием краткого скрининга периферической нейропатии (КСПН) ¹ | X | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) | (X) |

REDCap Six-Month All-Oral Regimens for Rifampicin-Resistant Tuberculosis Treatment - Belarus

Record Home Page

Legend for status icons:

- Incomplete
- Unverified
- Complete
- Many statuses (mixed)

Идентификационный номер пациента / Patient study number: 2022-01-001 (0)

Data Collection Instrument

| VIS | VIS | V11 | V12 | V13 | V14 | V15 | V16 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

Severity grading scale
version 5.0, 6/16, 14 Nov 2016. Main version: 04/01 Nov 2007 and CTCAE v4.03 14 Jun 2007

For parameters not included in the table, the general definition of severity as displayed under the tabulation 'introduction' applies.

| Source | Body system | Condition term | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Definition |
|--------|-------------|--|---|---|--|--|---|
| CTCAE | Hematology | Fibrin Split Product | >240 mg/dl | >412 mg/dl | >560 mg/dl | >700 mg/dl | Presence of fibrin degradation products. |
| CTCAE | Hematology | Haptoglobin Decreased | <0.1 g/L | N/A | N/A | N/A | A finding based on laboratory test results that indicate an decrease in levels of haptoglobin in a blood specimen. |
| CTCAE | Hematology | Hemoglobin Increased | Increase in >0 - 2 g/dL (>20 - 40 g/L) above ULN or above baseline if baseline is above ULN | Increase in >2 - 4 g/dL (>20 - 40 g/L) above ULN or above baseline if baseline is above ULN | Increase in >4 g/dL (>40 g/L) above ULN or above baseline if baseline is above ULN | N/A | A finding based on laboratory test results that indicate increased levels of hemoglobin in a biological specimen. |
| CTCAE | Hematology | Hemolysis | Laboratory evidence of hemolysis only (e.g. direct antiglobulin test, DAT, Coombs), schistocytes, increased haptoglobin | Evidence of hemolysis and >2 g decrease in hemoglobin | Transfusion or medical intervention indicated (e.g. steroids) | Life threatening consequences; urgent intervention indicated | A disorder characterized by laboratory test results that indicate widespread erythrocyte cell membrane destruction. |
| DMID | Hematology | High Fibrinogen | High: 400-600 mg/dL | High: >600 mg/dL | N/A | N/A | Fibrinogen associated with disseminated coagulation |
| CTCAE | Hematology | International Normalized Ratio Increased | >1.1 - 1.5 x ULN; >1.1 - 1.5 times above baseline if on anticoagulation | >1.5 - 2.5 x ULN; >1.5 - 2.5 times above baseline if on anticoagulation | >2.5 x ULN; >2.5 times above baseline if on anticoagulation | N/A | A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the ratio of the patient's prothrombin time to a control sample in the blood. |
| CTCAE | Hematology | Leukocytosis | N/A | N/A | >100,000/mm ³ (>100 x 10 ⁹ /L) (>100 x 10 ⁹ /L) | N/A | Clinical manifestations of leukostasis; urgent intervention indicated |

endTB

OUR WORK - OUR TEAM - COUNTRIES - TOOLKIT - NEWS & STORES - RESOURCES

Search

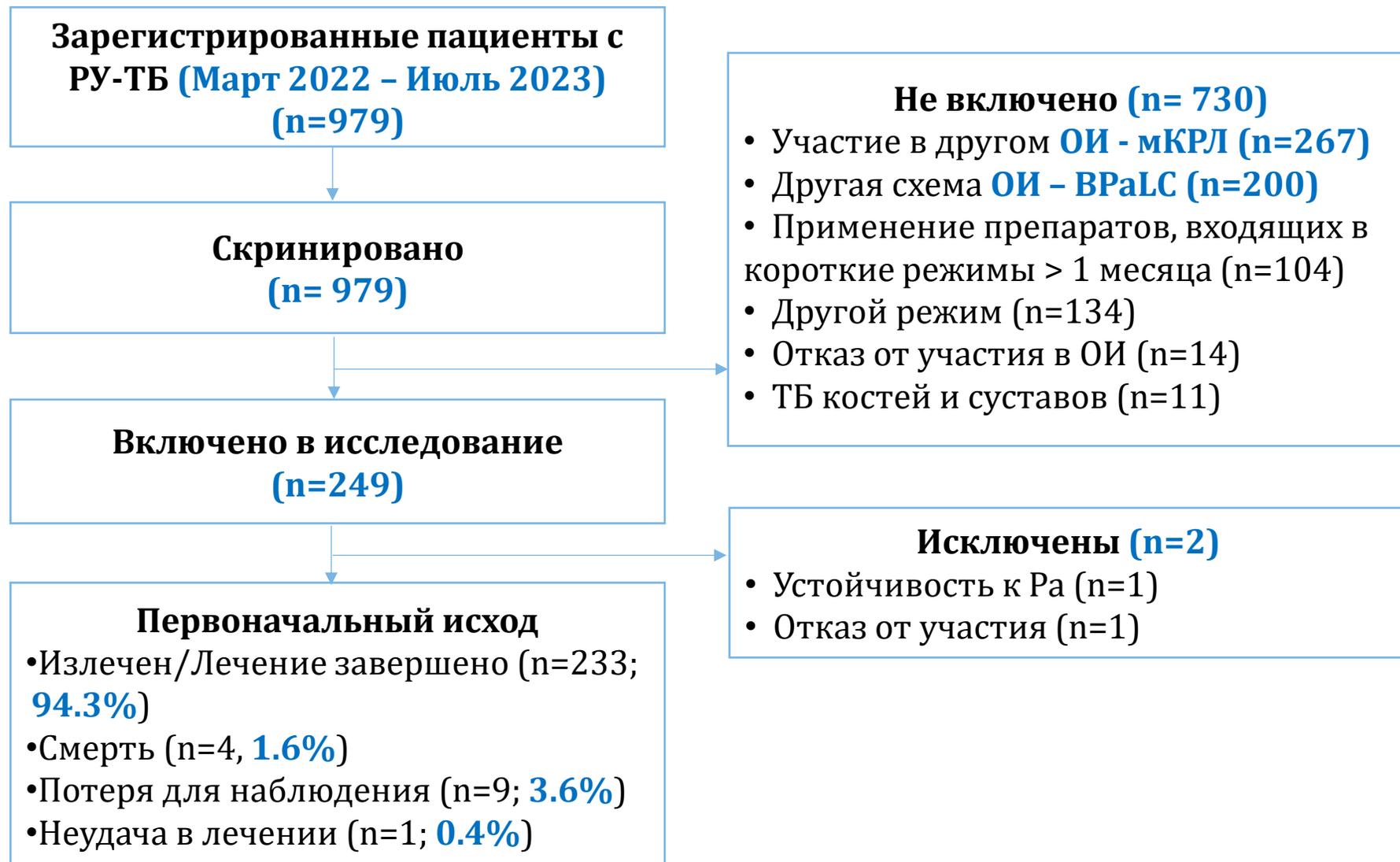
Pharmacovigilance forms and other resources for staff on endTB sites:

- PV18-003 - Causality assessment Aide Memoire.pdf (269.27 KB)
- PV18-001 - SAE report form completion guidelines.pdf (763.95 KB)
- PV18-001 - SAE report form.pdf (877.14 KB)
- PV18-002 - Pregnancy report form.pdf (499.55 KB)
- PV18-002 - Pregnancy report form completion guidelines.pdf (775.54 KB)
- PV18-011 - TB Severity Grading Scale, print out version, 14NOV2016.doc (283.5 KB)
- PV18-012 - TB Severity Grading Scale, version 5.0, 14Nov2016.doc (322.5 KB)
- RUSSIAN - PV18-003 - Causality assessment Aide Memoire.pdf (652.47 KB)
- RUSSIAN - PV18-001 - SAE report form completion guidelines.pdf (1.02 MB)
- RUSSIAN - PV18-002 - Pregnancy report form completion guidelines.pdf (969.89 KB)
- RUSSIAN - PV18-001 - SAE report form.pdf (711.14 KB)
- RUSSIAN - PV18-012 - Pregnancy report form.pdf (573.49 KB)
- RUSSIAN - PV18-012 - TB Severity Grading Scale, print out version, 14NOV2016.doc (362.5 KB)
- SPANISH - Causality assessment Aide Memoire.pdf (535.14 KB)
- SPANISH - Pregnancy report form completion guidelines.pdf (754.46 KB)
- SPANISH - Pregnancy report form.pdf (487.20 KB)
- SPANISH - SAE report form completion guidelines.pdf (854.28 KB)
- SPANISH - SAE report form.pdf (471.39 KB)
- SPANISH - TB Severity Grading Scale, print out version, 14Nov2016.pdf (268.1 KB)
- SPANISH - TB Severity Grading Scale, version 5.0, 14Nov2016.doc (188 KB)

Схема набора пациентов

247 пациентов
завершили лечение
(дата начала лечения
Март 2022 - Июль 2023)

Общее количество
включенных пациентов,
получавших режимы на
основе ВРаL:
Фев 2022 - Авг 2024 -
722 пациента



Опыт использования ВРаLM

02.03.2022 - включен первый пациент,
247 пациентов
завершили лечение
(дата начала лечения
Март 2022 – Июль 2023)

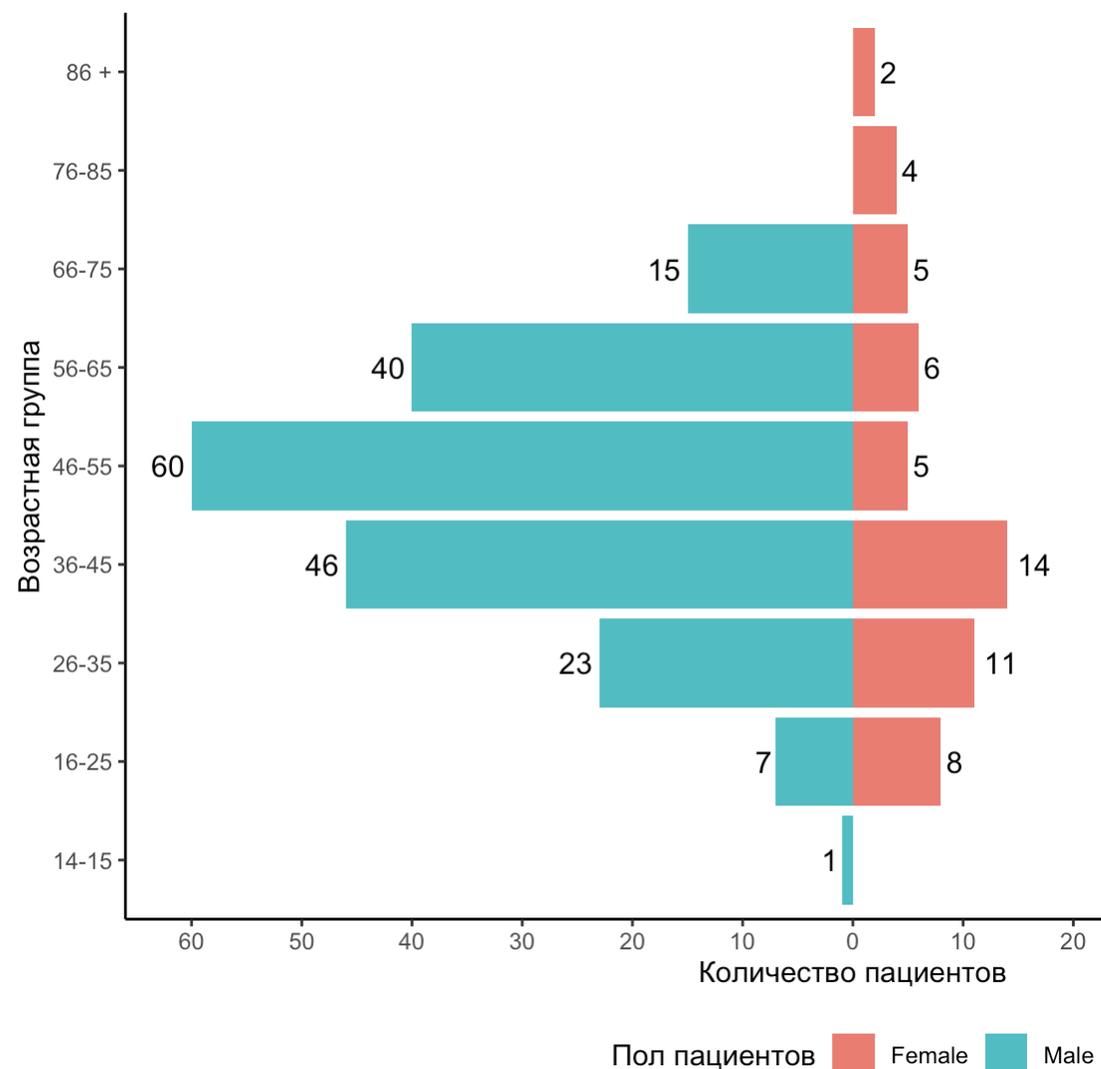
Туберкулез в анамнезе - 52 (**21,1%**)

ИМТ<18.5 кг/м2 - 47 (**19,0%**)

Без места жительства - 4 (**1,6%**)

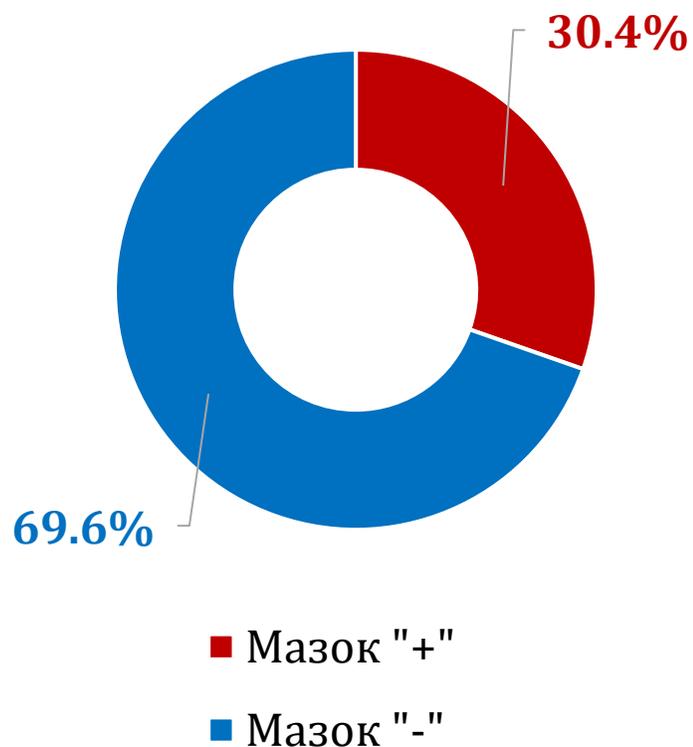
В пенитенциарной системе - 14 (**5,7%**)

Психоактивные вещества - 5 (**2,0%**)

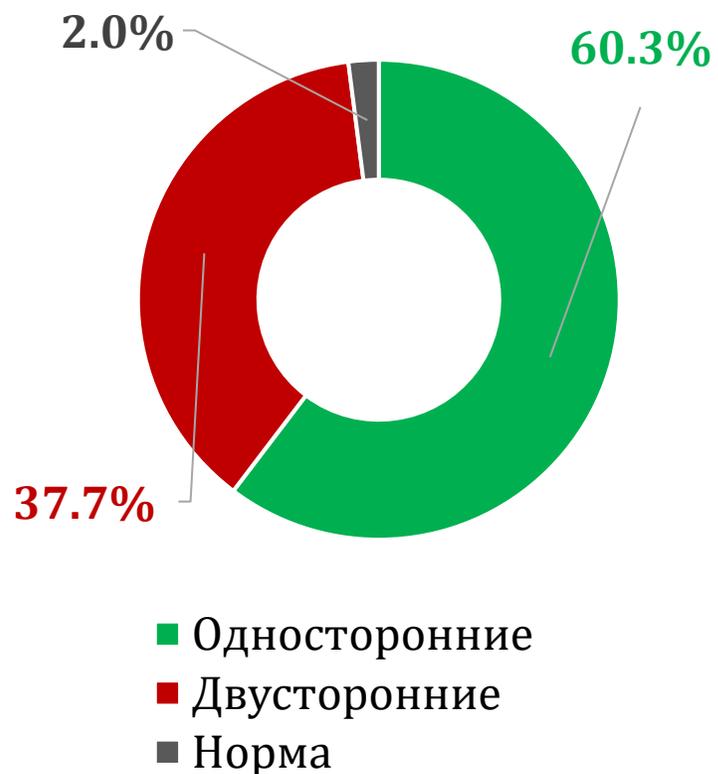


ВРaLM, характеристика ТБ процесса, n=247

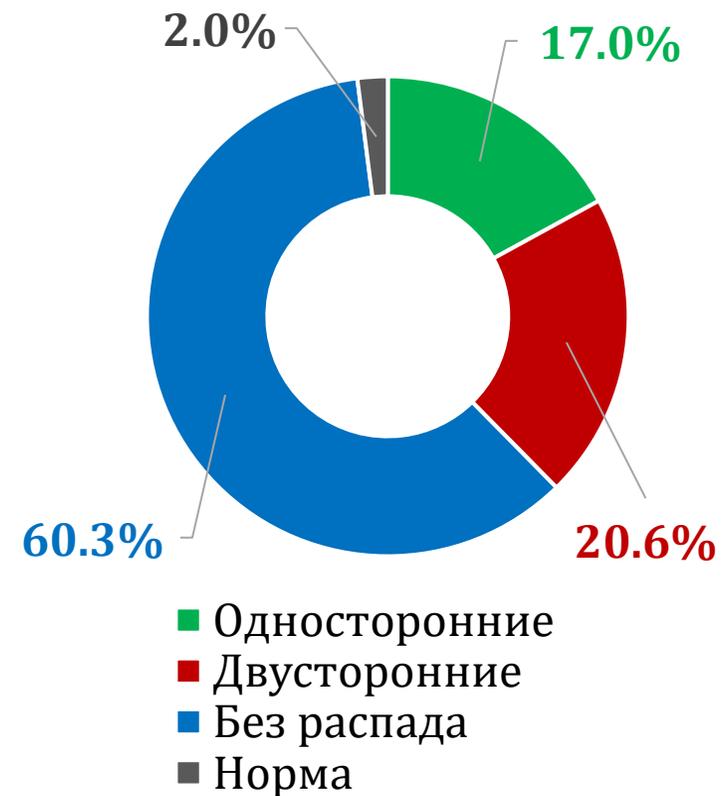
Микроскопия мазка мокроты



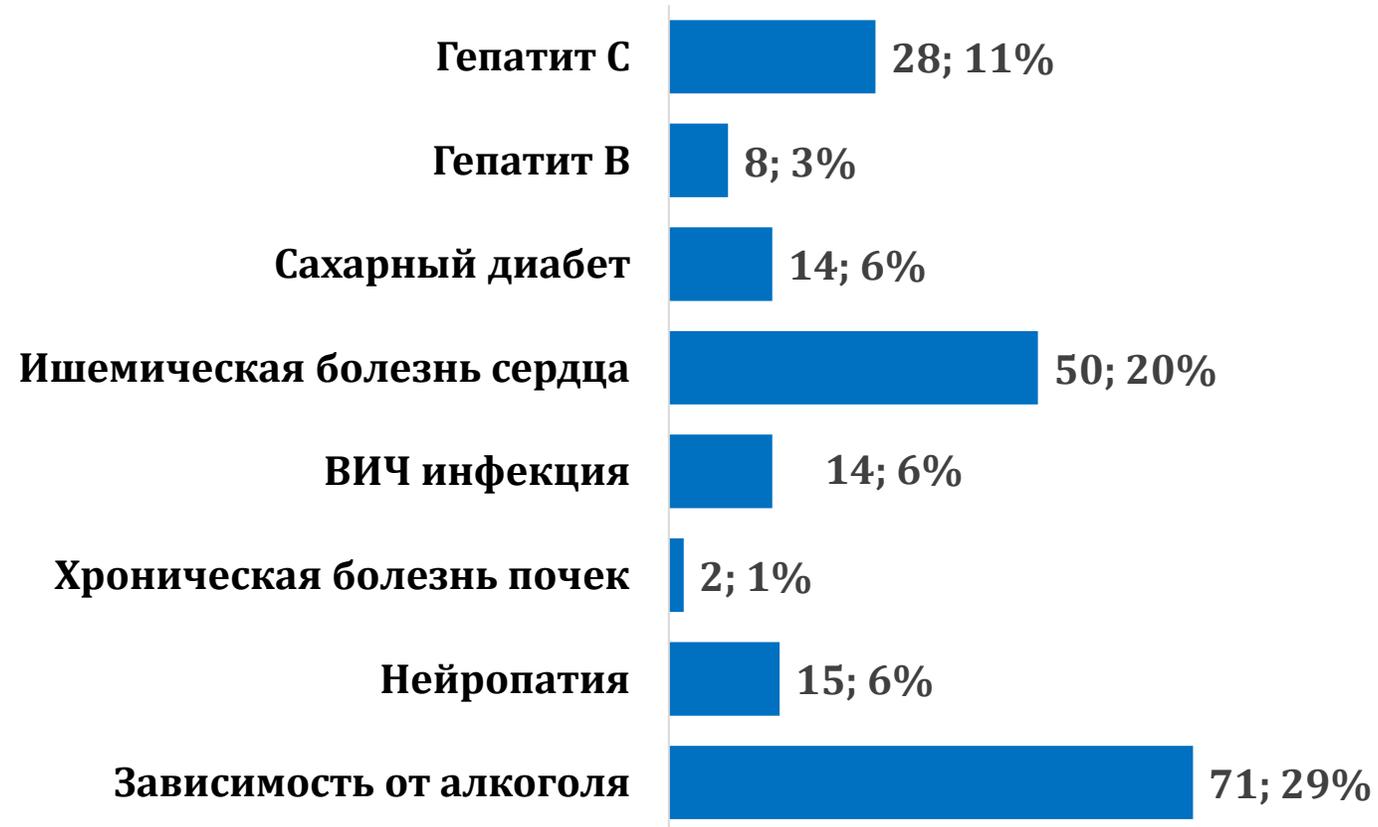
Изменения при рентгенологическом исследовании легких



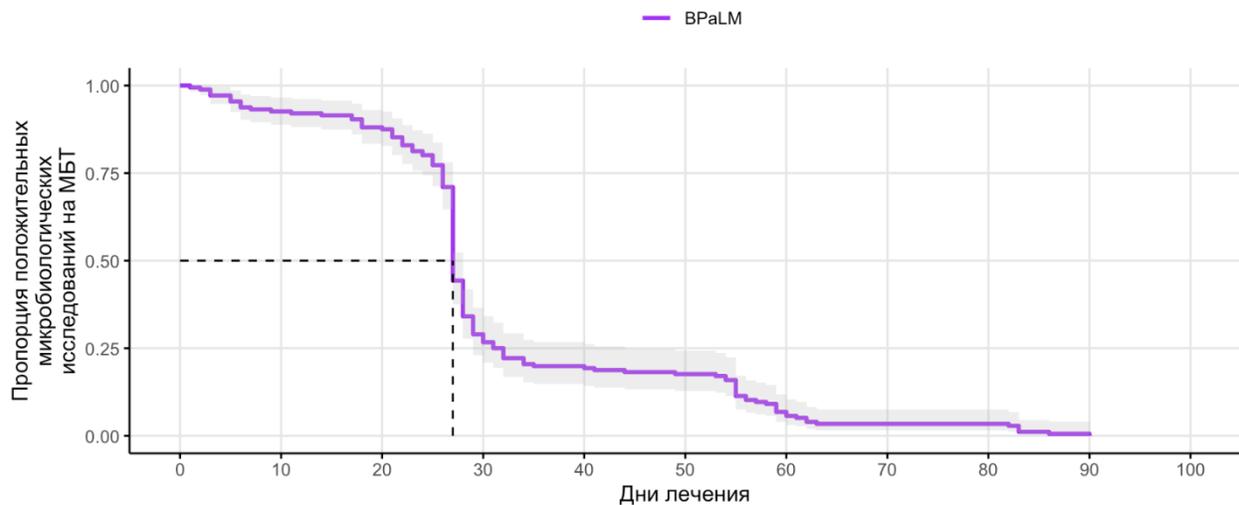
Наличие полости распада



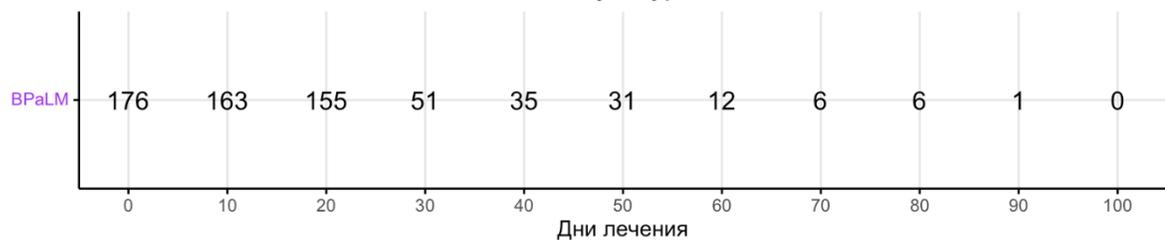
Характеристика пациентов, ВРaLM, n=247



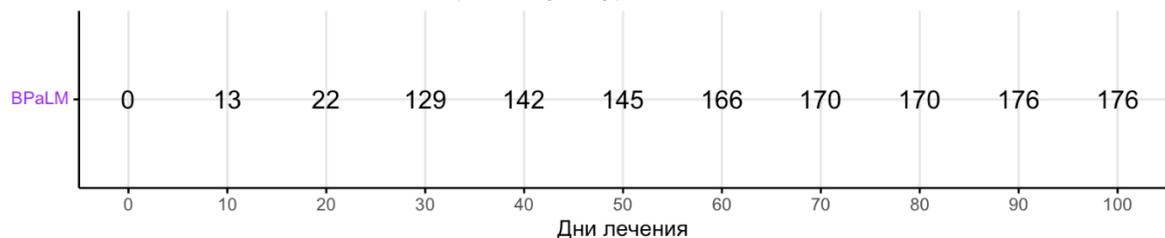
Результаты



Количество пациентов с положительной культурой МБТ



Количество пациентов с конверсией культуры



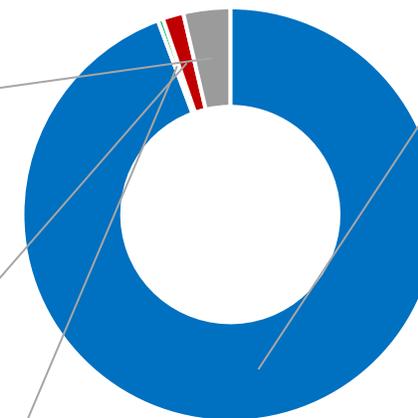
Успех лечения – 94.3%

Потеря для наблюдения, 9, 3.6%

Смерть, 4, 1.6%

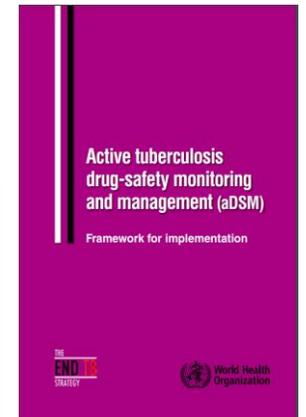
Неудача, 1, 0.4%

Излечен + Лечение завершено, 233, 94.3%



Медиана (ИКР) времени конверсии культуры составила 27 (26-31) дней

Активный мониторинг и управление безопасностью лекарств (аМБЛ), ВРаЛМ n=249

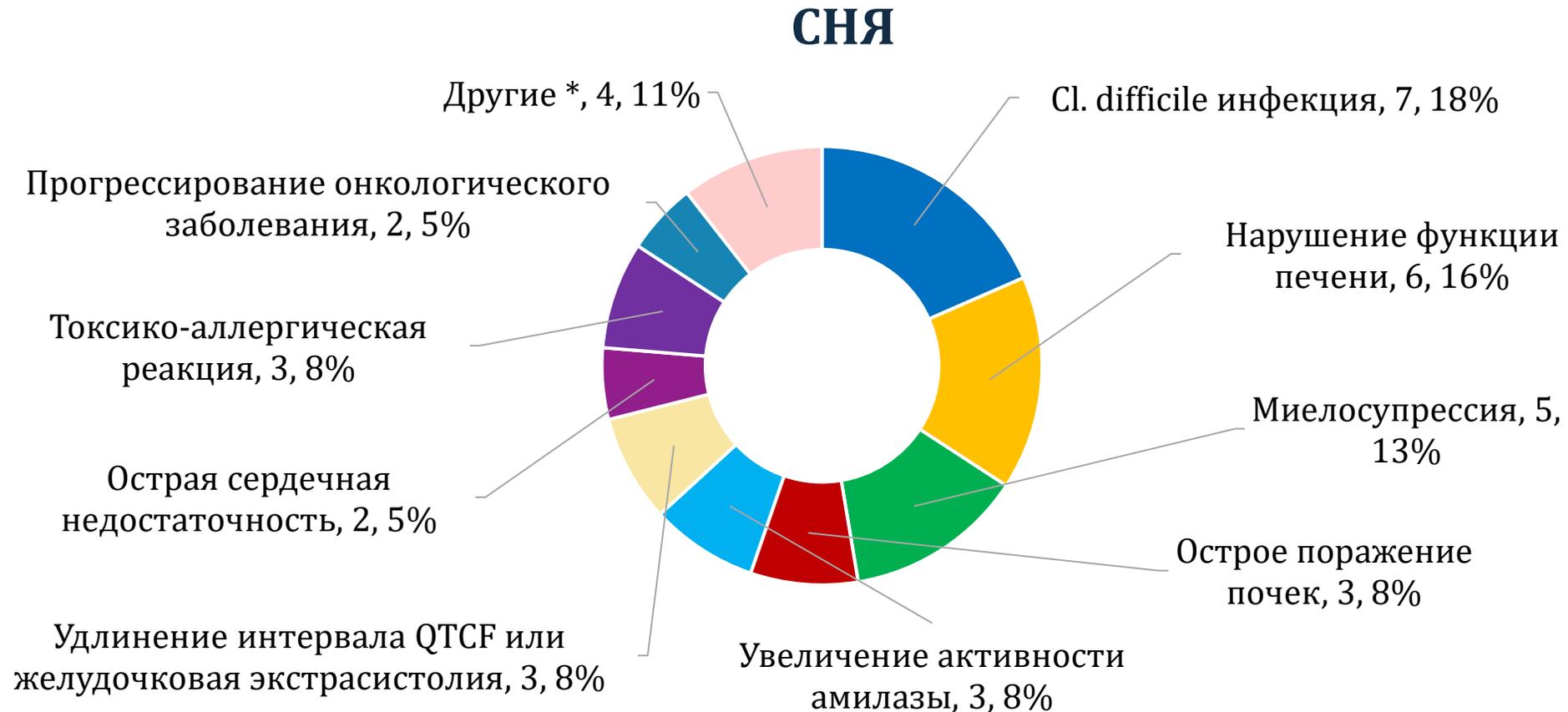


«Промежуточный пакет»:

Серьезные нежелательные явления - 38 у 29 пациентов

Нежелательные явления, представляющие особый интерес – 3 у 3 пациентов

Профиль безопасности ВРаLM, n=249

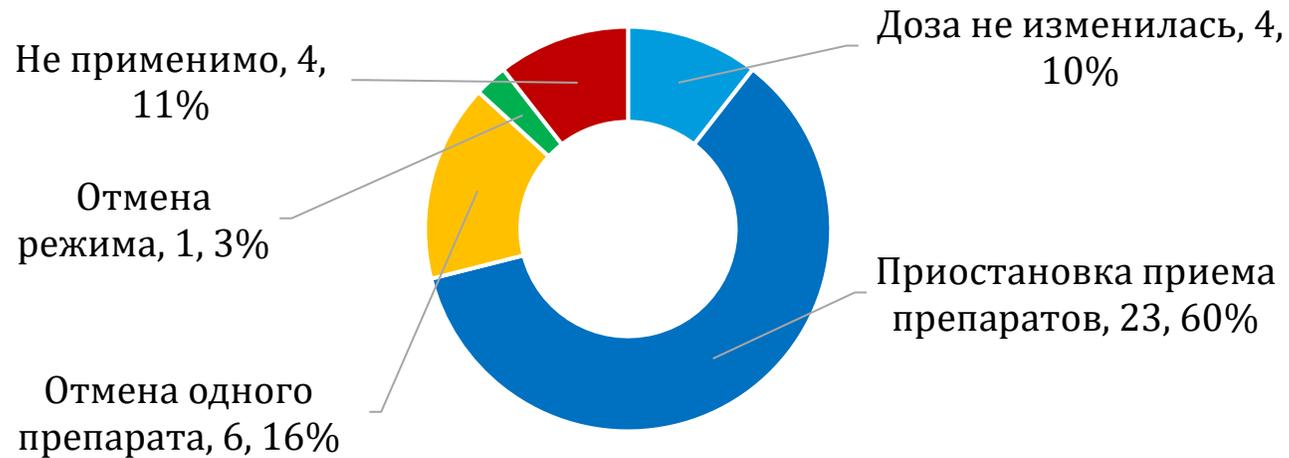


СНЯ выявлены у **11,6%** пациентов

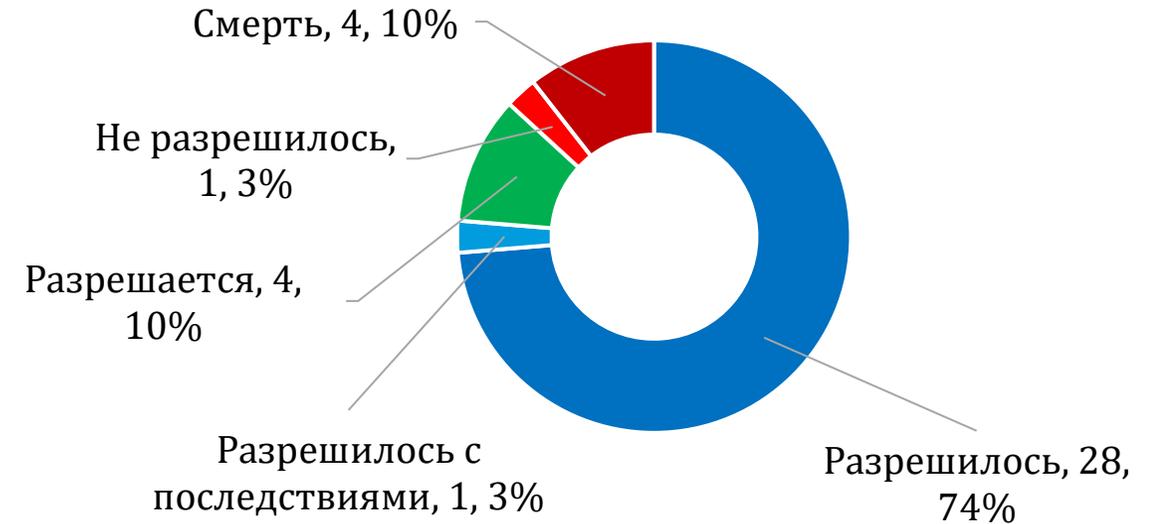
* Другие: перелом – 1, кишечное кровотечение – 1, ишемия кишечника – 1, нарушение моторики кишечника – 1

Профиль безопасности ВРаLM, n=249

Действия при ведении СНЯ

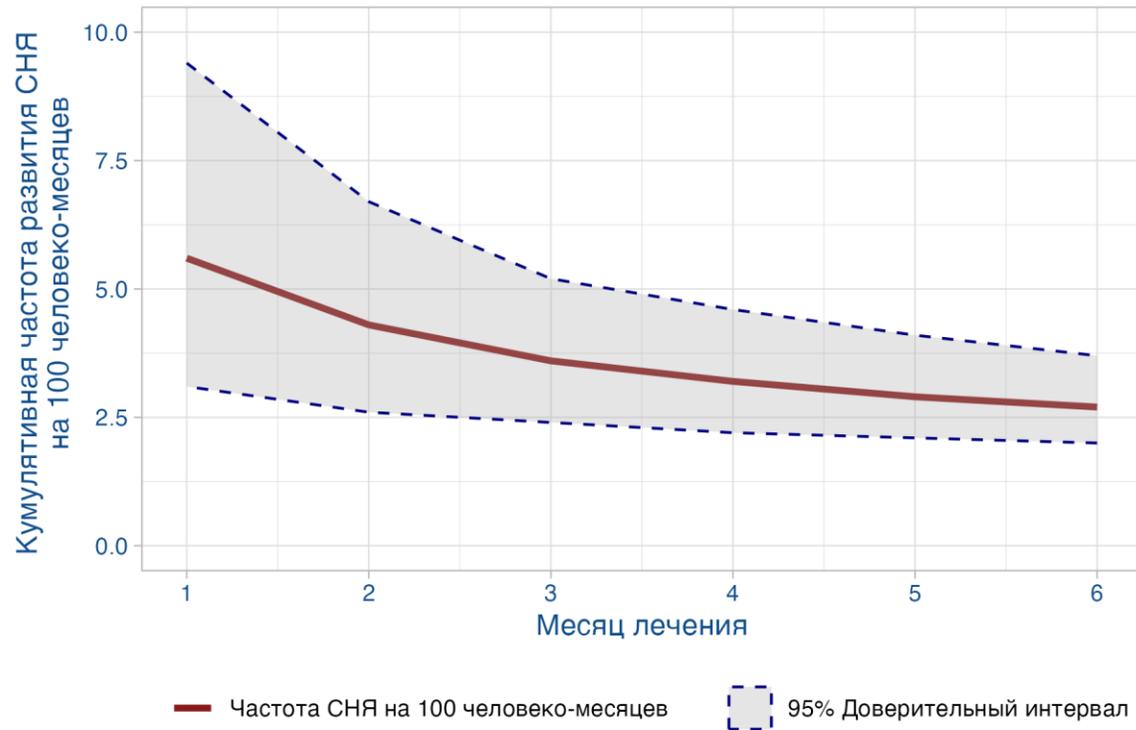


Исходы СНЯ

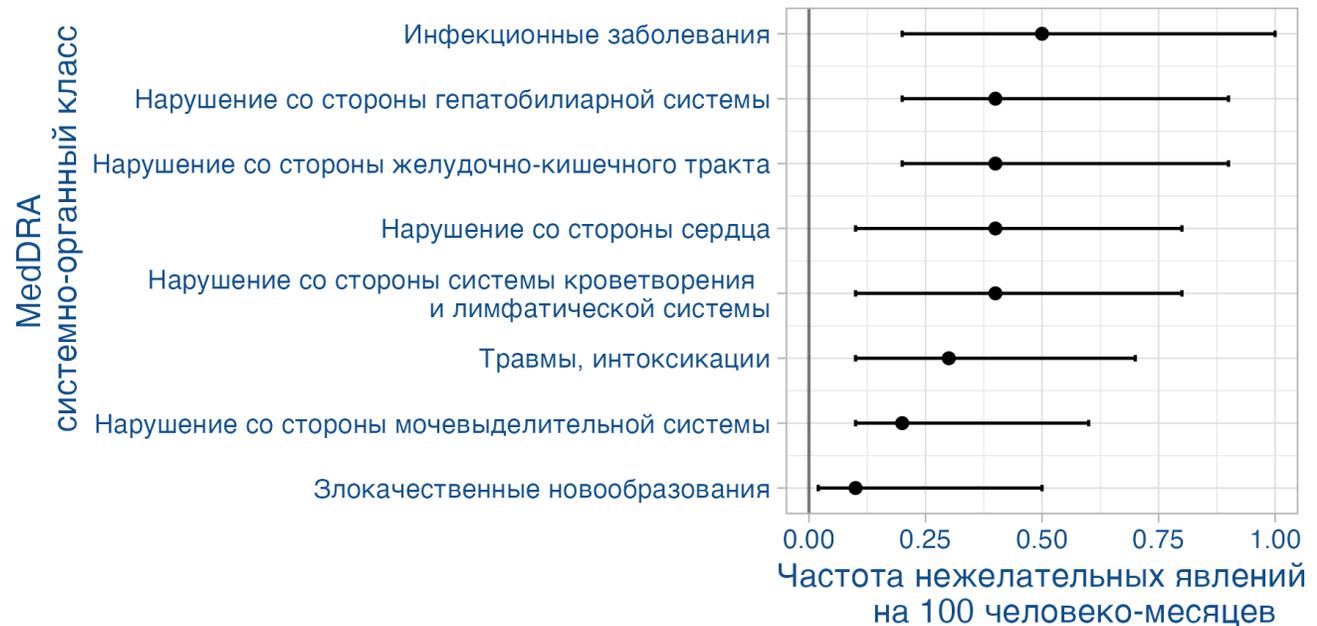


Профиль безопасности ВРаLM, n=249

Кумулятивная частота развития СНЯ



Частота развития СНЯ

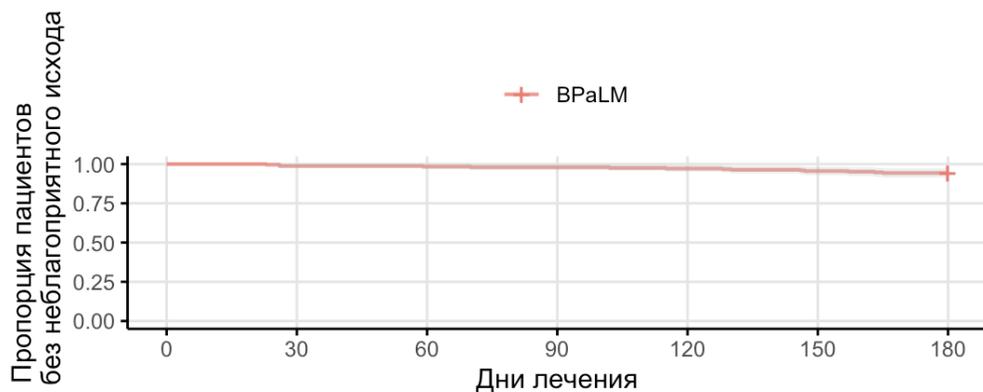
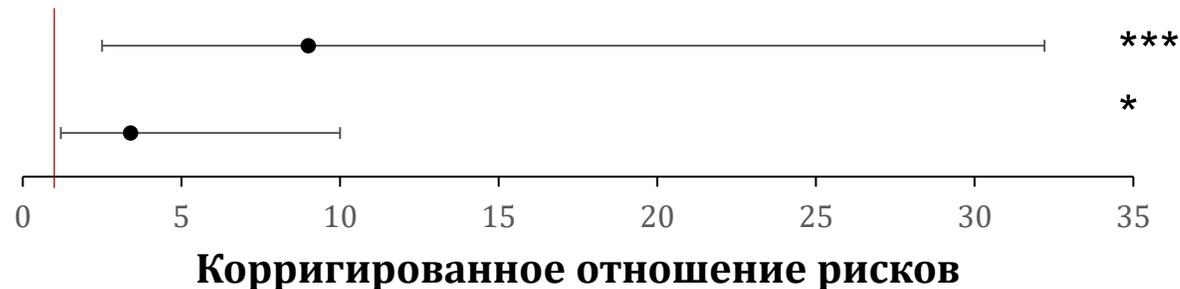


Медиана (ИКР) времени до развития НЯ составила 75 (26-119) дней

Предикторы неблагоприятного исхода лечения, ВPaLM, n=247

Положительный мазок мокроты до начала лечения

Злоупотребление алкоголем



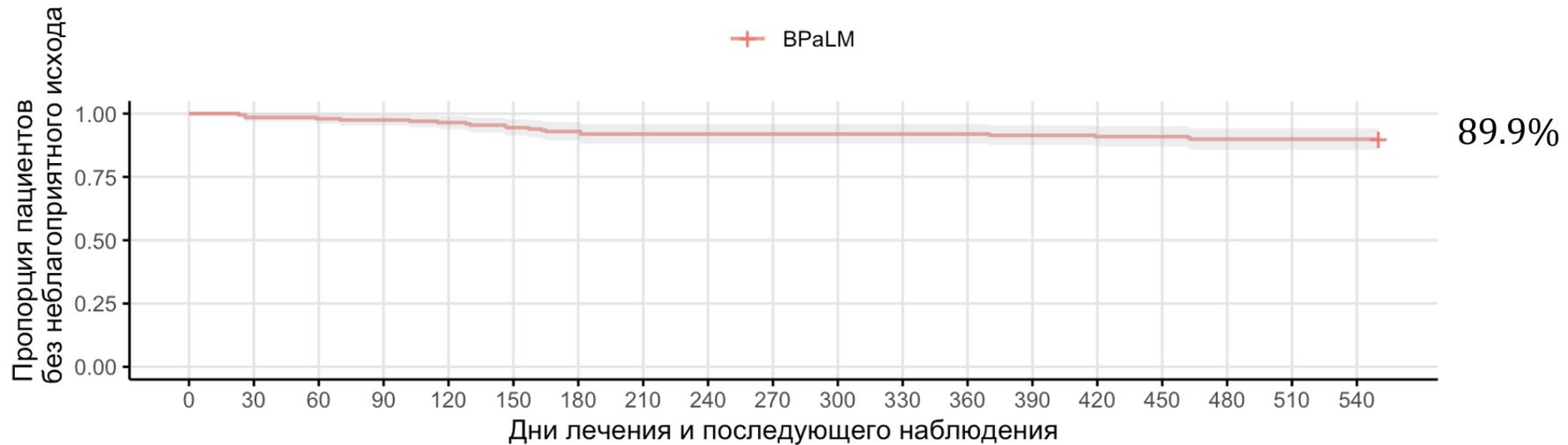
*** - p = 0,00076

* - p = 0,022

Многофакторный регрессионный анализ методом пропорциональных рисков Кокса



Последующее наблюдение, ВРaLM, n=198



Количество пациентов без неблагоприятного исхода



Количество пациентов с неблагоприятным исходом



Внедрение ВРaL/М в Беларуси - 2025

ВРaL/М – 80%

мКРЛ *

10%

+BEAT-TB

BDLL/C

Длинные режимы **

10%

* мКРЛ – 10%: дети < 14 лет, беременные, кормящие

** Длинные режимы – 10%:

- тяжелый ВЛТБ (ЦНС, милиарный, костно-суставной)
- резистентность к Bdq, Lzd, Pa, Lfx, Cfz, Dlm
- неудача в лечении из-за отсутствия конверсии, клинического ответа, дополнительной резистентности
- потеря для наблюдения
- непереносимость лекарств ВРaL или мКРЛ
- состояния, требующие индивидуального подхода

Выражение признательности:

- **Спасибо всем участникам операционного исследования,**
- **Врачам без границ (Médecins Sans Frontières (MSF),**
- **Европейскому региональному бюро ВОЗ,**
- **Глобальному фонду для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией,**
- **НТП, региональным мониторам,**
- **Сотрудникам Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии, Минск,**
- **Сотрудникам всех противотуберкулезных учреждений Беларуси.**