

**Застосування бедаквіліну у лікуванні мультирезистентного туберкульозу**

**Тимчасові рекомендації**

**Повідомлення про обмеження відповідальності**

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Єдиним автентичним виданням є видання англійською мовою

**Disclaimer**

This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition

*Ці рекомендації були розроблені у відповідності до процесу сбору доказів, оцінки та формулювання рекомендацій, як це викладено у Довіднику ВООЗ з розробки керівних принципів, доступному на сайті з 2012 року* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441\_eng.pdf.

Застосування бедаквіліну при лікування мультирезистентного туберкульозу: тимчасові рекомендації

1. Бедаквілін. 2. Антитуберкульозні агенти – способи застосування та дозування. 3. Туберкульоз, мультирезистентність – медикаментозна терапія . 4. Результат лікування. 5. Методична інструкція. I. Всесвітня організація охорони здоров'я.

ISBN 978 92 4 150548 2 (NLM класифікація: WF 360)

**© Всесвітня Організація Охорони Здоров’я 2013**

Всі права захищені. Публікації Всесвітньої організації охорони здоров'я розміщені на веб-сайті ВООЗ (www.who.int) або їх можна придбати через прес-службу ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva (Женева) 27, Switzerland (Швейцарія) (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int).

Запити щодо дозволу на відтворення або переклад публікацій ВООЗ - для продажу або для некомерційного розповсюдження - слід надсилати на адресу Прес-служби ВООЗ через веб-сайт ВООЗ (www.who.int/about/licensing/copyright\_form/en/index.html).

Використані позначення та презентація матеріалу в цій публікації не означають вираження будь-якої думки з боку Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста, району чи їх органів, або стосовно делімітація її кордонів або меж. Пунктирні лінії на картах являють собою приблизні прикордонні лінії, щодо яких можливо ще не має повної згоди.

Згадування конкретних компаній чи продукції деяких виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я і їм надається перевага у порівнянні з іншими аналогічними, які не згадуються. Помилки та пропуски виключені, назви патентованих продуктів написані з початкових великих літер.

Всесвітня організація охорони здоров'я прийняла всі можливі заходи для перевірки інформації, що міститься у цій публікації. Проте опублікований матеріал поширюється без будь-яких гарантій, як прямих так і непрямих. Відповідальність за тлумачення та застосування матеріалу лежить на читачеві. В жодному випадку Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок застосування матеріалу.

Надруковано Службами підготовки документів ВООЗ, Женева, Швейцарія

**WHO / HTM / TB / 2013.6**

Редагування та дизайн здійснено компанією Inis Комунікації - www.iniscommunication.com



**Зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| **Допоміжні інтернет матеріали…………………………..…………………………** | 6 |
| **Подяка……………………………………………………………………………………** | 7 |
| **Резюме……….………………………………………………………………………….** | 8 |
| **Список скорочень…………………………………………………………………….** | 18 |
| **1. Вступ …………..……………………………………………………………………..** | 19 |
| **2. Мета керівництва та цільова аудиторія……………………………………...** | 20 |
| **3. Процес розробки керівництва………………………………………………….** | 21 |
| **4. Доказова база для формулювання політики ……...……………………....** | 24 |
| **5. Рекомендації Експертної Групи………………………………………………...** | 30 |
| **6. Тимчасові рекомендації ВООЗ………………………………………………….** | 34 |
| **7. Поширення та імплементація…………………………………………………...** | 37 |
| **Додатки…………………………………………………………………………………..** | 45 |
| Додаток 1: Члени Наглядової групи з розробки рекомендацій ВООЗ ………………... | 46 |
| Додаток 2: Члени Експертної групи………………………………………………………….. |  |
| Додаток 3: Цілі та порядок денний засідання Групи експертів …….………………….. | 47 |
| Додаток 4: Декларація про зацікавленість…………………………………………………. |  |
| Додаток 5: Глосарій термінів GRADE ………………………………………………………. |  |
| Додаток 6: Члени Комісії зовнішньої перевірки……………………………………………. |  |
| **Список таблиць**  |  |
| Таблиця 1. Стислий виклад даних ефективності бедаквіліну при лікуванні мультирезистентного ТБ………………………………………………………………………. | 26 |
| Таблиця 2. Стислий виклад побічних реакцій, які варті уваги ……………………..…… | 27 |
| Таблиця 3. Подовження інтервалу QT протягом лікування, у порівнянні до найгрішого QTcF………………..……………………………………………………………… | 28 |
| Таблиця 4. Побічні реакції зі сторони печінки повідомлені дослідником …………….. | 28 |
| Таблиця 5. Клінічне дослідження С208, 2 етап: причини смерті……….………………. | 29 |
| Таблиця 6. Протитуберкульозні лікарські засоби для лікування чутливого та стійкого до ліків туберкульозу………………………………………………………………… | 31 |
| Таблиця 7. Зведені профілі доказів GRADE................................................................. | 39 |
| Таблиця 8. Докази GRADE для розробки рекомендацій……………………………….. | 41 |

1



**Допоміжні інтернет-матеріали**

• Звіт засідання Групи Експертів, включаючи питання PICO\*;

• *Роль бедаквіліну у лікування МР ТБ - узагальнення публічно доступних*

*даних, Бернард Фур'є, Південна Африка;*

• *Оцінка конверсії культури мокротиння як сурогатного маркеру результатів лікування МР-ТБ, Катерина Курбатова та ін., Центр контролю та профілактики захворювань (CDC), Атланта, штат Джорджія, США;*

• *Економічна ефективність введення бедаквіліну в режими лікування MР-TБ - аналіз дослідження, Анна Вассалл, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Об'єднане Королівство.*

Доступно на веб-сайті: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/index.html>

\* Процес PICO є методом, що використовується у практиці заснованій на доказах для формування відповідей на питання щодо клінічної практики або будь-яких питань пов'язаних з наданням медичних послуг у сфері охорони здоров'я.

Акронім PICO означає

P - пацієнт, проблема або популяція

I - інтервенція

С - порівняння, контроль або компаратор

О - результат

**Подяка**

Цей документ був підготовлений Крістіаном Ліенхардом (Christian Lienhardt), Карін Веєр (Karin Weyer), Денісом Фалзоном (Dennis Falzon), Фрейзером Вересом (Fraser Wares), Ернесто Джарамілом (Ernesto Jaramillo), Даяною Веіл (Diana Weil) та Маріо Равігліоне ( Mario Raviglione) (Всесвітня Організація Охорони Здоров’я (ВООЗ), Департамент «Зупинити/Стоп ТБ) на основі консенсусу досягнутого під час міжнародної наради Групи Експертів, що була скликана ВООЗ, та була проведена у Женеві, Швейцарія, 29-30 січня 2013 року.

ВООЗ висловлює велику вдячність за внесок Голови Експертної Групи (Holger Schunemann) та її членів (Elie Akl, Adekunle V. Babawele, Mauricio Baretto, Martien W. Borgdorff, Erlina Borhan, Richard E. Chaisson, Lucy Chesire, Erica Lessem, Norbert Ndjeka, Viet Nhung Nguyen, Joshua Obasanya, Michael L. Rich, Simon Schaaf, Francis Varaine, Andrew Vernon, Susanne van Den Hof and Piret Viiklepp), які спільно розробили рекомендації, а також за внесок консультантів з технічних ресурсів (Bernard Fourie, Ekaterina Kurbatova, Charles Peloquin and Anna Vassall).

ВООЗ також визнає внесок членів Групи зовнішніх експертів (Jose A. Caminero, Gavin Churchyard, Anna Marie Celina Garfin, Giovanni Battista Migliori, Ashok Kumar, Helen McIlleron, Richard Menzies, Rohit Sarin, Alena Skrahina, Maarten van Cleeff). Крім того, ВООЗ визнає особливий внесок експертів з ВІЛ Келі Дулі (Kelly Dooley), Даян Хавлір (Diane Havlir) та Гері Мартенса (Gary Maartens) щодо питання одночасного застосування бедаквіліну та антиретровірусних препаратів.

Цей документ був остаточно доопрацьований після розгляду всіх зауважень і пропозицій, що надійшли від учасників Експертної Групи та Групи зовнішніх експертів. Технічне редагування здійснили компанії Tim France, Inis Communication.

Подяка Агентству США з міжнародного розвитку (USAID) за його підтримку розробки цих рекомендацій через Консолідований Грант USAID-ВООЗ (номер проекту: US 2012 0392). Висловлюється також вдячність Американським центрам з контролю та профілактики захворювань за їх внесок в роботу щодо застосування конверсії культури мокротиння як сурогатного маркера результатів лікування МР-ТБ (робота була проведена Катериною Курбатовою та її колегами).

**Декларації про зацікавленість**

Члени Експертної Групи, консультанти з технічних ресурсів та члени Групи зовнішніх експертів завершили розробку форм Декларації про зацікавленість. Вони були розглянуті Юридичним департаментом ВООЗ до початку засідання Експертної Групи (далі ЕГ) та підготовки поточних *Тимчасових Стратегічних Рекомендацій*.

Двоє членів ЕГ (Еріка Лессем та Ендрю Вернон) заявили про підтримку з боку фармацевтичних компаній у напрямку здійснення роботи, не пов’язаної з даним керівництвом. Ці декларації були визнані як несуттєві. Інші члени ЕГ, як і консультанти з технічних ресурсів та члени Групи зовнішніх експертів, не виявили зацікавленості.

**Резюме**

1. **Передумови**

Розвиток стійкості до лікарських засобів є серйозною загрозою для лікування та боротьби з туберкульозом (ТБ) у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у світі щорічно виникає до півмільйона нових випадків захворювань на мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) (тобто, стійкий до, принаймні, рифампіцину та ізоніазиду). Сучасні режими лікування МР ТБ далекі від задовільних: загальна тривалість лікування становить 20 і більше місяців, що вимагає щоденного прийому ліків, які є більш токсичними та менш ефективними, ніж ті, що застосовуються для лікування лікарсько-чутливого туберкульозу, і мають високу вартість. Серед пацієнтів з МР ТБ, які почали лікування у 2009 році у всьому світі, лише 48% пройшли успішне лікування, в основному через високу частоту смертей пацієнтів (15%) та припинення лікування внаслідок втрати зв’язку з пацієнтом (28%), що зазвичай пов'язане з побічними реакціями на препарати. У підгрупі з 200 пацієнтів з РР ТБ у 14 країнах успішність лікування становила лише 33% в цілому, у той час як 26% пацієнтів померли. Тому для зменшення страждання та смертності пацієнтів виникає нагальна необхідність у нових препаратах, які допоможуть розробити кращий, безпечніший, менш токсичний, коротший та дешевший режим лікування.

За останні десять років різко змінилився напрямок розвитку протитуберкульозних препаратів, а нові препарати, призначені для лікування МР ТБ, досягли ІІІ фази випробувань. Серед них - новий лікарський препарат, бедаквілін, нещодавно (грудень 2012 р.) отримав схвалення Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками США за прискореною процедурою на основі даних Фази IIb. Подібні подання в даний час надходять до інших національних регуляторних органів у всьому світі. Держави-члени ВООЗ просили Організацію надати тимчасові рекомендації щодо застосування бедаквіліну як частини процесу лікування МР ТБ.

Потрібно зазначити, що розробка тимчасових рекомендацій щодо застосування нового протитуберкульозного препарату на основі даних клінічного дослідження Фази IIb є новим кроком для ВООЗ. Видання тимчасових рекомендацій передабачає відповідальність за надання конкретних рекомендацій стосовно умов застосування препарату, включаючи надання інфомації щодо наразі доступних обмежених даних.

Крім того, ВООЗ повинна розглядати, переглядати та/або оновлювати тимчасові рекомендації щойно стають доступними будь-які додаткові дані про ефективність та безпеку лікарського засобу. Прискорення дослідження на III фазі та його завершення якомога скоріше є важливим, так само як і своєчасний аналіз нових оперативних даних про застосування препарату. Слід також зазначити, що за відсутності тимчасових рекомендацій ВООЗ, неконтрольоване і безвідповідальне застосування цього препарату може негативно впливати на лікування ТБ та загальні зусилля, які докладаються у боротьбі з ТБ в цілому - потенційно це може спричинити виникнення резистентності до бедаквіліну та можливу втрату першого нового хіміотерапевтичного ТБ препарату за останні більш ніж 40 років.

**Цілі, обґрунтування та методи, які використовувалися для розробки даних рекомендацій**

Цей документ містить тимчасові рекомендації щодо застосування бедаквіліну у поєднанні з іншими рекомендованими ВООЗ режимами лікування МР ТБ. В ньому також зазначені основні умови та режими лікування цим препаратом. Основні аудиторії - це національні програми боротьби з туберкульозом (НТП), інші агенції громадської охорони здоров'я та інші державні і приватні партнери, які беруть участь у плануванні, здійсненні та моніторингу діяльності щодо боротьби з МР ТБ. Принципи та рекомендації також актуальні для спеціалістів-клініцистів, технічних радників, лаборантів, менеджерів із закупівель ліків, інших постачальників послуг, відповідних державних службовців та партнерів-виконавців, які беруть участь у зміцненні послуг лікування МР ТБ на рівні країни. Особи, відповідальні за планування програм, бюджетування, мобілізацію ресурсів та навчання співробітників діагностичних центрів МР ТБ, також можуть скористатися цими рекомендаціями.

З 29 по 30 січня 2013 у Женеві працювала скликана Відділом ВООЗ "Стоп ТБ", Експертна Група, метою зустрічі якої була розробка тимчасових рекомендацій щодо застосування бедаквіліну на основі оцінки наявних даних про цей препарат. Оскільки доступні дані щодо ефективності та безпечності цього препарату у лікуванні МР ТБ, представляли лише результати досліджень Фази IIb (тобто не Фази ІІІ досліджень), потенційні рекомендації можуть бути лише тимчасовими, допоки результати про подальші клінічні випробування та дані про безпеку не будуть доступними. Загальна мета зустрічей ЕГ полягала в оцінці додаткової користі бедаквіліну для лікування МР ТБ та, у разі необхідності, надання рекомендацій ВООЗ щодо тимчасового керівництва для країн стосовно його застосування у поєднанні з іншими лікарськими препаратами другого ряду, які застосовуються при лікуванні МР ТБ.

Конкретними завданнями були:

(1) Оцінити ефективність та безпеку бедаквіліну на додаток до рекомендованих ВООЗ режимів лікування МР ТБ.

(2) Оцінити співвідношення шкоди і користі бедаквіліну, преференціями та сумнівами з боку пацієнтів та постачальників медичних послуг, а також можливість введення препарату до програм МР ТБ.

(3) Надати, якщо це є можливим, рекомендації щодо застосування препарату в рекомендованих ВООЗ режимах лікування МР ТБ, з особливої уваги до проблем/обмежень, пов'язаних з потенційним застосуванням нового препарату, для якого дані клінічних випробувань Фази III є все ще недоступними.

До складу ЕГ увійшли дослідники, епідеміологи, кінцеві споживачі (клініцисти та службовці, задіяні у НТП), представники громад та фахівці з узагальнення результатів. Контроль Декларацій про зацікавленість відбувався згідно з правилами ВООЗ.

Були проаналізовані загальнодоступні дані про доклінічні та клінічні розробки препарата для оцінки його ефективності, безпеки та переносимості пацієнтом, а також доповнені роботою над розробкою моделлю оцінки потенційної економічної ефективності програмного впровадження бедаквіліну. Обговорювалися питання, які слід розглянути під час майбутніх досліджень. Крім того, виробник надав ВООЗ остаточні дані базового дослідження обґрунтованості концепціі Фази II (які не були оцінені Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США під час прискореного перегляду регуляторних актів), що дозволило провести більш комплексний огляд Експертною Групою. Для дотримання чинних стандартів оцінки результатів при формулюванні рекомендацій було застосовано процес GRADE**1**,

1 GRADE: Оцінка, розробка та експертиза ступенів обґрунтованості рекомендацій.

прийнятий ВООЗ для розробки стратегій та рекомендацій. Також, у консультації з ЕГ, попередньо були сформульовано питання PIKO2: *"Чи є докази безпечного включення бедаквіліну до рекомендованого ВООЗ фонового режиму лікування пацієнта з МР ТБ та докази очевидного покращення результатів лікування?"*

Для оцінки ЕГ обрала наступні результати:

1. Одужання до завершення дослідження - 120 тижнів.

2. Серйозні побічні реакції під час фази дослідження протягом 24 тижнів лікування.

3. Смертність.

4. Час конверсії культури більше 24 тижнів.

5. Конверсія культури на 24-му тижні.

6. Набута стійкість до препаратів другого ряду (фторхінолони, аміноглікозиди та капреоміцин) через 72 тижні.

**Стислий виклад доступних даних**

Дані, які отримала ВООЗ щодо бедаквіліну є результатом проведення серії досліджень і випробувань препарату оприлюдненні виробником разом з висновками кінцевих результатів досліджень бедаквіліну. Головні висновки щодо його ефективності та безпеки застосування були зроблені після проведення двох етапів випробувань Фази IIb: (1) C208, двоетапне випробування, де перший етап був експериментальним дослідженням, а 2-й представляв собою багатоцентрове, стратифіковане, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження, яке вважається основним, що доводить ефективність препарату; та (2) C209, непорівняльне, відкрите когортне дослідження.

***1. Докази ефективності бедаквіліну у лікуванні МР ТБ***

Для другої стадії дослідження С028, були відібрані учасники віком від 18 до 65 років зі щойно діагностованим легеневим МР ТБ з 15 сайтів Бразилії, Індії, Латвії, Перу, Філіппін, Російської Федерації, Південної Африки та Таїланду; інші 160 учасників були відібрані рандомно для прийому бедаквіліну або плацебо, а також для проведення фонового режиму лікування MР TБ п'ятьма препаратами, який складалася з різних комбінацій фторхінолонів, аміноглікозидів, піразинаміду, етіонаміда, етамбутолу та/або циклосерину/терізідону. Бедаквілін давали по 400 мг на добу протягом перших 2 тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом решти 22 тижнів. Через 24 тижні, учасники дослідження продовжували фоновий режим лікування МР ТБ до досягнення тривалості у 96 тижнів. Загальна тривалість дослідження становила 120 тижнів. Проміжний аналіз був зроблений через 72 тижні.

Первинною кінцевою точкою оцінки другої стадіі дослідження C208 був час конверсії культури мокротиння на комерційно доступній рідкій культурі (MGIT ™ Система виявлення мікобактерій 960, Діагностичні Системи Becton Dickinson, США) протягом 24 тижнів досліджуваного періоду лікування (ті, хто припинив участь у випробуванні до 24 тижня вважалися такими, у яких не відбулася конверсія мокротиння за культурою). Був проведений аналіз модифікованої популяції пацієнтів, які почали лікування (modified intention-to-treat-mITT) у кількості 132 осіб (по 66 у кожній з груп бедаквіліну та плацебо) **3**.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**2** Процес PICO є методом, що використовується у практиці заснованій на доказах для формування відповідей на питання щодо клінічної практики або будь-яких питань пов'язаних з наданням медичних послуг у сфері охорони здоров'я.

**3**  мІТТ-були виключені учасники з чутливим ТБ, з РР ТБ або непідтвердженим МР ТБ (на основі тестів на чутливість, проведених до рандомізації), або учасники у яких на етапі включення були відсутні або негативні культури, або які були позитивними на етапі включення, але не мали результатів культури після етапу включення.

Середній період для перетворення культури становив 83 дні (95% довірчого інтервалу (далі ДІ): 56, 97) у групі бедаквіліну порівняно з 125 днями (95% ДІ: 98, 168) у групі плацебо. Спостерігалась вища вірогідність більш прискореної конверсії культури у групі пацієнтів, що приймали бедаквілін у порівнянні з групою, яка приймала плацебо (HR = 2,44 [1,57, 3,80], p <0,0001) при використанні моделі пропорційних ризиків Кокса (з урахуванням кавітаційних каверн та зведеного центру). Частка учасників, у яких спостерігалась конверсія культури на 24 тижні (додатковий показник ефективності) склала 78,8% у групі бедаквіліну проти 57,6% у групі плацебо (р = 0,008). Відсоток пацієнтів, що відреагували на лікування на 72 тижні (тобто показник часу, досягнутий всіма учасниками на 2-й етапі за проміжним аналізом), склав 71,2% у групі бедаквіліну проти 56,1% у групі плацебо (р = 0,069). Використовуючи всі наявні дані щодо ефективності, отримані до завершення дослідження (120-й тиждень), цей відсоток становив 62,1% респондентів групи бедаквіліну та 43,9% у групі плацебо (р = 0,035).

ЕГ в подальшому оцінила ефективність, використовуючи рекомендовані ВООЗ визначення ефективності лікування, застосовні до кінцевих даних результатів на 120 тижні. Частка учасників, що одужали протягом 120 тижнів, склала 57,6% у групі бедаквіліну проти 31,8% у групі плацебо (р = 0,003).

***2. Докази безпечності застосування бедаквіліну у лікуванні МР ТБ***

Інформація була отримана в результаті зведених даних дослідження C208 першого та другого етапів, в яких взяли участь 102 особи в групі 'бедаквілін' та 105 осіб у групі 'плацебо': 96,1% пацієнтів групи 'бедаквілін' та 95,2% - групи 'плацебо' мали принаймні один випадок побічної реакції (далі ПР). Найчастіше зареєстрованими ПР у групі бедаквілін (> 20,0% суб'єктів) були нудота (35,3%), біль в суглобах (29,4%), головний біль (23,5%), гіперурикемія (22,5%) та блювота (20,6%). Частота цих ПР була, як правило, однаковою у групах "бедаквілін" та "плацебо", за винятком головного болю (у 23,5% та 11,4% учасників відповідно), нудоти (відповідно у 35,3% та 25,7%) та артралгії (29,4% і 20,0% відповідно). Мали місце додаткові ПР, у порядку частоти виникнення: запаморочення, підвищені трансамінази, міалгія, діарея та подовження інтервалу QT. Спостерігалась більша частота випадків, пов'язаних з розладами печінки (головним чином збільшенням трансаміназ) у групі "бедаквілін " у порівнянні з групою плацебо. Подовження інтервалу QTспостерігалося як у групі бедаквіліну, так і в групі плацебо, проте вони були більш вираженими у групі бедаквіліну: у більшості пацієнтів значення QTcF4/ було вище 450 мсек (26,6% проти 8,6%), а у більшості пацієнтів значення QTcF збільшилось до > 60 мс від контрольних значень (9,1 % проти 2,5%). Встановлено, що застосування бедаквіліну з іншими потенційними препаратами, що подовжують інтервал QT(наприклад, клофазимін) підвищує ризик виникнення подовженого інтервалу QT.

Загалом, було повідомлено про 12 летальних випадках під час другого етапу дослідження C208. З них 10/79 (12,7%) сталися у групі бедаквіліну та 2/81 (2,5%) – у групі плацебо (р = 0,017) (згідно результатів аналізу популяції, яка розпочала лікування). У групі бедаквіліну 8 з 10 смертей були серед тих, у кого відбулася конверсія культури. Повідомлялося, що ТБ став причиною смерті двох пацієнтів групи плацебо та у 5 з 10 пацієнтів групи бедаквілін (смерті відбулися тоді, коли учасники не отримували лікування бедаквіліном). Підрахунок кількості смертельних випадків на момент зрізу на 120 тиждень показав дев'ять смертей у групі бедаквіліну та одну - у групі плацебо. Не було встановдено помітних зв'язків між смертю та конверсією культури, рецидивом, мікробіологічною реакцією, чутливістю до препаратів, що застосовуються при фоновому режимі терапії (ФР), статусом вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) або тяжкості захворювання, пов'язаного з туберкульозом.

**4** QTcF: QT-інтервал коригується для серцевого ритму відповідно методу Fridericia

Не дивлячись на детальний опис всіх випадків смертей, не було виявлено причини незбалансованості смертельних випадків між двома групами.

**Висновки Експертної Групи**

ЕГ дійшла висновку, що рандомізоване, подвійне сліпе, формат базового дослідження було високої якості, хоча інформація про бажаний розмір вибірки та фактичний процес рандомізації не була доступною. Проте, ЕГ була занепокоєна фактом застосування аналізу mITT (та подальшими припущеннями, які були зроблені), а також репрезентативністю популяції дослідження. Експерти також занепокоєні низьким рівнем одужання на момент завершення 120 тижнів, який спостерегався у групі плацебо, порівняно з тими, що були опубліковані в останніх оглядах. Це може свідчити про те, що включені у дослідження пацієнти не були репрезентативним для широкого загалу популяції з MР ТБ і, що ефекти, які спостерігалися в групі бедаквіліну, не можуть бути відтворені в умовах програмної діяльності.

Було також висловлено занепокоєння, що за відсутності результатів тестів на чутливість до лікарських препаратів пацієнтів в різних групах, фоновий режим лікування, який застосовувався на разних сайтах, можливо, не відповідав рекомендаціям ВООЗ. Ще більше занепокоєння викликало узагальнення даних для цільової групи пацієнтів (наприклад, велика частка пацієнтів із коінфекцією туберкульоз/ВІЛ-інфекція виявлена у групі плацебо; пацієнти з РР ТБ були виключені).

Нарешті, занепокоєння викликало узагальнення висновків дослідження для всіх груп населення та всіх регіонів у світі. Таким чином, загальна якість доказів ефективності була оцінена як "низька", тобто EГ мала низьку впевненість щодо оцінки ефекту (або ефективності) бедаквіліну.

ЕГ висловила занепокоєння щодо ризику подовженя інтервалу QT та адитивного ефекту від застосування комбінації з іншими препаратами для МР ТБ, які, як повідомлялося, також сприяли подовженню інтервалу QT. ЕГ також висловила стурбованість щодо супутніх захворювань (особливо ВІЛ-інфекції та захворювань печінки), а також про вплив вживання алкоголю або наркотичних речовин на ризик виникнення серйозних побічних ефектів. Таким чином, докази безпечності, відображені у інформації стосовно побічних реакцій, оцінювалися як "дуже низькі".

ЕГ була надзвичайно стурбована різницею в показниках смертності, що спостерігалася, між групами бедаквіліну та плацебо на 2-му етапі випробуваннях дослідження C208. Неможливо було простежити чітку картину, а причина(и) дисбалансу були незрозумілими. Таким чином, якість доказів щодо смертності як міри безпеки оцінювалася як "дуже низька".

Нарешті, ЕГ була занепокоєна наявними даними щодо виникнення резистентності через високий ризик помилки, оскільки не були представлені систематичні та послідовні дані щодо чутливості до препаратів штамів пацієнтів (наприклад, при реєстрації та під час спостереження). Таким чином, якість доказів щодо набуття резистентності до фторхінолонів, аміноглікозидів або капреоміцину оцінювалася як "дуже низька".

На прохання ВООЗ, незалежний консультант розробив модель економічної ефективності бедаквіліну до рекомендованих ВООЗ режимів лікування МР ТБ. Результати моделювання надалі розглядалися ЕГ. У моделі передбачалося, що бедаквілін буде доданий до курсу лікування для всіх пацієнтів, які розпочали лікування МР ТБ. На момент розробки моделі, були доступні дані ВООЗ стосовно поточних витрат на лікування МР ТБ (за винятком витрат на програму) та його ефективності в регіонах з високим тягарем ТБ. Для цих регіонів, було досліджено кілька сценаріїв оцінки економічної ефективності бедаквіліну. Згідно припущень при моделюванні, режими лікування, що містять бедаквілін, в більшості випадків оцінювалися як відносно ефективні, однак результати були неоднозначними щодо населення з низьким рівнем доходу та дуже сильно залежали від припущень при узагальненні результатів випробування, які проводилися у звичайних умовах інших сайтів. ЕГ зазначила, що необхідно провести додатковий аналіз для перевірки надійності припущень на різних сайтах і що оцінка доступності лікування повинна проводитися окремо. Оскільки рекомендація ЕГ полягає в тому, щоб використовувати бедаквілін лише для окремих підгруп всієї популяції пацієнтів з МР ТБ (на відміну від усіх пацієнтів з МР ТБ, які були враховані при аналізі економічної ефективності), модель економічної ефективності потребує подальшого вдосконалення таким чином, щоб результати були доступними конкретно для цих підгруп.

Остаточна оцінка результатів щодо застосування бедаквіліну при лікуванні МР ТБ була "дуже низькою". В межах ЕГ існувала стримана згода щодо того, що якість доказів стосовно можливих переваг була "низькою" та максимальне співпадіння думок про те, що якість доказів можливої шкоди була "дуже низькою" через неточність, опосередкованість та ризик помилки. Проте ЕГ не змогла досягти консенсусу щодо загального балансу шкоди та переваг та провела голосування (за винятком спостерігачів та консультантів з технічних ресурсів). Результати були такими: 10 голосів - вигоди превалюють над шкодою; 4 голоси - шкода превалює над перевагами; та 2 - утрималися (включаючи Голову Групи).

**Рекомендації Експертної Групи**

В якості тимчасової рекомендації, ЕГ було рекомендовано включення бедаквіліну до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих хворих на МР ТБ при наступних умовах (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінок ефективності, тобто дуже низька якість доказів*):

• коли неможливо розробити ефективний режим лікування, який включає чотири препарати другого ряду, крім піразинаміду згідно з рекомендаціями ВООЗ;

• коли є задокументовані докази стійкості до будь-якого фторхінолону на додаток до мультирезистеності.

Крім того, ЕГ рекомендувала наступне:

• слід дотримуватися належним чином обґрунтованого процесу прийняття рішень пацієнтами;

• через обмеженість або відсутність інформації, бедаквілін слід застосовувати з обережністю щодо людей, які живуть з ВІЛ, а також пацієнтів з супутніми захворюваннями/ (наприклад, цукровий діабет) або серед людей, які повідомляють про вживання алкоголю або наркотичних речовин;

• бедаквілін треба застосовувати протягом максимум 6 місяців і при рекомендованому дозуванні (400 мг на добу протягом перших 2 тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом наступних 22 тижнів);

• бедаквілін не слід додавати окремо у випадку невдалої схеми лікування;

• необхідно обов'язково провести базове тестування та моніторинг показників подовження інтервалу QT та розвитку аритмії;

• має бути встановлений клінічний моніторинг та супровід лікування супутніх захворювань (особливо захворювання серця та печінки);

• спонтанне звітування про побічні реакції (далі ПР) на ліки посилюється на рівні країни, і встановлюється активний фармакологічний нагляд серед груп пацієнтів, які отримують препарати;

• за відсутності спеціального тесту на медикаментозну чутливість до препарату (далі ТМЧ), резистентність до бедаквіліну повинна контролюватися шляхом оцінки мінімальних інгібуючих концентрацій (MIК);

• необхідно відслідковувати, відповідно до рекомендацій ВООЗ, резистентність до інших протитуберкульозних препаратів .

ЕГ також рекомендувала переглянути зазначені тимчасові рекомендації у 2015 році або раніше, якщо з'являться додаткові важливі дані, що розширюють знання щодо безпеки, токсичності та/або ефективності бедаквіліну. Крім того, ЕГ визначила ряд тем для дослідження, на які потрібно звернути увагу, та які доповнять майбутні рекомендації щодо застосування бедаквіліну.

**Тимчасові методичні рекомендаціїї ВООЗ**

Беручи до уваги вищезазначену оцінку доказів та застереження ЕГ, ВООЗ рекомендує додавання **бедаквіліна до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих пацієнтів з легеневим МР ТБ (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінок ефектів***). Враховуючи обмежені дані про бедаквілін та його застосування в різних ситуаціях, які можуть виникнути в різних клінічних умовах на різних сайтах, необхідно передбачити відповідні умови щодо безпечного та ефективного застосування препарату. Отже, країнам рекомендується застосовувати поетапний підхід для впровадження бедаквіліну, в ідеалі через спостережні когортні дослідження, де можливе забезпечення відповідних умов. Рекомендація ВООЗ щодо включення бедаквіліну до схеми лікування дорослих з МР ТБ підлягає виконанню наступних п'яти умов:

**1. Лікування відбувається за ретельно контрольованих умов**, та з достриманням найкращих передових методів лікування для забезпечення оптимальної ефективності та безпечності препарату. Враховуючи, що результати випробування Фази IIb показали надмірну смертність у групі бедаквіліну порівняно з групою плацебо, і що результати випробувань Фази III очікуються лише через кілька років, особливо важливо, щоб введення бедаквіліну ретельно контролювалося. Рекомендовано запровадження наступних заходів:

a. Протоколи з лікування та ведення випадку, включаючи чіткі критерії відбору пацієнтів, процедури отримання інформованої згоди пацієнта та визначення ролей і обов'язків усіх залучених фахівців. Протоколи лікування повинні передбачити можливість перспективного збору даних по ключовим змінним як з точки зору ефективності так і безпечності. Питання безпеки краще всього вирішувати, використовуючи методологію моніторингу когортного випадку, яка застосовується для активного фармакологічного нагляду. Електронні системи полегшать ефективне управління даними та формування ключових індикаторів.

б. Протоколи лікування подаються на затвердження відповідним національним органом з питань етики до початку процесу залучення пацієнтів до курсу лікування.

в. Бажано, щоб нагляд за програмами лікування та ведення випадків виконувався незалежною групою експертів в області клінічного лікування та охорони громадського здоров'я - наприклад, національна консультативна група з МР ТБ.

**2. Належний процес включення пацієнта.** Поточна рекомендація щодо використаня бедаквілідну застосовується для дорослих (≥18 років) з захворюваннями легенів. Особлива обережність необхідна, коли бедаквілін застосовується для осіб віком 65 років і старше, а також для дорослих, які живуть з ВІЛ, оскільки дані про ефективність та безпеку надзвичайно обмежені. Застосування препарату вагітними жінками та дітьми не рекомендується через брак доказів про безпеку та ефективність. Хоча пацієнти з позалегеневим захворюванням не були включені до клінічного випробування бедаквіліну, можна розглядати можливість застосування препарату пацієнтами з позалегеневим туберкульозом засновуючись на відомих даних щодо його застосування у пацієнтів з туберкульозом легенів.

**3. Отримання інформованої згоди пацієнта на участь.** Постачальники медичних послуг повинні забезпечити наступне: пацієнт повинен (i) знати про новий препарат - бедаквілін; (ii) розуміти причину, чому пропонується включити препарат до схеми лікування; та (iii) розуміти користь та потенційну шкоду від застосування препарату. Крім того, працівники охорони здоров'я повинні отримати згоду пацієнта на включення бедаквіліну до прописаного режиму лікування. Цей процес інформованої згоди повинен бути задокументований та підписаний пацієнтом, і повинен застосовуватися у всіх ситуаціях, коли буде призначатися бедаквілін, в тому числі, в рамках програм благодійно-випробувального застосування

**4. Дотримання принципів розробки режиму лікування МР ТБ, рекомендованого ВООЗ.**

Оскільки залишається невизначеність стосовно відповідної користі та шкоди від застосування бедаквіліну, слід проявляти обережність, коли ще існують інші варіанти розробки ефективного режиму лікування МР ТБ з застосуванням звичайних препаратів другого ряду. Крім того, слід враховувати недоліки традиційного ТМЧ для протитуберкульозних препаратів другого ряду: ТМЧ до препаратів другого ряду вважається точним і репродуктивним лише для фторхінолонів, аміноглікозидів (канамицин, амікацин) та капреоміцину (поліпептид).

а. Рекомендована ВООЗ схема лікування МР ТБ, як правило, складається, принаймні, з піразинаміду та чотирьох лікарських препаратів другого ряду, які вважаються ефективними (на підставі ТМЧ та/або даних стосовно попереднього застосування та/або спостереження резистентності до ліків): фторхінолон (бажано більш пізнього покоління), ін'єкційний препарат другого ряду та два бактеріостатичні препарати, переважно протіонамід або етіонамід плюс циклосерин або р-аміносаліцилова кислота. Бедаквілін може бути призначений, якщо такий режим неможливий через:

i) стійкість до лікарського засобу *in vitro* (див. б та в нижче);

іі) відомі побічні реації на препарат, низька переносимість або протипоказання до будь-якого компонента комбінованої схеми; або

iii) недоступність або відсутність гарантовано якісного лікарського препарату.

б. Пацієнти з МР ТБ зі штамами, стійкими до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду (канаміцин, амікацин, капреоміцин) представляють особливу стурбованість з огляду на те, що це два найбільш ефективних класи препаратів другого ряду. У таких випадках бедаквілін може відігравати вирішальну роль у підсиленні режиму, і може призвести до застосування мінімум чотирьох препаратів, які, ймовірно, будуть ефективними, та можуть запобігти придбанню додаткової резистентності та її розвитку у форму туберкульозу з широкою лікарською стійкістю до препаратів (далі РР ТБ).

в. Хоча досвід застосування бедаквіліну при лікуванні РР ТБ обмежений, він може мати показання для пацієнтів з РР ТБ, особливо враховуючи факт існуючих обмежень при розробці ефективного режиму для таких пацтєнтів. У пацієнтів, стійких до обох класів ін'єкційних препаратів, а також до фторхінолонів (наприклад, РР ТБ), бедаквілін може зменшити потребу включення лікарських засобів, що відносяться до 5 групи, деякі з яких мають непереконливу анти-туберкульозну активність, високу вартість та/або високу токсичність.5 Таким чином, бедаквілін може застосовуватися з або замість препарату групи

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**5** Препарати 5 групи належать до різних класів лікарських засобів і не рекомендуються ВООЗ для звичайного застосування пацієнтами з резистентністю до ТБ-препаратів.

5. У цих випадках рекомендується проявляти особливу обережність щодо потенційного збільшення побічних реакцій від препарату через потенційну загрозу взаємодії лікарських препаратів, особливо можливості появи синергічного кардіотоксичного ефекту на подовження інтервалу QT, що вимагає ретельного ЕКГ-моніторингу.

г. Згідно з загальними принципами ТБ-терапії, бедаквілін не слід вводити до режиму, який включає інші відомі супутні лікарські препарати або ті, які вважаються неефективними або не здатні продемонструвати ефективність. З цього випливає, що бедаквілін не слід додавати окремо до невдалого режиму, і його слід вводити задовго до того, як режим повністю перестає працювати.

д. Бедаквілін слід застосовувати чітко до рекомендованої виробником дози, тобто 400 мг на добу протягом перших двох тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень принаймні протягом 48 годин, при загальній максимальній тривалості лікування у 24 тижні. Доступні дані свідчать про те, що бедаквілін краще засвоюється при вживанні його з їжею.

**5. Фармакологічний нагляд та забезпечення належного лікування побічних реакцій на препарат та запобігання взаємодії лікарських засобів.**

1. Необхідно запровадити спеціальні заходи з метою забезпечення раннього виявлення та своєчасного повідомлення про побічні реакції, використовуючи методи активного фармаконагляду, такі як "моніторинг побічних реакцій під час когортного дослідження". Слід також інформувати національний центр з питань фармакологічного нагляду про будь-яку побічну реакцію, пов'язану з бедаквіліном, в рамках механізму спонтанної звітності на рівні країни. Що стосується будь-якого іншого препарату, включеного до режиму лікування МР ТБ, слід заохочувати пацієнта інформувати медичного працівника під час його візиту про будь-який випадок побічної реакції, який виникає під час прийому препарату. На такі випадки слід реагувати швидко та повинен бути відпрацьований механізм їх лікування.

б. Коли бедаквілін вводиться у режим лікування, існує можливість його взаємодії з іншими препаратами, що приймаються одночасно, і що може призвести до адитивних або синергічних побічних реакцій. Інші препарати другого ряду, які, скоріш за все, приймаються з бедаквіліном, особливо клофазимін та моксифлоксацин, можуть збільшити ризик кардіотоксичності. Таким чином, якщо лікарський засіб включають до схеми лікування МР ТБ, потрібно обов'язково здійснювати моніторинг пацієнтів з серцевою аритмією або подовженням інтервалу QT (тобто ЕКГ), дисфункцією печінки, порушеннями функції нирок та іншими раекціями, як це зазначаено в стислому описі-інструкції, що міститься в упаковці лікарського засобу.

в. Слід проявляти обережність при введенні бедаквіліну разом з супутніми лікарськими засобами, які можуть пригнічувати функцію печінки (наприклад, вплив кетоконазолу або лопінавіру/ритонавіру на фермент CYP3A4), оскільки це може збільшити концентрацію бедаквіліну, що спричинить токсичність; або із супутніми препаратами, які можуть стимулювати функцію печінки (наприклад, вплив рифампіцину на фермент CYP3A4), оскільки це може призвести до субтерапевтичних концентрацій бедаквіліну, що призводить до зменшення його ефективності. Слід зазначити про наявність дуже обмежених даних про взаємодію ліків з антиретровірусними препаратами, і вони базуються на дослідженнях одноразової дози, які були проведені серед здорових добровольців. Тому людям, які

живуть з ВІЛ і будуть отримувати бедаквілін в рамках лікування МР ТБ, повинні призначатися індивідуальні схеми антиретровірусної терапії (АРТ), розроблені в тісній консультації з клініцистами з питань ВІЛ та спеціалістами з АРТ.

г. Нарешті, пацієнтам з хронічними захворюваннями слід також бути обережними, адже вони можуть загостритися або погіршитися внаслідок прийому бедаквіліну. В даний час відсутні дані щодо ефективності та безпечності бідаквіліну для пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як діабет, дисфункція печінки та/або нирок, злоякісними новоутворення, та тих, хто вживає алкоголь та наркотичні речовини, тому слід проводити ретельний скринінг цих захворювань до початку лікування.

ВООЗ настійно рекомендує прискорити випробування ІІІ Фази з метою розробки більш вичерпної доказової база для їх використання при розробці майбутніх рекомендацій щодо застосування бедаквіліну.

ВООЗ настійно закликає до розробки точних та відтворюваних ТМЧ для бедаквіліну та інших лікарських препаратів другого ряду.13

**Список скорочень**

**АРТ** антиретровірусна терапія

**ВООЗ** Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

**ЕГ** Експертна Група

**ЕКГ** електрокардіограма

**ЛЖВ** люди, які живуть з ВІЛ

**МР ТБ** мультирезистентний туберкульоз

**НТП** - Національна програма боротьби з туберкульозом

**ПР** Побічні реакції

**ТБ** - туберкульоз

**ТМЧ** тест медикаментозної чутливості

**РР ТБ** туберкульоз з розширеною резистентністю

**FDA USA** Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США

**GRADE** Система оцінки, розробки та аналізу рекомендацій

**ITT** вибірка “всі рандомізовані пацієнти згідно призначеного лікування”, пацієнти, які почали отримувати лікування

**MIК** мінімальна інгібуюча концентрація

**mITT** modified intention to treat - модифікована популяція пацієнтів, які почали лікування

**STAG-TB** - Стратегічно-технічна консультативна група з питань туберкульозу

**USAID** Агентство США з міжнародного розвитку

14

14

**Тимчасові рекомендації**

**Застосування бедаквіліну у лікуванні мультирезистентного туберкульозу**

**1. Вступ**

Поява медикаментозної резистентності є серйозною загрозою для лікування ТБ та боротьби з ним у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі налічується понад півмільйона випадків захворювань на мультирезистентний туберкульоз (MР TБ) (тобто, стійкий до, принаймні, рифампіцину та ізоніазиду).6 З них про менше ніж 20 % було повідомлено ВООЗ, в основному внаслідок серйозних прогалин діагностичних і лікувальних можливостей у більшості країн. Крім того, на даний час, 84 країни повідомили про принаймні один випадок туберкульозу з широкою медикаментозною стійкістю (ШЛС TБ) - форма туберкульозу, стійкої до щонайменше чотирьох основних протитуберкульозних препаратів (рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду), та пов'язаної з високою смертністю, особливо серед людей, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (далі ЛЖВ).

Глобальне застосування нових, швидких діагностичних тестів на виявлення медикаментозної стійкості, таких як аналіз Xpert MTB/RIF, збільшує попит на ліки для пацієнтів з МР ТБ. Існуючі режими лікування МР ТБ далекі від задовільних. Враховуючи, що більшість пацієнтів з медикаментозно чутливим ТБ, зазвичай, можна успішно вилікувати протягом 6-місячного курсу лікування, період лікуваня більшості випадків МР ТБ становить 20 місяців і більше та вимагає щоденного прийому ліків, які є більш токсичними та менш ефективними, ніж ті, що застосовуються для лікування медикаментозно чутливого ТБ. Серед пацієнтів з мультирезистентним ТБ, які розпочали лікування в у всьому світуі у 2009 році, лише 48% успішно пройшли лікування - показник смертності становить 15% та припинення лікування і врата звязку з пацієнтом - 28% (зазвичай пов'язаного з побічними реакціями на ліки, серед інших факторів).7 У 14 країнах у підгрупі із 200 пацієнтів, хворих на МР ТБ, показник успішного лікування становив лише 33% у цілому, а показник смертності склав 26%. Тому, вкрай необхідні ефективні нові ліки та схеми лікування для поліпшення безпечності та ефективності лікування і зменшення страждання та смертності пацієнтів.

Розробка протитуберкульозних препаратів досягла нових висот протягом останніх десяти років, і в даний час запускається або, незабаром, буде запущена ІІІ фаза випробувань нових препаратів для лікування МР ТБ. Серед них, бедаквілін, який був запропонований як компонент схеми лікування МР ТБ, та який отримав ліцензію Управління з контролю за продуктами харчування та ліками США у грудні 2012 року. Відповідний пакет документів було представлено ряду інших національних регуляторних органів, які в даний час проходять оцінку відповідно до процедур "прискореного" або "умовного" схвалення, на основі на ранніх клінічних даних (клінічні дані фази IIb). Кілька держав-членів ВООЗ звернулися до Організації з проханням надати тимчасові рекомендації щодо застосування

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**6**  Боротьба проти туберкульозу у світі: Доповідь ВООЗ за 2010 рік (WHO / HTM / TB / 2010.7). Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2010 рік.

**7** Боротьба проти туберкульозу у світі: Доповідь ВООЗ за 2012 рік (WHO / HTM / TB / 2012.6). Женева,Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 рік.

бедаквіліну при лікуванні МР ТБ. З цих причин ВООЗ скликала нараду Експертної Групи (ЕГ) з 29 по 30 січня 2013 р. у Женеві, Швейцарія, для перегляду існуючого підтвердження терапевтичної ефективності, безпечності та дієвості цього нового препарату для лікування МР ТБ, та рекомендувати, чи розробити тимчасові рекомендації ВООЗ щодо застосування цього препарату для лікування МР ТБ з наданням інформації/доказів, що його застосування є виправданим.

Потрібно зазначити, що розробка тимчасових рекомендацій щодо застосування нового протитуберкульозного препарату на основі даних фази IIb був новим кроком для ВООЗ, і який був зроблений у відповідь на прохання держав-членів ВООЗ надати конкретні рекомендації. Видання тимчасового керівництва, передбачає відповідальність за той факт, що воно містить конкретні рекомендації стосовно умов застосування препарату, на основі обмежених, наразі доступних, даних. Крім того, ВООЗ необхідно буде проаналізувати, переглянути або оновити тимчасове керівництво, оскільки будуть доступні додаткові незалежні дані про ефективність та безпечність бедаквіліну. Прискорення випробувань ІІІ етапу та їх завершення при першій же можливості є нагальною задачею, так само як і своєчасний аналіз нових оперативних даних щодо застосування препарату. Слід також зазначити, що за відсутності тимчасової інструкції ВООЗ, неконтрольоване і потенційно безвідповідальне застосування цього препарату може негативно вплинути на загальні зусилля у лікуванні ТБ та боротьбі з ТБ в цілому - потенційно це може спровокувати виникнення резистентності до бедаквіліну та можливу втрату першого нового протитуберкульозного препарату розробленого за більш ніж 40 років.

**2. Мета керівництва та цільова аудиторія**

**2.1. Мета**

Загальною метою цих рекомендацій є надання тимчасових принципів, якими необіхдно керуватися при використанні бедаквіліну - нового препарату для лікування мультирезистентного ТБ, форми ТБ, яка представляє загрозу для життя, - у поєднанні з іншими рекомендованими ВООЗ схемами лікування МР ТБ. Рекомендації також визначають основні умови лікування та супроводу пацієнта з застосуванням цього препарату, зокрема критерії призначення препарату пацієнту та умови безпеки, перелік необхідних застережень, пов'язаних з застосуванням нового препарату щодо якого на даний час відсутні дані про клінічні випробування Фази III.

Керівні принципи ВООЗ вже доступні для програмного лікування МР ТБ і поточний документ слід розглядати разом з цими керівними принципами. 8, 9

Цей документ слід розглядати одночасно з детальними висновками, що містяться в звіті засідання EГ. Тимчасове керівництво визначає місце бедаквіліну в контексті існуючих рекомендацій щодо лікування МР ТБ, оскільки препарат не можна використовувати окремо, а слід додавати до схем лікування МР ТБ відповідно до розроблених рекомендованих ВООЗ принципів.

У наступних публікаціях ВООЗ будуть представлені посібники та інструменти для практичного застосування тимчасових рекомендацій та введення бедаквіліну в рамках контексту програми.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**8**  *Керівні принципи з програмного лікування медикаментозно стійкого туберкульозу, Екстренне оновлення 2008 року* (WHO / HTM / TB / 2008.402). Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2008.

**9**  *Керівні принципи з програмного лікування медикаментозно стійкого туберкульозу, оновлення 2011 року*. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я, 2011.

Запланована дата розгляду цього тимчасового керівництва - 2015 рік, або раніше, у разі появи значних розробок. Очікується, що дані, отримані у ході запланованих клінічних випробувань З-ої Фази та від країн, де заплановане раннє запровадження препарату, доповнять майбутній огляд, що призведе до уточнення тимчасових рекомендацій.

**2.2 Цільова аудиторія**

Основна цільова аудиторія - це національні програми боротьби з туберкульозом (НТП), інші державні органи охорони здоров'я та інші державні і приватні партнери, які беруть участь у плануванні, здійсненні та моніторингу діяльності по боротьбі з туберкульозом. Принципи та рекомендації також актуальні для спеціалістів-клініцистів, технічних радників, лаборантів, менеджерів із закупівель ліків, інших постачальників послуг, державних службовців та партнерів-виконавців, які беруть участь у зміцненні служби МР ТБ на рівні країни. Ці рекомендації також можуть допомогти особам, відповідальним за планування програм, бюджетування, мобілізацію ресурсів та навчальну діяльність для служб діагностики туберкульозу.

**3. Процес розробки рекомендацій**

Під час розробки рекомендацій чітко дотримувався процес, розроблений Комітетом з розгляду рекомендацій ВООЗ. Була сформована Керівна група ВООЗ з розробки рекомендацій (див. Додаток 1), яка разом з головою ЕГ (див. нижче) визначила сфери, що вимагають збору і оцінки сукупності доказів.

17

**3.1. Засідання Експертної Групи**

З 29 по 30 січня 2013 р. Департамент ВООЗ "Стоп ТБ" скликав засідання ЕГ для оцінки всіх наявних даних про бедаквілін, та з метою розробки тимчасових методичних рекомендацій стосовно його застосування у разі необхідності. До складу ЕГ (Додаток 2) входили дослідники, епідеміологи, кінцеві споживачі (клініцисти та співробітники національних протитуберкульозних програм), представники громад та експерти з узагальнення реультатів. Засідання ЕГ проводилося згідно затвердженого порядку денного (Додаток 3) та під головуванням компетентного клінічного епідеміолога/методиста зі значним практичним досвідом роботи з питань узагальнення результатів та розробки рекомендацій.

Загальна мета зустрічі ЕГ полягала в тому, щоб оцінити додаткову користь бедаквіліну для лікування мультирезистентного ТБ та, у разі необхідності, надати ВООЗ рекомендації щодо тимчасового керівництва, щодо застосування бедаквіліну у поєднанні з іншими препаратами другого ряду, які застосовуються при лікуванні МР ТБ в різних країнах.

Конкретними цілями були:

1. Оцінити ефективність і безпечність бідаквіліну на додаток до нині існуючих, рекомендованих ВООЗ, схем МР ТБ терапії.

2. Оцінити баланс шкода/користь, його потенційну економічну ефективність, сприйняття та побоюваннями пацієнтів та постачальників, а також можливості включення препарату до програм МР ТБ.

3. Забезпечити, у разі необхідності, надання рекомендацій щодо застосування препарату в рамках рекомендованих ВООЗ режимів лікування МР ТБ, приділивши увагу проблемам/ обмеженням, що мають відношення до застосування нового препарату, щодо якого, на даний час, відсутні дані про клінічні випробування Фази III.

**3.2 Врегулювання конфліктів інтересів**

Політика ВООЗ щодо конфлікту інтересів була розроблена та застосована в процесі консультації з Юридичним департаментом ВООЗ. Кожному члену ЕГ було запропоновано заповнити форму Декларації про зацікавленість до того, як було підтверджено їх запрошення, та передбачено, що призначені для спільного застосування членами ЕГ дані будуть використовуватися в рамках угоди про конфіденційність. Усі заповнені форми були переглянуті Керівною групою з розробки рекомендацій спільно з Юридичним департаментом ВООЗ до початку засідання EГ. Особливу увагу було приділено потенційним конфліктам інтересів, пов'язаними із оцінкою результатів, формулюванням рекомендацій та процесом зовнішньої колегіальної перевірки. Особливу увагу було приділено також оцінці як фінансових, так й інтелектуальних інтересів. Крім того, не розглядалося питання щодо включення до складу ЕГ осіб, які були залучені до клінічних випробувань, проведених виробником бедаквіліну, або які брали участь в роботі будь-якого органу чи комітету, пов'язаного з проведенням будь-якого випробування (наприклад, дослідницький комітет, комітет з моніторингу даних, науково-консультативна рада), навіть без отримання винагороди, а також осіб, які брали участь у розробці та тестуванні нового препарату або інших потенційно конкуруючих лікарських засобів.

18

Відомості стосовно Декларацій про зацікавленість були узагальнені Секретаріатом Департаменту ВООЗ "Стоп ТБ" на початку зустрічі. Підсумок наведено в Додатку 4.

Консультанти з забезпечення технічних ресурсів взяли участь у засіданні та надали конкретну інформацію щодо окремих технічних питань, але які не брали участі в процесі прийняття рішень чи розробці фактичних рекомендацій. Спостерігачі брали участь тільки на прохання Голови, проте не були залучені до розробки рекомендацій. Всі учасники підписали угоду про конфіденційність і їх було попереджено про необхідність дотримання конфіденційності до повного завершення процесу ВООЗом.

**3.3. Аналіз існуючих доказів**

Публічно доступні дані стосовно доклінічної та клінічної розробки лікарського засобу були зібрані та проаналізовані з метою оцінки ефективності, безпеки та переносимості препарату10, та доповнені методом моделювання оцінювання економічної ефективності застосування препарату в рамках програм з МР ТБ. Також обговорювалися проблеми, на які необхідно звернути увагу під час проведення майбутніх досліджень. Крім того, ВООЗ отримала від виробника дані кінцевий результатів базового клінічного випробування Фази II (підтвердження ефективності), які не були доступні на момент аналізу доказів Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США).

Був залучений незалежний консультант для аналізу та узагальнення всіх наявних даних та складання комплексного і вичерпного документу, представленого усім членам ЕГ, та розробки чорнових таблиць доказів GRADE11, які були розглянуті ЕГ. Для дотримання чинних стандартів оцінки доказів при формулюванні методичних рекомендацій було використано систему GRADE, прийняту ВООЗ для розробки всіх методичних та керівних принципів 12. Підхід GRADE, призначений для оцінки як якості доказів, так і ефективності рекомендацій, має на меті забезпечити комплексний та прозорий підхід до розробки

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**10** Вся інформація доступна на сайті: http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees /CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm

**11** GRADE: Оцінка, розробка та експертиза ступенів обгрунтованості клінічних рекомендацій (www.gradeworkinggroup.org).

методичних рекомендацій. Процес GRADE оцінює вплив конкретного втручання на важливі для пацієнта результати та узагальнення результатів для цільової групи населення, беручи до уваги компаратор, який використовувався, та чи було порівняння прямим або непрямим.

Запитання PICO були попередньо визначені під час консультацій з ЕГ ВООЗ: *"Чи є докази безпечного включення бедаквіліну до рекомендованого ВООЗ фонового режиму лікування пацієнта з МР ТБ та докази очевидного покращення результатів лікування?"*

Для оцінки ЕГ обрала наступні результати:

1. Одужання до завершення дослідження - 120 тижнів.

2. Серйозні побічні реакції під час фази дослідження протягом 24 тижнів лікування.

3. Смертність.

4. Час конверсії культури більше 24 тижнів.

5. Конверсія культури на 24-му тижні.

6. Набута стійкість до препаратів другого ряду (фторхінолони, аміноглікозиди та капреоміцин) через 72 тижні.

На першому етапі експерти оцінили **якість доказів** для кожного з перерахованих вище результатів за наступними критеріями:

• Формат дослідження: рандомізоване випробування, або послідовний відбір пацієнтів (спостереження), або вибір пацієнтів відповідно до даного референс-стандарту (випадок-контроль).

• Ризик помилок або обмеження при розробці та виконанні досліджень.

• Невідповідність: нез'ясована непослідовність оцінки кінцевих результатах дослідження.

• Опосередкованість: відсутність прямих доказів впливу на важливі для пацієнта результати та узагальнення.

• Неточність: широкі довірчі інтервали для оцінки результатів лікування.

• Інші міркування: можливість помилок у публікації тощо.

Глосарій використаних GRADE термінів можна знайти у Додатку 5.

На другому етапі, як того вимагає GRADE, та на підставі питань PICO, ЕГ розробила **рекомендацію** та розглянула її силу (серйозна чи умовна), базуючись на балансі ефектів (співвідношення користі та шкоди), переваг для пацієнта та того, що для нього важливо; ресурсів та рівності. Система, яка використовувалась для визначення ефективності та рейтингу рекомендацій, включала оцінку кожного втручання на основі: (1) бажаних та небажаних ефектів; (2) якості наявних доказів; (3) необхідності/важливості та переваг, пов'язаних з інтервенцією на різних сайтах/ місцевостях; та (4) варіанти витратної частини для різних епідеміологічних місцевостей.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**12** *Довідник ВООЗ з розробки рекомендацій, 2012*. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. Доступно на сайті: http://apps.who.int/iris/

**3.4. Прийняття рішень під час засідання Групи експертів**

Засідання ЕГ проходило під головуванням визнаного експерта з методології/узагальнення даних. Рішення приймалися на основі консенсусу (пріоритетний варіант). Лише у виключних випадках, коли було неможливо досягти консенсусу між членами, ЕГ проводила голосування (за допомогою простої більшості) - така процедура була використана лише в одному випадку (див. стор. 27). Проблемні питання та думки учасників ЕГ фіксувалися та включалися до підсумкового звіту засідання. Детальний протокол засідання був підготовлений Керівною групою Секретаріату ВООЗ, та був проаналізований на підставі подання та підписання всіма учасниками ЕГ.

20

**3.5. Зовнішня експертна оцінка**

Група зовнішніх експертів здійснила незалежну оцінку чорнового варіанту тимчасових рекомендацій, підготовлених Керівною групою ВООЗ на основі рекомендацій ЕГ. Група зовнішніх експертів складалася з 10 рецензентів, які не були членами EГ, включаючи спеціалістів з контенту, кінцевих користувачів із країн з високим рівнем захворювання на ТБ та ВІЛ-інфекцію, а також представників Стратегічної та технічної консультативної групи з питань туберкульозу (STAG-TB). Список членів Групи зовнішніх експертів можна знайти у Додатку 6. Коментарі, підготовлені членами Групи зовнішніх експертів, були відображені в остаточній версії керівного документа.

**3.6 Фінансова підтримка**

Фінансова підтримка для проведення засідання EГ та пов'язаних з цим аналізів була надана в рамках консолідованого гранту USAID для Департаменту ВООЗ "Стоп TB" (номер проекту: US 2012 0392). Центри з контролю та профілактики захворювань США завершили оцінку конверсії культури мокротиння в якості сурогатного маркера для результатів лікування мультирезистентного ТБ (робота, проведена Катериною Курбатовою та її колегами).

**4. Доказова база для формулювання методики**

Були проаналізовані загальнодоступні дані стосовно доклінічної та клінічної розробки бедаквіліну. До них відносяться токсичність, дозування та фармакокінетичні дослідження, дослідження взаємодії між препаратами (DDI), дослідження ранньої бактерицидної активності, дослідження щодо безпеки препарату, базові клінічні випробування Фази IIb та просте відкрите випробування (що триває). 13,14

Загалом 265 суб'єктів брали участь у 11-ти випробуваннях бедаквіліну Фази І (208 було залучено до восьми випробувань з застосуванням одноразової дози - доза бедаквіліну до 800 мг; і 57 суб'єктів залучили до трьох випробувань з багаторазовими дозами – добова доза бедаквіліну 400 мг з максимальною тривалістю лікування 15 днів). Випробування під час Фази І надали базове розуміння фармакокінетичних характеристик бедаквіліну, потенціалу взаємодії між препаратами (DDI) та короткочасної безпечності/переносимості серед здорових учасників дослідження серед та групи пацієнтів з помірною недостатністю печінки. Проведено подвійне сліпе випробування з одноразовою дозою для оцінки впливу однієї супра-терапевтичної (800 мг) дози бедаквіліну на скорегованому інтревалі QT (QTc).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**13**  Janssen Фрмацевтичні компанії, 2012. *Лікування пацієнтів TMC207 (бедаквілін) з МР ТБ (Заявка на схвалення нового лікарського препарату / NDA 204-384*). Інформаційний документ для засідання Консультативного комітету з протиінфекційних лікарських препаратів, 28 листопада 2012 р. Всі документи доступні на сайті: http://www.fda.gov/AdvisoryCommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm

**14** Посилання на всі документи стосовно бедаквіліну, можна знайти на веб-сайті, вказаному на сторінці 1 цього документа.

Фаза IIa, було проведено 7-денне випробування ранньої бактерицидної активності серед 75-ти пацієнтів з медикаментозним чутливим ТБ (дози бедаквіліну 400 мг в день) для оцінки клінічної антимікобактеріальної активності бедаквіліну.

21

Програма II Фази випробування бедаквіліну включала два клінічних виробування Фази IIb : C208 та C209. Випробування C208 складалось з двох етапів, з яких 1-й етап – це пошукові дослідження, а 2-й етапом було багатоцентрове, стратифіковане, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідженням, яке слугувало як базове дослідження підтвердження ефективності препарату. Дослідження C209 - це просте відкрите дослідження (що триває).

**4.1. Докази ефективності бедаквіліну у лікуванні МР ТБ**

Докази ефективності, зібрані з випробувань C208 2-го етапу, до якого були залучені пацієнти віком від 18 до 65 років з нещодавно діагностованим МР ТБ, і які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 (пацієнти з 15 сайтів, розміщених у Бразилії, Індії, Латвії, Перу, на Філіппінах, Російській Федерації, Південній Африці та Таїланді) та отримували 400 мг бедаквіліну або плацебо протягом перших двох тижнів, а потім по 200 мг бедаквіліну або плацебо тричі на тиждень протягом решти 22 тижнів.**15** В обох групах бедаквіліну та плацебо, пацієнти отримували режим фонового медикаментозного лікування МР ТБ, який включав 5 препаратів: фторхінолони (в основному офлоксацин), аміноглікозиди (головним чином канаміцин), піразинамід, етіонамід, етамбутол та циклосерин/теразидон в різних комбінаціях. Через 24 тижні суб'єкти продовжували фоновий режим терапії МР ТБ доти, поки загальна тривалість лікування не досягла 96 тижнів. Загальна тривалість дослідження становила 120 тижнів. Всі пацієнти, які представлені у сукупності даних, завершили 72-тижневий курс (попередньо визначена гранична точка даних дослідження), а також 120-тижневий курс (кінець дослідження).

***Головним показником ефективності дослідження C208, 2 етап випробування став час конверсії культури мокротиння16*** на комерційній рідкій культурі (MgIT ™ 960 Система виявлення мікобактерій, Діагностичні Системи Becton Dickinson, США) протягом 24-тижневого досліджуваного періоду лікування, який оцінювався після того, як всі пацієнти завершили 24-тижневий період лікування в рамках дослідження, або курс припинили раніше. В первинному аналізі ефективності, учасники, які припинили лікування до завершення 24 тижнів, вважалися такими, у кого не відбулося конверсії культури (цензуровані під час останнього візиту первірки культури, відсутність = невдача). Основний аналіз ефективності базувався на модифікованій популяції пацієнтів, які почали лікування (mITT), що передбачало виключення суб'єктів з чутливим ТБ, РР ТБ або непідтвердженим чутливим ТБ (на підставі тестів на чутливість, проведених до рандомізації), або у яких були відсутні або негативні вихідні культури, або культури яких підтверджували наявність інфекції на вихідному рівні, але не мали результатів культури після вихідних культур. Модифікована популяція пацієнтів, які почали лікування складалася з 132 учасників (по 66 у кожній групі бедаквіліну та плацебо).

Середній час конверсії культури становив 83 дні (95% ДІ (довірчий інтервал): 56, 97) у групі бедаквіліну порівняно з 125 днями (95% ДІ: 98, 168) у групі плацебо. Первинний аналіз на 24-му тижні з застосуванням моделі пропорційних ризиків Кокса (з урахуванням кавітаційних каверн та зведеного центру) показав статистично значущу різницю в часі конверсії культури між двома групами лікування на користь бедаквіліну: HR = 2,44 [1,57, 3,80] (p <0.0001).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**15**  Цей режим дозування було обрано на підставі неклінічних даних безпечності та мікробіології, а також результатів безпечності та фармакокінетики кількох клінічних випробувань бедаквіліну 1-ї фази та ранніх результатів бактерицидної активності, отриманих внаслідок попередньої фази IIa випробувань C202.

**16** Визначається як «дві послідовні культури мокротиння з негативним ростом, відібрані з проміжком часу щонайменше 25 днів (як і всі інші проміжні культури). Після цього не має бути зафіксовано позитивного росту культури (або одиничного позитивного результату після завершення суб’єктом дослідження) і суб’єкт не вибуває до завершення дослідження».

22

***Вторинним показником ефективності дослідження C208, 2-го етапу випробування була частка пацієнтів з конверсією культури.*** Частка учасників з конверсією культури на 24-му тижні (тобто кількість пацієнтів, що відреагували на лікування на 24 тижні [відсутність = невдача]) становила 78,8% у групі бедаквіліну та 57,6% у групі плацебо (р = 0,008 на основі логістичної регресійної моделі, де лікуванням було в якості єдиної коваріати). Аналогічні аналізи були проведені на 72-му та 120-му тижні. Відсоток пацієнтів, які досягли ремісії та покращення стану (відсутність = невдача) на 72-му тижні (тобто часовий момент, досягнутий всіма пацієнтами другої стадії при проміжному аналізі, які продовжували участь у випробуванні) становив 71,2% у групі бедаквіліну та 56,1% у групі плацебо (р = 0,069). Згідно усіх доступних даних про ефективність до кінця дослідження (120-й тиждень), у групі бедаквіліну цей показник становив 62,1% та у групі плацебо - 43,9% (р = 0,035).

Додатково була оцінена ефективність, за допмогою ***рекомендованих ВООЗ визначень результатів лікування,*** що застосовуються до кінцевих даних 120-го тижня. Одужання визначалося як: "принаймні п'ять послідовних негативних культур із зразків, зібраних окремо, принаймні, з інтервалом у 30 днів протягом останніх 12 місяців лікування; якщо протягом цього часу реєструється лише одна позитивна культура, пацієнт все ще може вважатися таким, що одужав, за умови, що за цією позитивною культурою слідують принаймні три послідовні негативні культури, взяті окремо з інтервалом принаймні у 30 днів". У групі бедаквіліну 38/66 (57,6%) пацієнтів були віднесені до категорії таких, хто одужав, у порівнянні з 21/66 (31,8%) у групі плацебо (р = 0,003).

**Таблиця 1. Підсумок даних ефективності бедаквіліну при лікуванні**

**МР ТБ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметри** | **Бедаквілін** | **Плацебо** | **р значення** |
| Середній час конверсії мокротиння | 83 дні(95% СІ: 56,97) | 125 днів(95% СІ: 98,168) | <0.0001 |
| Відсоток пацієнтів з конверсією культури24-й тиждень72-й тиждень120-й тиждень | 78.8 %71.2%62.1% | 57.6%56.1%43.9% | 0.0080.0690.035 |
| Кількісне співвідношення тих, хто одужав | 57.6% (38/66) | 31.8% (21/66) | 0.003 |

**4.2. Докази безпеки бедаквіліну у лікуванні МР ТБ**

База даних щодо безпеки препарату охоплювала неклінічні аспекти (фармакологія та токсикологія) протягом доклінічної розробки, та досвід людини у С208 дослідженні (базове рандомізоване контрольне випробування, подвійне сліпе плацебо-контрольоване) та дослідження C209 (просте відкрите випробування). Для опису безпеки препарату було використано популяцію пацієнтів, які проходили лікування (далі ITT) і загалом 160 учасників зробили свій внесок в ІТТ аналіз, 79 - у групі бедаквіліну та 81 - у групі плацебо.

Аналогічна кількість пацієнтів у групі бедаквіліну та плацебо повідомили про побічні реакції (далі ПР) (табл. 2). Найчастіше зареєстрованими побічними ефектами у групі бедаквіліну (як при контрольованих, так і неконтрольованих випробуваннях) були нудота, артралгія, головний біль та блювота. Були виявлені додаткові побічні реакції, у порядку частоти: запаморочення, підвищені трансамінази, міалгія, діарея та подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ).

Побічні реакції, принаймні 3-го ступеню, були однаковими в обох групах: 28/102 (27,5) у групі бедаквіліну та 24/105 (22,9) у групі плацебо. Основне занепокоєння щодо безпеки викликали подовження інтервалу QT та ПР зі сторони серцево-судинної системи, ПР зі сторони печінки та випадки смерті.

**Таблиця 2. Підсумок побічних реакцій вартих уваги**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Бедаквілін/BR****N = 79 (%)** | **Плацебо/BR****N = 81 (%)** |
| Скелетно-м'язова та сполучна тканина | 39 *(49.4)* | 40 *(49.4)* |
| *Біль у м'язах (міалгія)**Скелетно-м'язові болі**Гострий некроз скелетних м'язів/міопатія* | *6 (7.6)**4 (5.1)**0* | *7 (8.6)**4 (4.9)**0* |
| Шлунково-кишкові розлади | 53 (67.1) | 53 (65.4) |
| *Панкреатит**Підвищення рівня амілази**Нудота* *Блювання* *Біль у животі* *Гастрит*  | *1 (1.3)**2 (2.5)**32 (40,5)* *23 (29.1)*  *10 (12,7)* *7 (8.9)* | *0**1 (1.2)**30 (37,0)**22 (27.2)* *7 (8,6)* *16 (19.8)* |

***Безпека серцево-судинної системи (Дослідження C208: узагальнений досвід першого та другого етапів)***

Середнє збільшення інтервалу QTcF17 спостерігалося як в об'єднаній групі бедаквіліну (“Будь-який бедаквілін”), так і в об'єднаній групі плацебо (“Будь-яке плацебо”), проте вони були більш вираженими у групі “Будь-який бедаквілін”, більшість пацієнтів мали показник QTcF вищий за 450 мс (26,6% у порівнянні з 8,6%) та у більшості пацієнтів QTcF збільшився > 60 мс від контрольних значень (9,1% проти 2,5%). Не було повідомлень про піруетну тахікардію (Torsade de Pointes), і не було зареєстровано випадків раптової смерті. Багаторазовий прийом бедаквіліну може подовжувати інтервал QT, і ризик розвитку цієї ПР є найвищим протягом фази лікування, але також може проявлятися і після лікування. Застосування бедаквіліну з препаратами, що подовжують інтервал QT, збільшує ризик розвитку цієї ПР, тобто подія подовження інтервала QTcF внаслідок прийому багатьох препаратів, що сприяють подовженню інтервалу QTcF, може бути викликана прийомом додаткового препарату (наприклад, клофазимін).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**17** QTcF: QT-інтервал скорегований для серцевого ритму по формулі Фрідеріка (Fridericia).

24

**Таблиця 3. Дані щодо подовження інтервалу QT протягом лікування у порівнянні з “найгіршим” інтервалом QTcF**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр ЕКГ,** **аномалія** | **Фаза дослідження лікування: об'єднані контрольні дослідження** |
| **Бедаквілін (загалом)****N %** | **Плацебо (загалом)****N %** |
| QTcF calc (мс)450 ms – ≤480 мс480 ms – ≤500 мсБільше ніж 500 мс | 10223 (22.5)3 (2.9)1 (1.0) | 1057 (6.7)1 (1.0)0 |
| QTcF calc (мс)Збільшення на 30-60 мсЗбільшення на> 60 мс | 9952 (52.5)10 (10.1) | 10133 (32.7)4 (4.0) |

N = Кількість популяції ІТТ з даними; QTcF: інтервал QT, скоригований для серцевого ритму, за методом Фрідеріція.

***Печінкова недостатність (Дослідження С208: узагальнений досвід першого та другого етапів)***

У групі “Будь-який бедаквілін”, загалом (9 осіб, 8,8%) спостерігалася більша кількість випадків, пов'язаних з дисфункцією печінки у порівнянні з групою плацебо загалом (2 пацієнти, 1,9%). Збільшення трансаміназ припадає на більшість з цих зареєстрованих випадків. Аналіз з метою виявлення випадків важкої інтоксикації печінки виявив 1 випадок у пацієнта, який мав одночасне > 3-кратне підвищення аспартат-амінотрансферази (AST) та > 2-кратне підвищення загального білірубіну, але було помилково визначено як алкогольний гепатит з одночасним прийомом гепатотоксичних фонових препаратів.

**Таблиця 4. Зареєстровані дослідником випадки печінкової недостатності**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зареєстровані дослідником випадки** | **Бедаквілін 24 тижні (N = 79)** | **Плацебо 24 тижні (N = 81)** |
| Ознаки/симптоми, пов'язані з порушеннями функції печінки | 8 (10%) | 3 (3.7%) |
| Розлади печінки 10 (12,5%) 5 (6,7%) | 10 (12,5%) | 5 (6,7%) |
| Можливі порушення функції печінки | 10 (12,5%) | 5 (6,7%) |
| Гепатит (неінфекційний)  | 2 (2,5%) | 1 (1,23%) |
| Печінкова недостатність, фіброз, цироз, стани, пов'язані з пошкодженням печінки | 1 (1,25%) | 0 |
|  |  |  |

***Смертність***

За результатами дослідження С208 І-го етапу випробування повідомлялось про 4 випадки смерті: померли 2 з 23 пацієнтів (8,7%) у групі бедаквіліну та 2 з 24 пацієнтів (8,3%) у групі плацебо. У дослідженні C208 ІІ етапу, було зафіксовано 12 випадків смерті (незалежно від того, коли сталися смерті). З них 10/79 (12,7%) були з групи бедаквіліну та 2/81 (2,5%) з групи плацебо (р = 0,017) (аналіз ІТТ). У групі бедаквіліну 8 з 10 смертей було зареєстровано серед тих учасників, в яких була виявлена конверсія культури. ТБ став причиною смерті у двох учасників з групи плацебо та 5 з 10 випадків смерті у групі бедаквіліліну (випадки трапилися поза лікування бедаквіліном). Підрахунок летальних випадків на 120 тиждень виявив дев'ять смертей у групі бедаквіліну та одну - у групі плацебо. Не було помітної різниці картини між летальним випадком та конверсією культури, рецидивом, мікробіологічною реакцією, сприйнятливістю до препаратів, що застосовуються у складі фонового режиму лікування, ВІЛ-статусом або тяжкістю захворювання. Не дивлячись на детальний перелік всіх летальних випадків, причина(и) дисбалансу не була зрозумілою.

**Таблиця 5. Дослідження C208, 2-й Етап: причини смерті**

 **Treatment arm Category**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Пацієнт** | **Група пацієнтів** | **Категорія** | **Причина смерті** |
| ***Смертельні випадки під час проведення випробування*** |
| 208–4041 | Бедаквілін  | відсутня відповідь на терапію; конверсія; лікування припинено | Алкогольне отруєння |
| 208–4153  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; рецидив | Асоційоване з ТБ захворювання |
| 208–4224  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; рецидив | Асоційоване з ТБ захворювання |
| 208–5069  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; конверсія; лікування припинено | Цироз печінки, гепатит, анемія |
| 208–4399 208–5067  | Бедаквілін Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; конверсіявідсутня відповідь на терапію; конверсія | Порушення мозкового кровообігуПеритоніт і септичний шок |
| 208–4120  | Плацебо | відсутня відповідь на терапію; конверсія не відбулася | Кровохаркання (ТБ) |
| ***Смертність під час тривалого спостереження пацієнтів, які достроково вибули з дослідження***  |
| 208–4127  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; конверсія не відбулася | Асоційоване з ТБ захворювання |
| 208–4145  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; рецидив  | Асоційоване з ТБ захворювання  |
| 208–4378  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; рецидив | Автомобильна аварія |
| 208–4464  | Бедаквілін | відсутня відповідь на терапію; конверсія не відбулася | Асоційоване з ТБ захворювання  |
| 208–4155  | Плацебо | відсутня відповідь на терапію; конверсія не відбулася | Асоційоване з ТБ захворювання |

**4.3. Економічна ефективність**

На прохання ВООЗ, незалежний консультант розробив модель економічної ефективності бедаквіліну до рекомендованих ВООЗ режимів лікування МР ТБ. Результати моделювання надалі розглядалися ЕГ. У моделі передбачалося, що бедаквілін буде доданий до курсу лікування для всіх пацієнтів, які розпочали лікування МР ТБ. На момент розробки моделі, були доступні дані ВООЗ стосовно поточних витрат на лікування МР ТБ (за винятком витрат на програму) та його ефективності в регіонах з високим тягарем ТБ. Для цих регіонів, було досліджено кілька сценаріїв оцінки економічної ефективності бедаквіліну. Згідно припущень при моделюванні, режими лікування, що містять бедаквілін, в більшості випадків оцінювалися як відносно ефективні, однак результати були неоднозначними щодо населення з низьким рівнем доходу та дуже сильно залежали від припущень при узагальненні результатів випробування, які проводилися у звичайних умовах інших сайтів. ЕГ зазначила, що необхідно провести додатковий аналіз для перевірки надійності припущень на різних сайтах і що оцінка доступності лікування повинна проводитися окремо. Оскільки рекомендація ЕГ полягає в тому, щоб використовувати бедаквілін лише для окремих підгруп всієї популяції пацієнтів з МР ТБ (на відміну від усіх пацієнтів з МР ТБ, які були враховані при аналізі економічної ефективності), модель економічної ефективності потребує подальшого вдосконалення таким чином, щоб результати були доступними конкретно для цих підгруп.

26

**5. Рекомендації Експертної Групи**

**5.1. Сукупність доказів для розробки рекомендацій**

Ґрунтуючись на процесі GRADE, EГ мала низький рівень впевненності щодо застосування наявних даних для прийняття глобального рішення та враховуючи обмеженість наявних данних. Виникли побоювання щодо неточності та опосередкованості даних внаслідок незначного розміру вибірки, застосування аналізу mITT (тобто не ITT) та низької якості даних щодо фонових режимів лікування МР ТБ, які були використані під час випробування. Зокрема, ЕГ була стурбована низьким показником одужання на 120-й тиждень, який спостерігався у групі плацебо, порівняно з тим, про який було повідомлено в останніх опублікованих оглядах.**18, 19, 20**Це може свідчити про те, що пацієнти, включені до процесу випробування, не були репрезентативними для широкого загалу населення з МР ТБ, і що результатів, які спостерігалися в групі бедаквіліну, ймовірно, не можна очікувати в умовах програми.

ЕГ також обговорила можливість підготувати висновки щодо різних підгруп пацієнтів з МР ТБ, таких як пацієнти зі штамами, стійкими до будь-яких фторхінолонів або ін'єкційних ліків. Не було жодних даних щодо застосування препарату пацієнтами з РР ТБ, оскільки такі пацієнти були виключені з аналізу mITT. Була відсутня інформація, крім статусу МР ТБ, стосовно тестування на чутливість під час діагностики. Тим не менше, члени ЕГ відчували, що застосування бедаквіліну пацієнтами з РР ТБ або тими, хто має резистентність або протипоказання до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів, може мати додаткові користь, враховуючи, що опції лікування для цих хворих суттєво скорочені.

ЕГ також дійшли висновку, що рекомендації можуть бути зроблені тільки щодо застосування бедаквіліну як додаткового препарату до поточних режимів, рекомендованих ВООЗ. Бедаквілін не повинен замінювати зазвичай рекомендовані препарати для лікування МР ТБ, якщо тільки вони не вважаються неефективними. 21

Існувала помірна згода про те, що якість доказів стосовно переваг була "низькою" внаслідок неточності та опосередкованості, та значна згода з приводу того, що якість доказів стосовно шкоди була "низькою" або "дуже низькою" через неточність, опосередкованість та ризик помилки. ЕГ висловила особливе занепокоєння з приводу ризику смертності, з високим ступенем невизначеності щодо доказів.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**18** Ahuja SD et al. Режими лікування мультирезистентного туберкульозу легенів та даних пацієнтів: дані мета-аналізу окремих пацієнтів з числа 9 153 осіб. *PLoS Medicine* 2012;9(8):e1001300.

**19** Orenstein EW et al. Результати лікування пацієнтів мультирезистентним ТБ: систематичний огляд та мет-аналіз. Lancet інфекційні захворювання, березень 2009 р. 9(3):153–61.

**20** Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M and Fitzgerald JM. Результати лікування мультирезистентного ТБ: систематичний огляд та мета-аналіз. *PLoS ONE*. Вересень 2009 9;4(9):e6914.

**21** ВООЗ. Рекомендації щодо програмного лікування медикаментозно резистентного туберкульозу, оновлення 2011 року. (WHO/HTM/TB/2011.6). Женева, Всесвітня Організація Охорони Здоров’я, 2011.

**Таблиця 6. Протитуберкульозні препарати для лікування чутливого та лікарсько-стійкого ТБ**

|  |  |
| --- | --- |
| Група 1 Пероральні препарати першого ряду | ізоніазид (Н); рифампіцин (R); етамбутол (Е); піразинамід(Z); рифабутин (Rfb) a  |
| Група 2 Ін'єкційні  | канаміцин (Км); амікацин (Ам); капреоміцин (Cm);віомицин (Vm); стрептоміцин (S) |
| Група 3 Фторхінолони | моксифлоксацин (Mfx); левофлоксацин (Lfx); офлоксацин (Ofx) |
| Група 4 Пероральні бактеріостатичні препарати другого ряду | етіонамід (ето); протіонамід (Pto); циклосерин (Cs);теризідон (Trd); р-аміносаліцилова кислота (PAS) |
| Група 5 Преперати з не встановленим механізмом дії у лікуванні МР ТБ (не рекомендовані ВООЗ для рутинного застосування пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ) | клофазимін (Cfz); лінезолід (Lzd); амоксицилін/ клавуланат(Amx / Clv); тіоацетазон (Thz); іміпенем / циластатин (Ipm /Cln); висока доза ізоніазиду (висока доза H),b кларитроміцин (Clr) |

а Рифабутин не входить до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ. Він вказаний в цій таблиці, оскільки його широко застосовують в багатьох регіонах, серед пацієнтів, які приймають інгібітори протеаз.

b Висока доза ‘H’ визначається як 16-20 мг/кг/день.

Було наголошено на необхідності дотримуватися обережності щодо призначення бедаквіліну, а також на важливості чіткої та зрозумілої комунікації з пацієнтами до моменту призначення препаратів. Була зазначена необхідність дотримання цієї умови шляхом отримання інформованої згоди пацієнта, бажано - у письмовій формі.

ЕГ не змогла досягти консенсусу щодо загального балансу користі та шкоди та перейшла до голосування (за винятком спостерігачів та консультантів із технічних ресурсів). Результати були наступними: 10 - проголосували за те, що користь превалює над шкодою; 4 - проголосували за те, що шкода превалює над користю; і 2 - утрималися (включаючи Голову групи).

ЕГ розуміла, що існує потенційно велика різниця між життєвими цінностями та уподобаннями пацієнтів у кожному окремому випадку. Більшість членів групи вважали, що пацієнти надаватимуть велике значення питанню виживання, але було менш зрозумілим, чи пацієнти будуть вважати таким же важливим мікробіологічну конверсію культури. Члени ЕГ висловили думку про те, що прийом пацієнтом бедаквіліну буде залежати від тяжкості їх захворювання та ймовірності розробки ефективного фонового режиму терапії - наприклад, групи пацієнтів з РР ТБ скоріш ризикнуть погодитися на прийом нового препарату навіть з очевидною можливістю смертельного результату, ніж пацієнти з неускладненим МР ТБ без додаткової лікарської стійкості.

ЕГ було складно досягти консенсусу щодо необхідних ресурсів запропонованої рекомендації. Хоча моделювання економічної ефективності продемонструвало загальну користь бедаквіліну, існували побоювання щодо використаних спрощених припущень (наприклад, немає даних щодо різниці серйозних побічних реакцій, впливу на передачу захворювання, невизначеність щодо застосування результатів випробувань - включаючи смертельні випадки – до програмних умов, і т.д.). ЕГ також вважає, що оцінка економічної ефективності автоматично не означає доступність або готовність країни закупляти препарат з урахуванням потенційно високої вартості бедаквіліну. Залучення ресурсів, пов'язаних з витратами на програму, навчання медичного персоналу та створення діючих систем фармаконагляду, не були чітко обговорені через брак часу. Тим не менш, ЕГ прийшла до висновку, що фінансові витрати, пов’язані з введенням бедаквіліну, ймовірно, будуть "невеликими у порівнянні з сумарними перевагами".

Нарешті, ЕГ відмітила, що доступність додавання бедаквіліну до рекомендованого ВООЗ режиму лікування МР ТБ важко оцінити через невизначеність країн щодо готовності купувати препарат, а також через різницю в поглядах шодо балансу користі та шкоди, про що згадувалось вище.

**5.2. Рекомендації Експертної Групи**

ЕГ запропонувала, що в якості тимчасової рекомендації бедаквілін може бути доданий до рекомендованого ВООЗ режиму лікування дорослих, хворих на МР ТБ, при наступних умовах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки наслідків):

• коли неможливо розробити ефективний режим лікування, що включає чотири препарати другого ряду на додаток до піразинаміду, згідно з рекомендаціями ВООЗ;

• коли є підтверджені докази стійкості до будь-якого фторхінолону на додаток до мультирезистентності.

Крім того, ЕГ рекомендувала, наступне:

• слід належним чином дотримуватися обґрунтованого процесу прийняття рішення пацієнтами;

• бедаквілін слід використовувати з обережністю людям, які живуть з ВІЛ, а також пацієнтам з коморбідністю (напр., діабет), або людям, які повідомляють про вживання алкоголю або наркотичних речовин, через обмеженість або відсутність інформації;

• бедаквілін можна використовувати максимум протягом 6 місяців та у рекомендованих дозах (400 мг на добу протягом перших 2 тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом інших 22 тижнів);

• бедаквілін не слід додавати окремо до неефективного режиму;

• обов'язково проводити базове тестування та моніторинг у разі подовження QT та розвитку аритмії;

• має бути встановлений клінічний моніторинг та лікування супутніх захворювань (особливо захворювання серця та печінки);

• посилення спонтанної звітності про побічні реакції на рівні країни, і впровадження активного фармакологічного нагляду за групами пацієнтів, які отримували бедаквілін; 22

• за відсутності спеціального тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ), необхідно контролювати резистентність до бедаквіліну шляхом оцінки мінімальної інгібуючої концентрації (MIC);

• резистентність до інших протитуберкульозних препаратів необхідно контролювати відповідно до рекомендацій ВООЗ.

ЕГ також рекомендувала переглянути ці тимчасові рекомендації у 2015 році або раніше, якщо з'являться додаткові важливі дані, що розширюють знання щодо безпеки, токсичності та ефективності бедаквіліну (наприклад, дослідження після проведення маркетингу, поточні дослідження та інші дослідження).

**5.3. Результати дослідження**

ЕГ рішуче підтримала необхідність прискорення випробувань Фази III для розширення знань щодо безпечності та ефективності препарату бедаквіліну, при цьому особлива увага приділяється смертності (включаючи причини смерті) при лікуванні МР ТБ. ЕГ виявила подальші недоліки досліджень, в тому числі:

• розробка надійного для бедаквіліну тесту на медикаментозну чутливість;

• фармакокінетика, дослідження безпечності та ефективності у конкретних групах населення (діти < 6 років, діти > 6 , пацієнти з ВІЛ, особливо ті, хто отримує антиретровірусну терапію (АРТ), споживачів алкоголю та наркотичних речовин, людей похилого віку, вагітних жінок або жінок, які годують грудьми, людей з позалегеневим туберкульозом, люди з діабетом);

• дослідження безпеки, включаючи тип, частоту та ступінь тяжкості побічних наслідків (короткотермінові та довгострокові) та смертність (включаючи причину смерті);

• взаємодія між лікарськими засобами, в тому числі з іншими існуючими та щойно розробленими протитуберкульозними препаратами та АРТ;

• придбання резистентності до бедаквіліну та інших ТБ препаратів;

• визначення оптимальної комбінації лікарських засобів, включаючи бедаквілін, та визначення оптимальної тривалості і дозування лікування;

• переносимість ліків пацієнтом;

• відповідні дослідження економічної ефективності.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**22** *Для більш детальної інформації див .: Практичний посібник з фармаконагляду за лікарськими засобами, що застосовуються при лікуванні туберкульозу: підвищення рівня безпеки пацієнта, хворого на туберкульоз*. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012. Доступно на сайті: http://www.who.int/medicines/publications/pharmacovigilance\_tb/

**6. Тимчасові рекомендації ВООЗ**

Беручи до уваги вищезазначену оцінку доказів та застереження ЕГ, ВООЗ рекомендує додавання **бедаквіліна до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих пацієнтів з легеневим МР ТБ (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки результатів***). Враховуючи обмежені дані про бедаквілін та його застосування в різних ситуаціях, які можуть виникнути в різних клінічних умовах на різних сайтах, необхідно передбачити відповідні умови щодо безпечного та ефективного застосування препарату. Отже, країнам рекомендується застосовувати поетапний підхід для впровадження бедаквіліну, в ідеалі через спостережні когортні дослідження, де можливе забезпечення відповідних умов. Рекомендація ВООЗ щодо включення бедаквіліну до схеми лікування дорослих з МР ТБ підлягає виконанню наступних п'яти умов:

**1. Лікування відбувається за ретельно контрольованих умов**, та з достриманням найкращих методів лікування для забезпечення оптимальної ефективності та безпечності препарату. Враховуючи, що результати випробування Фази IIb показали надмірну смертність у групі бедаквіліну порівняно з групою плацебо, і що результати випробувань Фази III очікуються лише через кілька років, особливо важливо, щоб введення бедаквіліну ретельно контролювалося. Рекомендовано запровадження наступних заходів:

a. Протоколи з лікування та ведення випадку, включаючи чіткі критерії відбору пацієнтів, процедури отримання інформованої згоди пацієнта та визначення ролей і обов'язків усіх залучених фахівців. Протоколи лікування повинні передбачити можливість перспективного збору даних по ключовим змінним як з точки зору ефективності так і безпечності. Питання безпеки краще всього вирішувати, використовуючи методологію моніторингу когортного випадку, яка застосовується для активного фармакологічного нагляду. Електронні системи полегшать ефективне управління даними та формування ключових індикаторів.

б. Протоколи лікування подаються на затвердження відповідним національним органом з питань етики до початку процесу залучення пацієнтів до курсу лікування.

в. Бажано, щоб нагляд за програмами лікування та ведення випадків виконувався незалежною групою експертів в області клінічного лікування та охорони громадського здоров'я - наприклад, національна консультативна група з МР ТБ.

**2. Належний процес включення пацієнта.** Поточна рекомендація щодо використаня бедаквілідну застосовується для дорослих (≥18 років) з захворюваннями легенів. Особлива обережність необхідна, коли бедаквілін застосовується для осіб віком 65 років і старше, а також для дорослих, які живуть з ВІЛ, оскільки дані про ефективність та безпеку надзвичайно обмежені. Застосування препарату вагітними жінками та дітьми не рекомендується через брак доказів про безпеку та ефективність. Хоча пацієнти з позалегеневим захворюванням не були включені до клінічного випробування бедаквіліну, можна розглядати можливість застосування препарату пацієнтами з позалегеневим туберкульозом засновуючись на відомих даних щодо його застосування у пацієнтів з туберкульозом легенів.

**3. Отримання інформованої згоди пацієнта на участь.** Постачальники медичних послуг повинні забезпечити наступне: пацієнт повинен (i) знати про новий препарат - бедаквілін; (ii) розуміти причину, чому пропонується включити препарат до схеми лікування; та (iii) розуміти користь та потенційну шкоду від застосування препарату. Крім того, працівники охорони здоров'я повинні отримати згоду пацієнта на включення бедаквіліну до прописаного режиму лікування. Цей процес інформованої згоди повинен бути задокументований та підписаний пацієнтом, і повинен застосовуватися у всіх ситуаціях, коли буде призначатися бедаквілін, в тому числі, в рамках програм благодійно-випробувального застосування

**4. Дотримання принципів розробки режиму лікування МР ТБ, рекомендованого ВООЗ.**

Оскільки залишається невизначеність стосовно відповідної користі та шкоди від застосування бедаквіліну, слід проявляти обережність, коли ще існують інші варіанти розробки ефективного режиму лікування МР ТБ з застосуванням звичайних препаратів другого ряду. Крім того, слід враховувати недоліки традиційного ТМЧ для протитуберкульозних препаратів другого ряду: ТМЧ до препаратів другого ряду вважається точним і репродуктивним лише для фторхінолонів, аміноглікозидів (канамицин, амікацин) та капреоміцину (поліпептид).

**а.** Рекомендована ВООЗ схема лікування МР ТБ, як правило, складається, принаймні, з піразинаміду та чотирьох лікарських препаратів другого ряду, які вважаються ефективними (на підставі ТМЧ та/або даних стосовно попереднього застосування та/або спостереження резистентності до ліків): фторхінолон (бажано більш пізнього покоління), ін'єкційний препарат другого ряду та два бактеріостатичні препарати, переважно протіонамід або етіонамід плюс циклосерин або р-аміносаліцилова кислота. Бедаквілін може бути призначений, якщо такий режим неможливий через:

i) стійкість до лікарського засобу *in vitro* (див. б та в нижче);

іі) відомі побічні реації на препарат, низька переносимість або протипоказання до будь-якого компонента комбінованої схеми; або

iii) недоступність або відсутність гарантовано якісного лікарського препарату.

**б.** Пацієнти з МР ТБ зі штамами, стійкими до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду (канаміцин, амікацин, капреоміцин) представляють особливу стурбованість з огляду на те, що це два найбільш ефективних класи препаратів другого ряду. У таких випадках бедаквілін може відігравати вирішальну роль у підсиленні режиму, і може призвести до застосування мінімум чотирьох препаратів, які, ймовірно, будуть ефективними, та можуть запобігти придбанню додаткової резистентності та її розвитку у форму туберкульозу з широкою лікарською стійкістю до препаратів (далі РР ТБ).

**в.** Хоча досвід застосування бедаквіліну при лікуванні РР ТБ обмежений, він може мати показання для пацієнтів з РР ТБ, особливо враховуючи факт існуючих обмежень при розробці ефективного режиму для таких пацтєнтів. У пацієнтів, стійких до обох класів ін'єкційних препаратів, а також до фторхінолонів (наприклад, РР ТБ), бедаквілін може зменшити потребу включення лікарських засобів, що відносяться до 5 групи, деякі з яких мають непереконливу анти-туберкульозну активність, високу вартість та/або високу токсичність.5 Таким чином, бедаквілін може застосовуватися з або замість препарату групи 5. У цих випадках рекомендується проявляти особливу обережність щодо потенційного збільшення побічних реакцій від препарату через потенційну загрозу взаємодії лікарських препаратів, особливо можливості появи синергічного кардіотоксичного ефекту на подовження інтервалу QT, що вимагає ретельного ЕКГ-моніторингу.

**г.** Згідно з загальними принципами ТБ-терапії, бедаквілін не слід вводити до режиму, який включає інші відомі супутні лікарські препарати або ті, які вважаються неефективними або не здатні продемонструвати ефективність. З цього випливає, що бедаквілін не слід додавати окремо до невдалого режиму, і його слід вводити задовго до того, як режим повністю перестає працювати.

**д.** Бедаквілін слід застосовувати чітко згідно рекомендованої виробником дози, тобто 400 мг на добу протягом перших двох тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень принаймні протягом 48 годин, при загальній максимальній тривалості лікування у 24 тижні. Доступні дані свідчать про те, що бедаквілін краще засвоюється при вживанні його з їжею.

**5. Фармакологічний нагляд та забезпечення належного лікування побічних реакцій на препарат та запобігання взаємодії лікарських засобів.**

**а.** Необхідно запровадити спеціальні заходи з метою забезпечення раннього виявлення та своєчасного повідомлення про побічні реакції, використовуючи методи активного фармаконагляду, такі як "моніторинг побічних реакцій під час когортного дослідження". Слід також інформувати національний центр з питань фармакологічного нагляду про будь-яку побічну реакцію, пов'язану з бедаквіліном, в рамках механізму спонтанної звітності на рівні країни. Що стосується будь-якого іншого препарату, включеного до режиму лікування МР ТБ, слід заохочувати пацієнта інформувати медичного працівника під час його візиту про будь-який випадок побічної реакції, який виникає під час прийому препарату. На такі випадки слід реагувати швидко та повинен бути відпрацьований механізм їх лікування.

**б.** Коли бедаквілін вводиться у режим лікування, існує можливість його взаємодії з іншими препаратами, що приймаються одночасно, і що може призвести до адитивних або синергічних побічних реакцій. Інші препарати другого ряду, які, скоріш за все, приймаються з бедаквіліном, особливо клофазимін та моксифлоксацин, можуть збільшити ризик кардіотоксичності. Таким чином, якщо лікарський засіб включають до схеми лікування МР ТБ, потрібно обов'язково здійснювати моніторинг пацієнтів з серцевою аритмією або подовженням інтервалу QT (тобто ЕКГ), дисфункцією печінки, порушеннями функції нирок та іншими побічними реакціями, як це зазначаено в стислому описі-інструкції, що міститься в упаковці лікарського засобу. **28**

**в.** Слід проявляти обережність при введенні бедаквіліну разом з супутніми лікарськими засобами, які можуть пригнічувати функцію печінки (наприклад, вплив кетоконазолу або лопінавіру/ритонавіру на фермент CYP3A4), оскільки це може збільшити концентрацію бедаквіліну, що спричинить токсичність; або із супутніми препаратами, які можуть стимулювати функцію печінки (наприклад, вплив рифампіцину на фермент CYP3A4), оскільки це може призвести до субтерапевтичних концентрацій бедаквіліну, що призводить до зменшення його ефективності. Слід зазначити про наявність дуже обмежених даних про взаємодію ліків з антиретровірусними препаратами, і вони базуються на дослідженнях одноразової дози, які були проведені серед здорових добровольців. Тому людям, які живуть з ВІЛ і будуть отримувати бедаквілін в рамках лікування МР ТБ, повинні призначатися індивідуальні схеми антиретровірусної терапії (АРТ), розроблені в тісній консультації з клініцистами з питань ВІЛ та спеціалістами з АРТ.

**г.** Нарешті, пацієнтам з хронічними захворюваннями слід також бути обережними, адже вони можуть загостритися або погіршитися внаслідок прийому бедаквіліну. В даний час відсутні дані щодо ефективності та безпечності бідаквіліну для пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як діабет, дисфункція печінки та/або нирок, злоякісними новоутворення, та тих, хто вживає алкоголь та наркотичні речовини, тому слід проводити ретельний скринінг цих захворювань до початку лікування.

ВООЗ настійно рекомендує прискорити випробування ІІІ Фази з метою розробки більш вичерпної доказової база для їх використання при розробці майбутніх рекомендацій щодо застосування бедаквіліну.

ВООЗ настійно закликає до розробки точних та відтворюваних ТМЧ для бедаквіліну та інших лікарських препаратів другого ряду

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**28** Необхідно зазначити, що бедаквілін має дуже великий очевидний обсяг дистрибуції і має значно тривалий період напіввиведення (близько 5,5 місяців), що відображає повільне вивільнення сполуки з периферичних шарів тканини. Дивись на сайті: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-

InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf

**7. Поширення та імплементація**

Тимчасові рекомендації ВООЗ, систематичні аналітичні звіти, а також звіт засідання ЕГ, будуть опубліковані в Інтернеті (www.who.int/tb/en) та розповсюджені згідно списку розсилки Відділу ВООЗ "Стор ТБ" серед усіх регіональних офісів та представництв ВООЗ в країні, держав-членів ВООЗ, надані Товариству "Стоп ТБ", донорам, технічним агенціям та іншим зацікавленим сторонам. Як зазначено вище, ці тимчасові рекомендації будуть переглянуті у 2015 році або раніше, якщо з'являться додаткові важливі дані, які сприятимуть розширенню знань щодо безпеки, токсичності та ефективності застосування бедаквіліну (наприклад, постмаркетинові дослідження, поточні випробування та дослідження). Саме тому, US-FDA звернулась до компанії з наступними проханнями:

“- Дані Фази III клінічного дослідження випадків МР ТБ, з оцінкою довготермінових наслідків невдалого лікування або рецидиву принаймні через 6 місяців після остаточного закінчення лікування МР ТБ (звіт повиннен бути поданий на розгляд до березня 2022 р.).

34

- Створення реєстру усіх пацієнтів, які проходили лікування з застосуванням бедаквіліну, для оцінки випадків пов'язаних з безпекою прийому бедаквіліну (з річною звітністю до 2018 року).

- Дослідження для визначення методів МІС для бедаквіліну (до 2014 р.), та оцінки фактичних МІС в клінічній практиці (до 2019 р.).

- Дослідження *in vitro* для оцінки потенціалу дії бедаквіліну та його метаболітів в якості субстрату, індукторів або інгібіторів переносників лікарської речовини OATP1B1 та OATP1B3 (до грудня 2013 року). "

Для полегшення реалізації цих рекомендацій буде розроблено похідний інструмент (тобто оперативна інструкція). ВООЗ надасть рекомендації для програм, які здійснюють моніторингу та оцінки щодо відповідних аспектів, а також щодо того, які саме дані необхідно збирати.35

**Таблиця 7. Зведені профілі даних GRADE**

**Автор(и):** Експертна Група ВООЗ з застосування бедаквіліну для лікування МР ТБ

**Дата:** 30 січня 2013 року

**Питання:** Чи додавання бедаквіліну до рекомендованих ВООЗ фонових режимів безпечно поліпшує результати лікування пацієнтів з МР ТБ?

**Бібліографія:** 1. Фармацевтичні компанії Янсена, 2012. Лікування TMC207 (бедаквіліном) пацієнтів з МР ТБ (NdA 204-384). Інформаційний документ для засідання Консультативного комітету з протидії інфекційним захворюванням, 28 листопада 2012 р. (Документ доступний для публічного застосування без редагування). 2. Нарада Консультативного Комітету з протиінфекційних препаратів (US-FDA/AIDAC) 28 листопада 2012. Презентації слайдів від Janssen R & D; Презентації слайдів US-FDA. (<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiInfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>).

**Визначення популяції дослідження:**

ІТТ = усі рандомізовані суб'єкти, які отримали принаймні одну дозу лікування); звичайно використовується для оцінки параметрів безпеки у клінічних випробуваннях лікарських препаратів;

mITT = модифікована ІТТ популяція (всі суб'єкти з якими втрачено зв’язок або ті, що принили лікування, вважаються “невдале лікування”); зазвичай використовується для оцінки параметрів ефективності у клінічних випробуваннях лікарських препаратів.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | **Кількість пацієнтів** | **Результат** | **Якість** | **Важливість** |
| **Номер дослідження** | **Формат** | **Ризик системної помилки** | **Неузгодженість** | **Опосеред-кованість** | **Неточ-ність** | **Інші****зауваження** | **Додавання БДК\* до ФР\*\*** | **Тільки ФР** | **Відносний****(95% ДІ)** | **Абсолют-ний** |  |  |
| ***Пацієнти, які одужали наприкінці дослідження: 120 тижнів (C208 2-й етап: mITT) 1, 2*** |
| 13/ | рандомі-зовані дослідження | немає серйозного ризику сис-темної помилки4/ | немає серйозної неузго-дженості | серйозна5/ | серйозна 5 | немає | 38/66 1(57.6%) | 21/66 1(31.8%) | RR 1.81 (1.26до 2.31) 3,6 | більше на 26 на 100(збільшення від 8 до 42) | ++ООНизька | Дуже важливо |
| ***Серйозні побічні реакції під час досліджуваної фази 24-тижневого лікування (C208, етапи 1 та 2: ІТТ) 7 (за результатами клінічних та лабораторних досліджень)*** |
| 2 8/ | рандомі-зовані дослідження | немає серйозного ризику сис-темної помилки | немає серйозної неузго-дженості | серйозна 9 | дуже серйозна5/ | немає | 7/102 10(6.9%) | 2/105(1.9%) | RR 3.6 (0.77до 14.00) | більше на 5 на 100(збільшеннявід 0 до 25) | +ОООДуже низька | Дуже важливо |

***Смертність до закінчення дослідження - 120 тижнів (C208, 2-й етап: ІТТ) (зареєстровані смертельні випадки)***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 11/ | рандомі-зовані дослідження | немає серйозного ризику сис-темної помилки | немає серйозної неузго-дженості | серйозна12 | дуже серйозна 3 | немає | 9/79 11(12.7%) | 1/8111(2.5%) | RR 9.23 (1.20до 72.95)13,14 | більше на 10 на 100(збільшеннявід 0 до 53) | +ОООДуже низька | Дуже важливо |
| ***Час конверсії протягом більше 24 тижнів (C208 Етап 2: mITT1) (відповідно мікробіологічних цільових показників ефективності - MGIT960)*** |
| 1 15 | рандомі-зовані дослідження | немає серйозного ризику сис-темної помилки | немає серйозної неузго-дженості | серйозна16 | серйозна 5 | немає | кількість= 66 1медіана = 83 дні | кількість = 66 1медіана= 125 днів  |  | Медіана на 42 дні нижча17 | ++ООнизька | Дуже важливо |

\*/ БДК – бедаквілін; \*\*/ ФР – фоновий режим

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | **Кількість пацієнтів** | **Результат** | **Якість** | **Важливість** |
| **Номер дослідження** | **Формат** | **Ризик системної помилки** | **Неузгодженість** | **Опосеред-кованість** | **Неточ-ність** | **Інші****зауваження** | **Додавання БДК\* до ФР\*\*** | **Тільки ФР** | **Відносний****(95% ДІ)** | **Абсолют-ний** |  |  |
| ***Зміна культури на 24-му тижні (C208, Етап 2: mITT1) (оцінюється з мікробіологічною кінцевою точкою - MGIT960)*** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 18 | рандомі-зовані дослідження | немає серйозного ризику сис-темної помилки | немає серйозної неузго-дженості | серйозна16 | серйозна 5 | немає | 52 / 66 1(78.8%) | 38 / 66 1(57.6%)  | RR 1.37 (1.1 до 1.77)19 | на 21 більше на 100 (збільшеннявід 6 до 44) | ++ООнизька | Дуже важливо |
| ***Набута резистентність до фторхінолонів, аміноглікозидів або капреоміцину на 72 тижні (C208, Етап 2: mITT) 20 (оцінюється з: мікробіологічними кінцевими точками)*** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 21 | рандомі-зовані дослідження | серйоз-ний22 | немає серйозної неузго-дженості | серйозна16 | дуже серйозна 5 | немає | 2 / 10 20(20%) | 14 / 27 20(51.9%)  | RR 0.39 (0.11 до 1.40)23 | Менше 32 на 100 починаючи від менше 46 до на 21 більше) | +ОООдуже низька | Дуже важливо |
| 7 / 27 (25.9%) 24 | на 6 менше (від на 22 меньше до на 34 більше) 24 |

**1**  mITT – модифікована ІТТ популяція дослідження C208 складалася з 66 пацієнтів у кожній рандомізованій групі після виключення 13 пацієнтів (16,5%), які отримували лікування бедаквіліном, і 15 осіб (18,5%), які отримували лікування плацебо, і які не мали МР- або попередньо не мали РР ТБ на базовому рівні, або для яких результати MGIT (МГІТ, індикаторна трубка росту мікобактерій) вважалися такими, що не піддаються оцінці.

**2** Повне одужання визначалося як 5 послідовних негативних культур зі зразків, зібраних через проміжок часу у щонайменше 30 днів протягом останніх 12 місяців лікування, АБО, якщо тільки одна культура виявилася позитивною протягом цього періоду, з 3 послідовними негативними культурами зібраними через проміжок часу у щонайменше 30 днів.

**3** Презентація даних дослідження, наданий Янссеном після засідання US FDA. У цій презентації згадується «успіх лікування», але компанія далі надає пояснення, що було використано чітке визначення ВООЗ терміну «одужання».

**4** Репрезентативність mITT популяції (припущення, зроблені для популяції ІТТ).

**5**  Невеликий розмір вибірки і в результаті великий довірчий інтервал обмежує точність: кілька (= серйозні) або дуже мало (= дуже серйозні) спостережень.

**6** Ця різниця статистично значуща (кореляція Фішера = 0,005; кореляція Пірсона = 0,003).

**7** Аналіз популяції ІТТ, об’єднання прешого та другого етапів дослідження С028 (кількість = 102 у групі бедаквіліну, 105 у групі плацебо).

**8** Дивись: Янссен, Інформаційний документ для засідання Консультативного комітету з протиінфекційних лікарських засобів, 28 листопада 2012 р. (NdA 204-384) (далі - "ІД"). Таблиця 2 Інструктивного документу, стор. 14, Таблиця 51, стор. 184; і підбірка слайдів, підготовлена Янссеном, і представлені на засіданні Консультативної комісії з протиінфекційних лікарських засобів США-ФДА, 28 листопада 2012 р. (далі - JRd), JRd слайд 71 - See: <http://workspace.who.int/sites/stb/Expert-GroupMeetingBedaquiline/default.aspx>

**9** Ризик побічних реакцій (наприклад, подовження QT) може бути вищим ніж при застосуванні клофазиміну; побоювання щодо короткого періоду спостереження, незважаючи на тривалий період напіввиведення бедаквіліну з організму.

**10** Дивись JRd слайд 63.

**11** Див. Таблицю 45 "Бедаквілін (БДК), Додаток 4; Аналіз ІТТ популяції, дослідження C208 лише 2-й етап (кількість = 79 у групі бедраквіліну, 81 - у групі плацебо); Смертність серед усіх учасників, які отримували БДК у дослідженні C208, фаза 2, незалежно від того, коли настала смерть (тобто, включаючи випадки смерті після 120 тижнів): 10 смертей у групі БДК та 2 - у групі плацебо. Підрахунок летальних випадків було здійснено згідно граничного показника у 120 тижнів і було виявивлено 9 випадків смерті у групі БДК та 1 - у групі плацебо.

**12** Занепокоєння стосовно того, що з призначенням антиретровірсній терпаії пацієнтам з ВІЛ-інфекцією, можлива взаємодія між лікарськими препаратами, що може призвести до виникнення тяжких побічних реакцій та смертність.

**13** Точний критерій Фішера р = 0,017; по Пірсону р = 0,014.

**14** Дисбаланс летальних випадків незрозумілий; клінічні фактори (такі як ВІЛ-статус або тяжкість захворювання) та клінічний результат (поліпшення стану захворювання або ні), здається, не пов'язані з більш високим/меншим рівнем ризику настання смерті.

**15** Дивись Інформаційний документ, малюнок 22.

**16** Занепокоєння стосовно екстраполяції на загальну популяцію; режим фонового лікування вважався субоптимальним та не відповідав рекомендованим ВООЗ режимам (паразинамід (PZA) плюс 4 активні препарати другого ряду).

**17** Модель пропорційних ризиків Кокса: HR 2.44 [95%CI 1.57, 3.80] p<0.0001 (BD p106).

**18** Дивись JRd слайд EF-142.

**19** Точний критерій по Фішеру р = 0,015; по Пірсону р = 0,009.

**20** Аналіз парних зразків, mITT популяція (кількість = 10 у групі бедаквіліну, 27 - у групі плацебо).

**21**  Дивись JRd слайд 52;

**22** Відібране та диференціальне підтвердження набутої резистентності до бедаквіліну. Була б корисною остання доступна позитивна культура щодо базових даних/показників всіх пацієнтів; також необхідно встановити набуту резистентність до бедаквіліну, у хворих, які не відповіли на лікування у групі бедаквіліну (використовуючи граничний чутливості).

**23** Точний критерій по Фішеру р = 0,014; по Пірсону р = 0,08.

**24** Група експертів припустила, що справжній базовий показник ризику розвитку стійкості буде суттєво нижчим, приблизно на 25%, якщо б усі зразки були протестовані на останньому позитивному зразку.









**Додатки**

Додаток 1: Члени координаційної групи ВООЗ з розробки рекомендацій

Додаток 2: Члени Експертної групи

Додаток 3: Мета та порядок зібрання Експертної групи

Додаток 4: Декларація про економічні інтереси

Додаток 5: Глосарій термінів GRADE

Додаток 6:Члени незалежної перевірочної комісії

41



**Додаток 1**

**Члени координаційної групи ВООЗ з розробки рекомендацій**

**Відділ Стоп ТБ (СТБ)**

Деніс Фальзон (Dennis Falzon)

Катрін Флойд (Katherine Floyd)

Гайлейсис Гетахун (Haileyesus Getahun)

Мальгосія Грземська (Malgosia Grzemska)

Ернесто Джарамілло (Ernesto Jaramillo)

Крістіон Лінхард (Christian Lienhardt)

Маріо Равігліон (Mario Raviglione)

Фразер Вейрс (Fraser Wares)

Діана Вейл (Diana Weil)

Карін Вейер (Karin Weyer)



**Додаток 3**

**Зібрання Експертної групи для розробки тимчасових рекомендацій щодо використання бедаквіліну у лікуванні туберкульозу з множинною лікарською резистентністю**

**29-30 січня 2013 року, Женева**

**Мета та порядок зібрання**

**Передумови:**

Поява лікарської стійкості є серйозною загрозою для глобального лікування та контролю туберкульозу (ТБ). За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) в 2011 році в світі зафіксовано 310 000 випадків туберкульозу з множинною лікарською резистентністю ТБ-МЛР (тобто, стійкого щонайменше до рифампіцину та ізоніазиду). До ВООЗ надійшла інформація про 19% з них, в основному через наявність критичних прогалин у можливостях лікування та діагностики ТБ в більшості країн. Крім того, на даний момент вже 84 країни повідомили про хоча б один випадок туберкульозу з широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) – форма захворювання, яка стійка до чотирьох основних протитуберкульозних препарати (рифампіцин, ізоніазид, фторхінолони та ін’єкційні засоби другої лінії) та має високий рівень смертності, особливо серед пацієнтів із супутнім вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).30

Глобальна розробка нових, швидких тестів для виявлення чутливості до лікарського засобу (наприклад, тест XpertMTB/RIF) викликає зростання рівня лікування хворих на ТБ-МЛР. Сучасні схеми лікування лікарсько-стійкого туберкульозу є далекими від задовільних. У той час як більшість хворих на чутливий туберкульоз зазвичай можна успішно лікувати за допомогою 6-місячного курсу лікування, більшість випадків ТБ-МЛР потребують терапії протягом 20 місяців або більше з щоденним призначенням препаратів значно токсичніших, ніж ті, що застосовуються для лікування чутливого ТБ. Серед пацієнтів, які по всьому світу розпочали лікування

* 2009 році, лише 48% досягли успішного результату терапії. Спостерігалася висока частота смертності (15%) та втрата зв’язку із хворими (28%), що, окрім інших причин, пов’язане із розвитком побічних явищ після введення препаратів. У підгрупі з 200 хворих у 14 країнах світу, що страждали на туберкульоз з широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ), успішно завершили лікування лише 33%, 22% хворих померли.31

За останні десять років спостерігається значний прогрес в розробці ліків проти туберкульозу. Нові препарати для терапії ТБ-МЛР вступають до Фази ІІІ клінічних досліджень ефективності. ВООЗ має намір провести скликання Експертної групи для перегляду існуючих даних щодо ефективності та безпеки нового препарату бедаквіліну для лікування ТБ-МЛР. Також ЕГ має визначити, чи доцільно доповнити керівництво ВООЗ з терапії ТБ-МЛР тимчасовими рекомендаціями з використання даного препарату. Подібні заяви також подані на розгляд до інших національних регулюючих органів по всьому світу. В даний час ці документи проходять оцінку за процедурами «прискореного» або «умовного» затвердження.

**Загальна мета:**

Завдання ЕГ – оцінити переваги бедаквіліну, нового препарату, що розроблений для лікування ТБ-МЛР (форми туберкульозу, що загрожує життю), та надати ВООЗ тимчасові рекомендації по його використанню з іншими препаратами другої лінії.

**Особливі завдання:**

1. Оцінити переваги/шкоду призначення бедаквіліну у комбінації з рекомендованими лікарськими засобами для терапії ТБ-МЛР дотримуючись наступних умов:

1.1. Ефективність визначають шляхом порівняння дії нового препарату з плацебо у комбінації з оптимальною фоновою терапією, використовуючи в якості сурогатного маркера «конверсію культури за 6 місяців», «час до конверсії культури» та за необхідності інші характеристики.

1.2. Безпеку визначають шляхом оцінки типу, частоти та тяжкості побічних явищ, що виникають внаслідок призначення нового препарату, а також рівня смертності.

1.3. Доступність препарату визначають шляхом моделювання прогнозної вартості та економічної ефективності лікування ТБ-МЛР з використанням нового лікарського засобу.

1. На підставі отриманих даних представити проміжне керівництво з використання препарату у рамках рекомендованих ВООЗ режимів лікування ТБ-МЛР, беручи до уваги недостатність деякої інформації через відсутність даних Фази ІІІ

клінічного дослідження. Керівництво включатиме перелік необхідних даних та мінімальних умов для використання нового режиму у програмах.

*Тимчасове керівництво* адресоване національним програмам боротьби зтуберкульозом, медичним працівникам, академікам, донорам та технічним партнерам.

**Очікувані результати:**

1. Проект рекомендацій, які складені на основі якості доказів, впливу препарату на здоров’я хворих, можливість його впровадження, економічної ефективності, а також висновків про співвідношення користі та шкідливої дії, буде використовуватись у програмах лікування туберкульозу. Основна мета – моніторинг та оцінка ефективності бедаквіліну в рамках рекомендованих ВООЗ режимів терапії ТБ-МЛР.
* Визначити прогалини в існуючих даних та напрямки подальших досліджень доки не з’являться кінцеві дані Фази ІІІ випробування.

