



Використання технології цільового секвенування наступного покоління для виявлення лікарсько-стійкого туберкульозу

**Інформаційний циркуляр,
липень 2023**

Використання технології цільового секвенування наступного покоління для виявлення лікарсько-стійкого туберкульозу: інформаційний циркуляр, липень 2023

ISBN 978-92-4-007637-2 (електронна версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я 2023. Деякі права захищені. Матеріали надані на умовах ліцензії [CC BY-NC-SA3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Контекст

У 2021 році понад 10 мільйонів людей захворіли на туберкульоз (ТБ), у тому числі майже півмільйона – на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю чи стійкістю до рифампіцину (МЛС/Риф-ТБ) (1). Відомо, що серед інфікованих МЛС/Риф-ТБ хвороба діагностується та лікування розпочинає лише одна третина людей. За оцінками, кількість осіб, які захворіли на туберкульоз, чутливий до рифампіцину, але резистентний до ізоніазиду, більш ніж у два рази перевищує кількість осіб з Риф-ТБ, який залишається переважно невиявленим і нелікованим (2). Поширеність резистентності МЛС/Риф-ТБ до фторхінолонів становить приблизно 20% у всьому світі. Нещодавно Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) схвалила використання нової схеми лікування, що включає бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин (BPaLM), для людей, які страждають на МЛС/Риф-ТБ, у тому числі на туберкульоз з додатковою стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ). Нещодавно рекомендована схема BPaLM забезпечує кращі результати, значно скорочує тривалість лікування і, таким чином, значно покращує якість життя людей з МЛС/Риф-ТБ (3). Виникає занепокоєння щодо резистентності до бедаквіліну та лінезоліду, оскільки ці два препарати є основою коротших схем лікування МЛС/Риф-ТБ, і очікується, що ці препарати залишатимуться необхідними для лікування ЛС-ТБ у майбутніх схемах.

Щоб покласти край глобальній епідемії туберкульозу до 2030 року, ми повинні значно розширити доступ до тестування на стійкість до лікарських засобів, у тому числі до препаратів, що входять до найбільш доступних схем, рекомендованих для чутливого та стійкого до лікарських засобів туберкульозу. Наразі не існує експрес-тестів для діагностики туберкульозу, рекомендованих ВООЗ (WRD), які могли б виявити резистентність до всіх препаратів у цих двох типах схем за допомогою одного тесту у цілях прийняття рішення щодо призначення лікування, а також немає жодних WRD, які б виявляли резистентність до нових та перепрофільованих препаратів, таких як бедаквілін, лінезолід, деламанід і претоманід (4). Сучасні WRD виявляють лише резистентність до обмеженої кількості лікарських засобів та охоплюють лише одну або декілька ділянок гена, пов'язаних із резистентністю.

Технологія цільового секвенування наступного покоління (NGS) поєднує в собі ампліфікацію обраних генів із технологією секвенування наступного покоління для виявлення стійкості до багатьох лікарських засобів за допомогою одного тесту. Крім того, оскільки цільове NGS може охоплювати цілі гени для виявлення конкретних мутацій, пов'язаних із резистентністю, цільове NGS може забезпечити кращу точність порівняно з існуючими WRD. Крім того, нові тести на основі технології цільового NGS можуть виявляти резистентність до нових і перепрофільованих препаратів, які наразі не включені в жодні інші молекулярні аналізи. Таким чином, тести на основі технології цільового NGS передбачають значний потенціал для комплексного виявлення резистентності, що відповідає сучасним схемам лікування.

Тому, у 2022 році ВООЗ замовила серію систематичних оглядів опублікованих і неопублікованих даних щодо класу цільових продуктів на основі технології NGS, які розроблені для комерційного виробництва в цілях виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів. Процес оцінки ВООЗ діагностики туберкульозу перетворився на механізм, який зосереджується на оцінці класів діагностичних продуктів для діагностики туберкульозу, а не конкретних продуктів. У цілях цього процесу клас цільових продуктів на основі технології NGS був визначений як такий, що використовує масове паралельне секвенування для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів, починаючи від обробленого клінічного зразка та закінчуючи звітом кінцевого користувача, що пов'язує виявлені мутації *Mycobacterium tuberculosis* з наявністю (або відсутністю) резистентності до лікарських засобів на основі інтерпретації стандартного каталогу мутацій.

Три продукти відповідали критеріям включення в цілях проведення оцінки. Систематичні огляди включали дані про діагностичну точність, економічну доцільність та якісні докази щодо придатності, прийнятності, справедливості та цінностей і переваг для кінцевого користувача. На основі наявних даних перевірялося виявлення резистентності до таких препаратів: рифампіцину, ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, етамбутолу, піразинаміду, бедаквіліну, лінезоліду, клофазіміну, амікацину та стрептоміцину. ВООЗ скликала Групу з розробки настанов (ГРН) 2–5 травня 2023 року для обговорення результатів систематичних оглядів і надання рекомендацій щодо цієї технології.

Метою цього інформаційного циркуляру є інформування національних програм боротьби з ТБ та інших стейкхолдерів щодо ключових висновків та міркувань стосовно використання технологій цільового NGS для виявлення ЛС-ТБ після оцінки наявних доказів. Детальні рекомендації будуть представлені в оновленому *Консолідованому керівництві ВООЗ з туберкульозу 2003 року. Модуль 3: діагностика – швидка діагностика ТБ*.

Ключові висновки

Цільове секвенування наступного покоління виявилось точним

При діагностиці людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ

Ефективність технології цільового NGS оцінювалася на респіраторних зразках для визначення резистентності до рифампіцину, ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, піразинаміду та етамбутолу. Наявні докази відрізнялися залежно від препарату: 12 досліджень із 1440 учасниками для ізоніазиду та 3 дослідження із 346 учасниками для піразинаміду.

Результати тесту були визначені як точні для всіх препаратів, включених до оцінки, із загальною чутливістю $\geq 95\%$ для рифампіцину, ізоніазиду, моксифлоксацину та етамбутолу, 94% для левофлоксацину та 88% для піразинаміду. Специфічність становила $\geq 96\%$ для всіх препаратів. Еталонним стандартом слугував культуральний фенотиповий тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) для ізоніазиду, левофлоксацину та моксифлоксацину та комбінація фенотипового ТМЧ і повногеномного секвенування (WGS) для рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу. Відсоток тестів із невизначеними результатами коливався від 9% (левофлоксацин і моксифлоксацин) до 18% (піразинамід), з вищими невизначеними показниками у зразках із меншим бактеріальним навантаженням. Загальна достовірність доказів точності тесту коливалася від низької до помірної.

При діагностиці людей з бактеріологічно підтвердженим Риф-ТБ

Точність технології цільового NGS оцінювалася на респіраторних зразках для визначення резистентності до ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, піразинаміду, бедаквіліну, лінезоліду, клофазіміну, амікацину, стрептоміцину та етамбутолу. Наявні докази відрізнялися залежно від препарату: 12 досліджень із 1440 учасниками для ізоніазиду та 3 дослідження із 346 учасниками для піразинаміду.

Ефективність тесту серед людей з Риф-ТБ була визначена як точна для ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, піразинаміду та етамбутолу (загальна чутливість $\geq 95\%$) і прийнятна для бедаквіліну (68%), лінезоліду (69%), клофазіміну (70%), амікацину (87%) і піразинаміду (90%). Специфічність становила $\geq 95\%$ для всіх препаратів, крім стрептоміцину (75%). Еталонним стандартом слугував культуральний фенотиповий ТМЧ для всіх препаратів, окрім етамбутолу та піразинаміду, де використовувалася комбінація фенотипового ТМЧ і WGS. Відсоток тестів з невизначеними результатами коливався від 9% (левофлоксацин і моксифлоксацин) до 21% (етамбутол) і залежав від

бактеріального навантаження. Загальна достовірність доказів точності тесту коливалася від низької до високої.

Немає даних про вплив цільового NGS на результати пацієнтів, такі як час до призначення лікування або результат лікування.

Цільове секвенування наступного покоління виявилось економічно ефективним залежно від контексту

Дані про вартість і економічну ефективність технології цільового NGS оцінювалися шляхом систематичного огляду опублікованої літератури та проведеного за дорученням ВООЗ узагальненого аналізу ефективності витрат на основі моделі, що представляє три регіони з різними епідеміологічними ситуаціями щодо туберкульозу (Грузія, Індія та Південна Африка). Серед досліджень, включених до систематичного огляду, три стосувалися лише цільового NGS, три – цільового NGS та WGS і чотири – лише WGS. Виходячи з результатів огляду, найбільш значущим компонентом витрат був етап секвенування, а найбільшим компонентом витрат були реагенти та витратні матеріали. Було проведено моделювання для використання цільового NGS серед усіх людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом у Грузії та серед усіх людей з бактеріологічно підтвердженим Риф-ТБ у всіх трьох країнах. На основі результатів моделювання, цільове NGS як початковий ТМЧ серед усіх людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом у Грузії (країна з високим тягарем МЛС/Риф-ТБ), вважалось економічно ефективним за умови, що поріг готовності платити (WTP) втричі перевищував ВВП країни на душу населення. При розгляді цільового NGS як заміни універсального фенотипового ТМЧ серед усіх людей з Риф-ТБ, цільове NGS було рентабельним в Індії, незалежно від WTP, і в Південній Африці, за умови трикратного перевищення порогу WTP, але не було економічно ефективним в Грузії. За умови існування можливостей для тестування на кілька захворювань або великої кількості пацієнтів, вартість за одиницю цільового NGS зменшується, і ця технологія може бути більш рентабельною. Також очікується, що технологія цільового NGS буде більш економічно ефективною, якщо вона призведе до раннього ефективного початку лікування.

Цільове секвенування наступного покоління виявилось прийнятним і придатним за звичайних умов, попри притаманну складність

Огляд якісних доказів використання цільового NGS не виявив відповідних досліджень, тому ВООЗ замовила якісне дослідження, яке складалося з напівструктурованих інтерв'ю в основному з персоналом лабораторії та управлінським персоналом, безпосередньо залученим до впровадження технології цільового NGS, а також із залученням трьох світових експертів з лікування та діагностики туберкульозу (всього 17 респондентів). Дані цих інтерв'ю із стейкхолдерами показали, що прийнятність технології цільового NGS є високою. Існували надзвичайно позитивні настрої щодо потенційної користі цільового NGS, і це розглядалося як «великий прогрес» у виявленні резистентності до ліків. Основними причинами високого рівня прийнятності були одночасне виявлення резистентності до кількох препаратів і швидкість безпосереднього тестування на клінічних зразках замість очікування результатів культурального тестування (3–5 днів порівняно з 4–6 тижнями відповідно). І навпаки, тести зазначали як надто складні, що вимагають спеціальної інфраструктури та кваліфікованих людських ресурсів. Крім того, були виявлені проблеми, пов'язані з установкою, навчанням, забезпеченням стабільного ланцюга постачання витратних матеріалів, надійним керуванням даними, зберіганням даних і надійним підключенням до Інтернету. Тим не менш, технологію було визнано придатною для впровадження за централізованих умов.

Загальні висновки

Нааявні докази підтверджують використання технології цільового NGS для виявлення резистентності до ліків після діагностики туберкульозу в цілях прийняття клінічних рішень щодо лікування ЛС-ТБ. Цей клас тестів не замінює WRD, які є більш доступними, дешевими та легшими у виконанні для виявлення резистентності до рифампіцину, ізоніазиду та фторхінолонів. Однак цей клас можна вважати альтернативою для пріоритетних груп пацієнтів, які потребують комплексного ТМЧ із швидшими результатами, порівняно з фенотиповим ТМЧ, або де доступ до фенотипового ТМЧ обмежений. Попри те, що цільове NGS може забезпечити важливі ранні результати ТМЧ, що може вплинути на рішення щодо лікування деяких пацієнтів, субоптимальна чутливість для обраних нових і перепрофільованих препаратів означає, що фенотиповий ТМЧ все ще потрібен. Екстраполяція цих результатів на інші специфічні для бренду тести неможлива, і будь-який новий продукт у своєму класі має бути оцінений ВООЗ перед клінічним використанням.

Продукти та препарати, для яких придатні дані відповідають критеріям ефективності на основі класу, перераховані нижче.

- Deeplex® Мус-ТБ (GenoScreen): для рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу, фторхінолонів, бедаквіліну, лінезоліду, клофазіміну, амікацину та стрептоміцину.
- NanoTB® (Oxford Nanopore Technologies): для рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів, лінезоліду, амікацину та стрептоміцину.
- TBseq® (ShengTing Biotech): для етамбутолу.

Якщо продукт ще не відповідає вимогам для конкретного препарату (тобто препарату немає в списку), перед клінічним використанням необхідно буде вдосконалити продукт і переглянути докази.

Подальші кроки

- Оновлені керівні принципи щодо технології цільового NGS для виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів будуть опубліковані до кінця 2023 року в рамках оновленого *Консолідованого керівництва ВООЗ з туберкульозу 2023 року. Модуль 3: діагностика – швидка діагностика ТБ*. Короткий підсумок висновків і таблиці доказових даних для прийняття рішень будуть створені відповідно до методу GRADE (система оцінки, розробки та вивчення рекомендацій) і розміщені на веб-сайті Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ.
- Оновлені рекомендації будуть супроводжуватися оновленням *Прикладного посібника ВООЗ з туберкульозу 2023 року. Модуль 3: діагностика – швидка діагностика ТБ*. У посібнику надаватимуться вказівки щодо рекомендованих наразі технологій, етапів впровадження нового класу тестів у програму охорони здоров'я та модельних алгоритмів.
- Випуск нових рекомендацій супроводжуватиметься серією вебінарів ВООЗ для різних регіонів у цілях поширення нових настанов. Оновлення також будуть розміщені на онлайн-платформі ВООЗ з обміну знаннями про туберкульоз ([WHO TB KnowledgeSharing Platform](#)), забезпечуючи легкий доступ до настанов, допоміжних засобів впровадження та інструментів електронного навчання в одному місці. Вебінари та платформа підтримуватимуть країни в процесі оновлення національних настанов, навчання персоналу, інформування про бюджети програм і сприятимуть переходу до використання нових інтервенцій. Національним програма боротьби з ТБ та іншим стейкхолдерам рекомендується проконсультуватися з ВООЗ перед запровадженням новітніх

технологій, рекомендованих у переглянутих рекомендаціях.

Подяки

ВООЗ із вдячністю відзначає роботу членів ГРН, спеціалістів, які займалися оглядом доказових даних, персоналу національних програм боротьби з ВІЛ та ТБ, персоналу ВООЗ, технічних партнерів та партнерів із фінансування, представників громадянського суспільства, пацієнтів з ТБ, а також усіх інших, хто надав дані для розробки оновлених настанов.

Посилання

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>, accessed 20 July 2023).
2. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>, accessed 20 July 2023).
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/365308>, accessed 20 July 2023).
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, accessed 20 July 2023).

Зв'яжіться з нами для отримання більш детальної інформації:

Глобальна програма боротьби з туберкульозом

Всесвітня організація охорони здоров'я

Адреса: 20 Avenue Appia

CH-1211 Geneva 27

Switzerland

(Швейцарія)

Вебсайт: www.who.int/tb

