

# Влияние COVID-19 на разработку противотуберкулезных препаратов

Стефани Сидел, TB Alliance  
Серия вебинаров ЕКТБ  
7 октября 2020 г.



Противотуберкулезный альянс (TB Alliance или ТВА) – это некоммерческая организация, занимающаяся исследованиями, разработкой и предоставлением более эффективных, быстродействующих и доступных противотуберкулезных лекарственных средств тем, кому они необходимы.

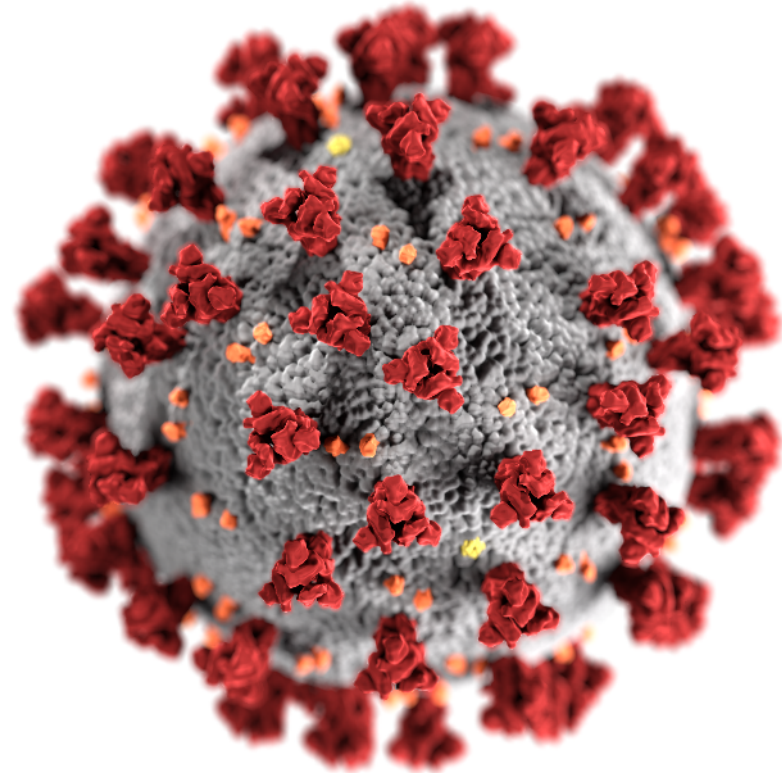


**TB Alliance**

## Навигация в условиях COVID-19

Новая пандемия угрожает прогрессу – Достигнутые с большим трудом результаты могут быть потеряны

- Пандемия COVID-19 мешает проводить тестирование и лечение ТБ и ВИЧ, что может вызвать дополнительные 6,3 млн случаев заболевания ТБ и 1,4 млн смертей от ТБ в период до 2025 г.
- В 2021 году глобальные показатели заболеваемости ТБ и смертности от ТБ могут увеличиться до уровней, которые в последний раз фиксировались, соответственно, в 2013-2016 годах, что будет означать откат в борьбе с ТБ по меньшей мере на 5-8 лет





## *Научные достижения для более эффективного и быстрого лечения ТБ*

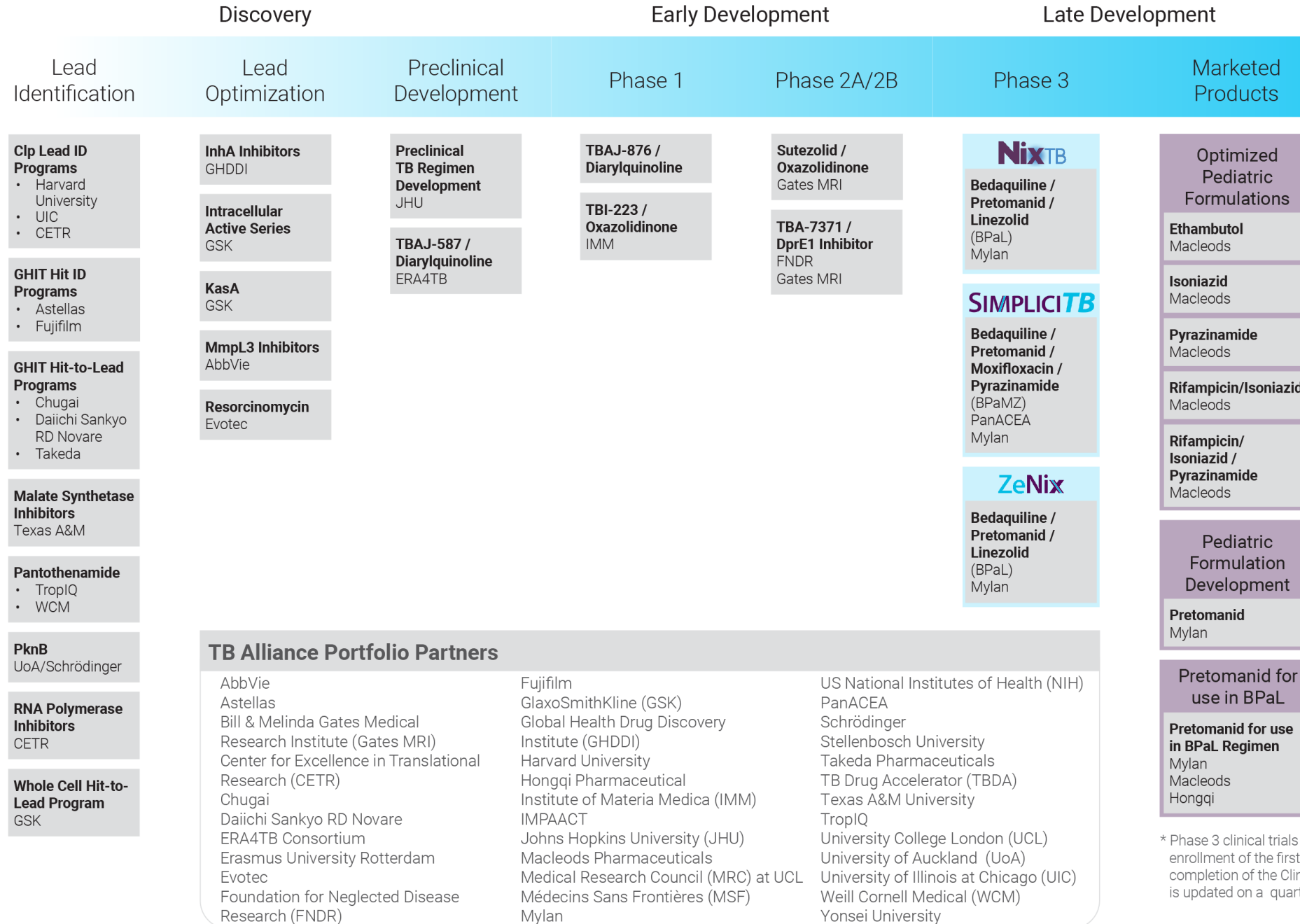
Наш Центр передовых знаний, признанный Национальным институтом здравоохранения США, представляет собой неприбыльную исследовательскую организацию, которая:

- разработала **новую схему** лечения высокорезистентного ТБ
- Внедрила **улучшенные схемы лечения** ТБ у детей
- **Трансформировала** подходы к разработке противотуберкулезных препаратов
- **Возобновила** разработку новых препаратов
- **Мобилизовала** глобальную сеть партнерских организаций



**Модель AAA:** обеспечение доступа всех нуждающихся к препаратам TB Alliance





\* Phase 3 clinical trials are added to the pipeline after enrollment of the first patient and are removed after completion of the Clinical Study Report. This document is updated on a quarterly basis.

# Результаты исследования Nix-TB

Журнал «*New England Journal of Medicine*», март 2020 г.

## PARTICIPANT STATS

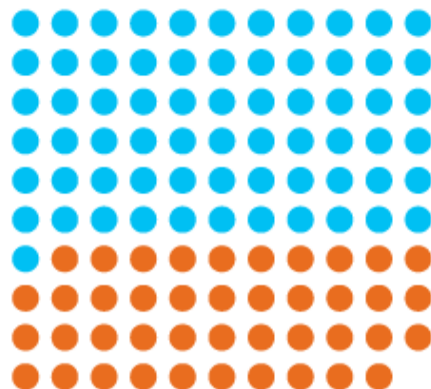
**109** participants with confirmed TB

**71** with XDR TB

65%

**38** with MDR TB\*

34%



## THE RESULTS

Favourable outcomes

with XDR TB

89%  
79-95 (95% CI)

with MDR TB\*

92%  
79-98 (95% CI)

**90%** of all participants had favourable outcomes



Clinical resolution  
6 months after therapy

\*Treatment intolerant or non-responsive MDR-TB

## Претоманид и схема ВРaL

- Полный текст публикации доступен в журнале «New England Journal of Medicine»  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901814>



### Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch.,  
Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D.,  
Erica Egizi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D.,  
Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Robert Hunt, B.Sc., Christo Van Niekerk, M.D.,  
Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Melvin Spigelman, M.D., for the Nix-TB Trial Team\*



## ВРaL в центре внимания: расширение доступа к препаратам

Через год после одобрения в США – быстрый прогресс в обеспечении доступа

- Обеспечен доступ к претоманиду в **150 странах с низким и средним уровнем дохода** через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) Партнерства «Остановить ТБ» по цене **\$364** за шестимесячный курс лечения.
- Соглашения о серийном производстве с доп. производителями: **Macleods** и **Hongqi Pharma**.
- Глобальный производственный партнер – **Mylan** – внедрил Программу адресного доступа.
- **ВОЗ** рекомендовала применять схему ВРaL в условиях операционных исследований.
- Проведен набор участников в рамках 3 этапа исследований TB Alliance – **ZeNix** и **SimpliciTB** – результаты ожидаются в 2021 году. Также завершено годовое наблюдение за всеми пациентами опорного исследования **Nix-TB**.
- **DCGI** одобрен условный доступ в рамках Национальной программы ликвидации ТБ.
- Условное разрешение **Европейской комиссии** на продвижение препарата в рамках схемы ВРaL

## Операционные исследования

---

- Подготовительная работа TB Alliance в ряде стран и поддержка Mylan в ключевых странах содействовали прогрессу в проведении ОИ
  - Раннее внедрение в 2 странах – Украине и Таджикистане, финансирование TB REACH [Партнерство «Остановить ТБ», ТВА]
  - Нигерия, Кыргызстан, Индонезия: подготовительная работа TB Alliance
  - ЮАР: адвокация в Департаменте здравоохранения, поддержка местных команд ТВА и Mylan, проведение исследования Nix-TB
  - Индия: местная команда Mylan, миссии ТВА, НТП
  - Филиппины, Мьянма, Узбекистан, Казахстан: работа напрямую и через технических партнеров
- Работа Mylan и технических партнеров в тесной координации с нами

## Программа адресного доступа (ПАД) Mylan

---



- ПАД позволяет обеспечить доступ к претоманиду в рамках трикомпонентной полностью пероральной схемы ВРaL пациентам в странах, где данный препарат пока не одобрен национальными регуляторными органами.
- ПАД разработана специально для пациентов, живущих в странах, где пока официально не одобрен претоманид, чтобы врачи могли рассматривать данный препарат для лечения пациентов независимо от места их проживания.
- Больше узнать о программе и подать заявку: [www.accesspretomanid.com](http://www.accesspretomanid.com).



## Обоснование исследования

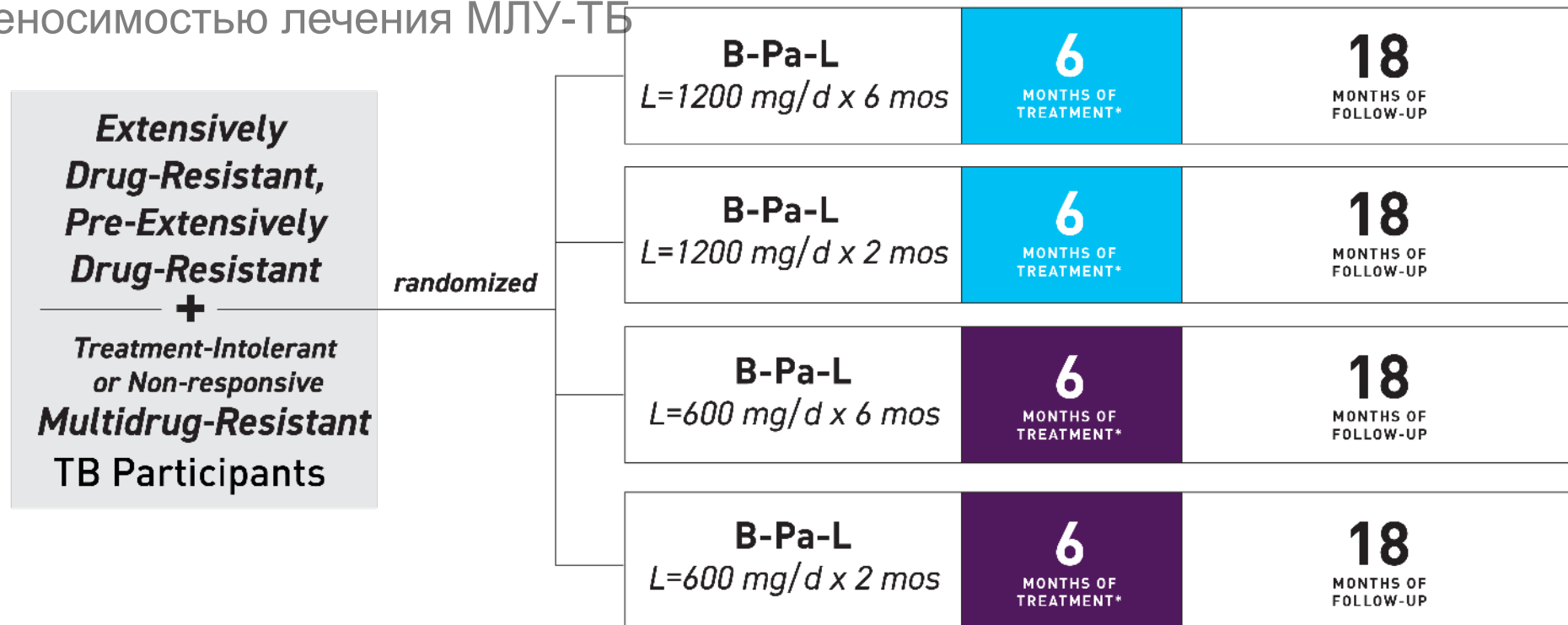
---

- Предоставление 3-компонентной схемы лечения при отсутствии ожидаемой резистентности среди населения для пациентов с ограниченными возможностями лечения.
- Сбор важных данных об эффективности и безопасности схемы, которая потенциально может использоваться для лечения всех штаммов ТБ.
- Сокращение длительности лечения у пациентов, чувствительных ко всем препаратам, комбинацией В-Ра, которая хорошо переносится.
- **Nix-TB** показало контролируемую токсичность и эффективность применения полностью пероральной 6-мес. схемы для лечения пациентов с ШЛУ-ТБ (все пациенты начинали с 1200 мг линезолида и исследователи могли делать перерывы или корректировать дозу в зависимости от токсичности).
- **ZeNix** – слепая оценка разницы в дозе линезолида и продолжительности лечения для оптимизации схемы лечения и достижения лучшего баланса эффективности и токсичности (риска/выгоды) .

# ZeNix: исследование для оптимизации применения линезолида



Пациенты с ШЛУ-ТБ, пред-ШЛУ-ТБ или пациенты с неэффективностью или непереносимостью лечения МЛУ-ТБ



\*Additional 3 months if sputum culture positive between week 16 and week 26 treatment visits

**Pa** pretomanid dose = 200 mg daily

**B** bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks

## Популяция участников ZeNix

---

Расширена, только пациенты с ШЛУ-ТБ и с МЛУ-ТБ при условии непереносимости или неэффективности лечения в рамках Nix-TB.

В исследовании ZeNix принимали участие пациенты с:

- ШЛУ-ТБ
- Пред-ШЛУ-ТБ или
- МЛУ-ТБ при условии непереносимости или неэффективности лечения



## Временные рамки проведения исслед-я ZeNix

---

- Рандомизация первых пациентов – **ноябрь 2017 г.**
- Последний пациент завершил лечение – **июнь 2020 г.**
- Завершено 6-месячное наблюдение за последним пациентом (первичная точка оценки) – **декабрь 2020 г.**
- Анализ первичной точки оценки проведен/доступны результаты – **сентябрь 2021 г.**
- Последний пациент завершает участие в исследовании – **декабрь 2021 г.**

## Проблемы и шаги в связи с COVID-19

---

- Работа с сайтами для обеспечения поддержки участников в ходе последующего наблюдения:
- Документирование пропущенных визитов, оценок и несвоевременных визитов в связи с пандемией COVID-19
- Рекомендация сайтам проводить телефонные визиты при невозможности личных визитов и как можно скорейшая организация личных визитов для забора мокроты
- Мониторинговые визиты на сайты отложены и снова возобновлены
- Ежемесячная эл. рассылка TB Alliance с напоминанием о предстоящих визитах для первичной и вторичной оценки (недели 26 и 78 последующего наблюдения)

## ZeNix: последующее наблюдение

---

**Все пациенты ZeNix находятся под последующим наблюдением**

**Важно, чтобы пациенты приходили на повторные визиты для забора мокроты **через 6 месяцев после завершения лечения** (первичная оценка) и в конце наблюдения, **через 18 месяцев после завершения лечения**.**



### Клиническое испытание SimpliсiTB

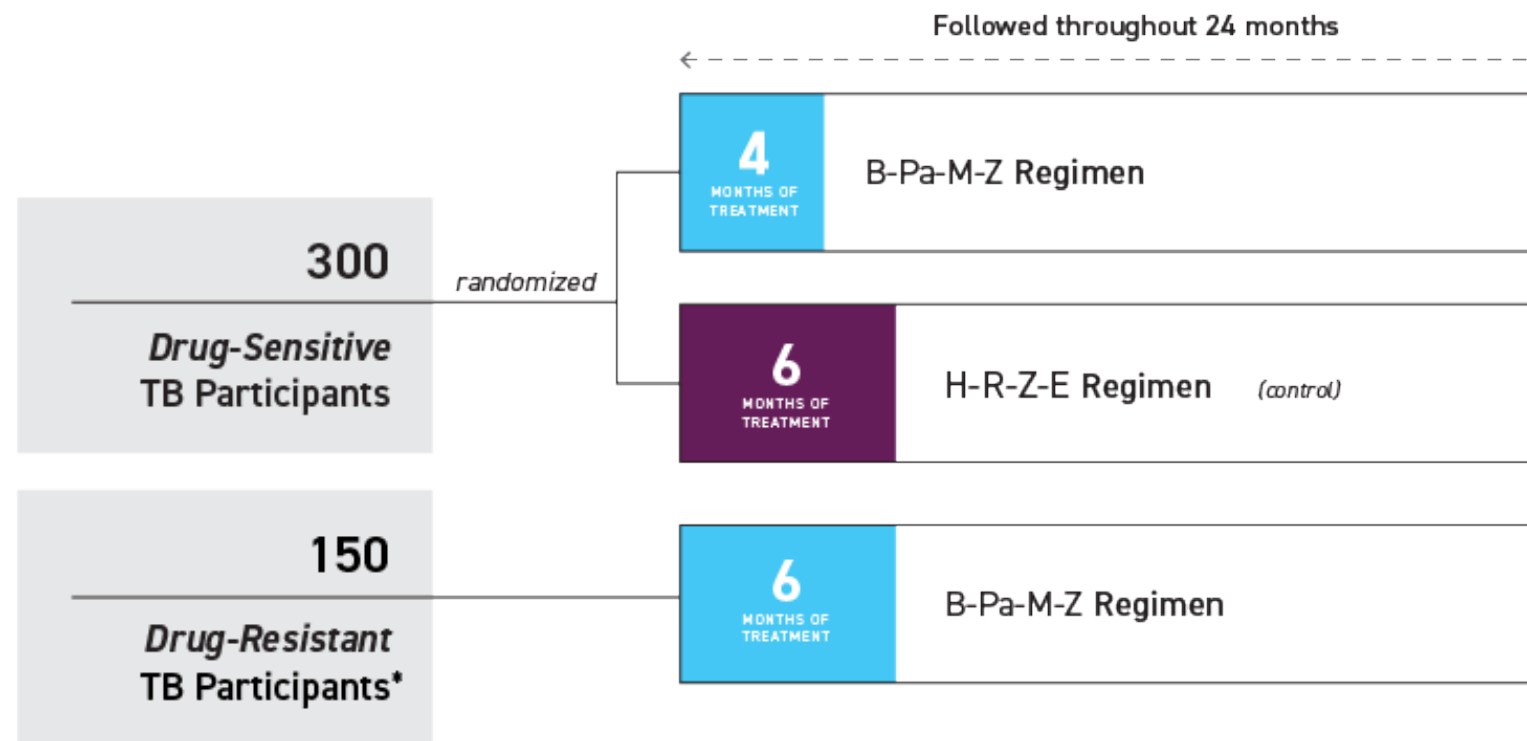
- Цель клинического испытания SimpliсiTB – апробация новой схемы лечения с использованием бедаквилина (В), претоманида (Рa), моксифлоксацина (М) и пиразинамида (Z) (ВРaМZ)
- Проводится оценка:
  - Эффективности 4-мес. схемы ВРaМZ у пациентов с чувствительным ТБ по сравнению с 6-мес. схемой HRZE (контрольная группа/стандарт лечения)
  - Безопасности, переносимости и эффективности 6-мес. схемы ВРaМZ у пациентов с чувствительным ТБ
- Набор пациентов начат 30 июля 2018 г.
  - Набор пациентов завершен 2 марта 2020 г.
  - Участники исследования с 27 сайтов в 8 странах на 4 континентах



# Исследование SimpliciTB: BPaMZ

SIMPLICITB

Участники с впервые выявленным чувствительным ТБ или МЛУ-ТБ



\*Specifically MDR-TB and mono-resistance to isoniazid or rifampicin.

B bedaquiline 200 mg x 8 weeks, then 100 mg | Pa pretomanid 200 mg | M moxifloxacin 400 mg | Z pyrazinamide 1500 mg

H isoniazid | R rifampin | Z pyrazinamide | E ethambutol

- Оперативные вмешательства со стороны TB Alliance
  - Внутренние проверки раз в неделю, потом два раза в неделю, отслеживание
  - Без изменений с августа 2020 г.
  - Прямая коммуникация со всеми сайтами и поставщиками
  - Еженедельный мониторинг безопасности и запасов исследуемых лекарственных препаратов, заблаговременные закупки и т.д.
  - Визиты участников – по телефону, дистанционно, инструкции по заполнению электронных форм
  - Помощь в тестировании на COVID-19 и возмещение затрат
  - Регулярная новостная рассылка для сайтов

## Влияние COVID-19 на вовлечение сообществ

---

- Все программы перешли к использованию виртуальных платформ и инструментов для коммуникации с Консультативными советами сообществ и представителями затронутых сообществ.
- Программы по вовлечению сообществ на уровне пунктов предоставления услуг включают вопросы безопасности и профилактики COVID-19 в образовательные программы в дополнение к информации о ТБ и проводимых исследованиях.
- Персонал говорит о сложностях, которые возникают с оказанием поддержки пациентам в ходе лечения и последующего наблюдения.
- Постоянный опрос специалистов TB Alliance по вовлечению сообществ и исследованиям на местах, представителей Консультативных советов и сообществ для оценки общего влияния пандемии COVID-19.
- Меры раннего реагирования в соответствии с данными опубликованных отчетов по влиянию на уровне сообществ.



# The impact of COVID-19 on the TB epidemic: A community perspective

[https://drive.google.com/file/d/1rxREVzu\\_K-5EYNqLahMmTnKHJSaff0-Q/view](https://drive.google.com/file/d/1rxREVzu_K-5EYNqLahMmTnKHJSaff0-Q/view)





# Stakeholders Association Annual Meeting

ноябрь  
2020 г.

**20**  
YEARS OF  
IMPACT



# TB Alliance - Доноры

20 YEARS OF  
IMPACT



Indonesia  
Health Fund



# TB Alliance – Заинтересованные стороны



# Громче, чем ТБ: коалиция партнеров

More than 50 organizations have joined the campaign



**Спасибо за внимание!**

