

**Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу в**

**дітей і підлітків**

**Тимчасові рекомендації**





**Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу в**

**дітей і підлітків**

**Тимчасові рекомендації**

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents:

interim policy guidance.

1.Nitroimidazoles – therapeutic use. 2.Tuberculosis, Multidrug-Resistant. 3.Drug Resistance.

4.Antitubercular Agents. 5.Child. 6.Adolescent. 7.Treatment Outcome. 8.Guideline. I.World Health Organization.

ISBN 978 92 4 154989 9 (NLM classification: WF 360)

**© World Health Organization 2016**

All rights reserved. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website ([http://www.who.int](http://www.who.int/)) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; email: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)).

Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for non-commercial distribution – should be addressed to WHO Press through the WHO website ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\_form](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html)).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers’ products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

WHO/HTM/TB/2016.14

**Зміст**

[Абревіатури](#page6) [5](#page6)

Подяка [6](#page7)

Декларація про інтерес 7

Короткий зміст [8](#page9)

1. [Історія питання](#page16)………………………………………………………………………………………[15](#page16)

2. [Мета рекомендацій та цільова аудиторія](#page18) [17](#page18)

3. [Процес розробки рекомендацій](#page19) [18](#page19)

4. [Свідчення для формулювання політики](#page23) [24](#page23)

[4.1 Оцінка даних педіатричної фармакінетики](#page24) [25](#page24)

[4.2 Свідчення безпечності деламаніду при лікуванні МР ТБ](#page29) [30](#page29)

[4.3 Свідчення ефективності деламаніду при лікуванні МР ТБ](#page32) [33](#page32)

5. Клінічні та наукові фактори, що відносяться до рекомендацій [34](#page33)

6. Політика тимчасових рекомендацій ВООЗ щодо застосування деламаніду дітьми та підлітками. [35](#page34)

7. Міркування щодо впровадження [40](#page38)

8. Оновлення та подальші дослідження [40](#page39)

[**Додаток 1.** Перелік учасників](#page47)[**50**](#page47)

[**Додаток 2.** Група зовнішнього огляду](#page50)[**53**](#page50)

[**Додаток 3.** Керівний комітет ВООЗ](#page51)[**54**](#page51)

[**Додаток 4.** Декларація про інтерес і резолюція](#page52)[**55**](#page52)

[**Додаток 5.** Порядок денний засідання](#page56)[**59**](#page56)

**Абревіатури**

АРТ Антиретровірусна терапія

ППК Площа під кривою

ІМТ Індекс маси тіла

ОУД Очевидний усний дозвіл

К(макс) Максимальна концентрація плазми

СВ Співчутливе використання

ДПІ Декларація про інтерес

ТМЧ Тест медикаментозної чутливості

РБА Рання бактерицидна активність

ЕКГ Електрокардіограма

ЄАЛЗ Європейське агентство з лікарських засобів

ГЗО Група зовнішньої оцінки

ГРР Група розробки рекомендацій

GRADE Градація рекомендацій по оцінці, розробці й визначенню

КРКП Комітет з розгляду керівних принципів

ВІЛ Вірус імунодефіциту людини

МР ТБ Мультирезистентний туберкульоз

ОФС Оптимізована фонова схема

ФД Фармакодинаміка

НВКР Населення, втручання, компаратор, результат (РІСО)

ФК Фармакокінетика

ПУЛС-ТБ Програмне управління лікарсько-стійким туберкульозом

РКД Рандомізоване контрольоване дослідження

РИФ ТБ Резистентний до рифампіцину туберкульоз

ТБ Туберкульоз

США Сполучені Штати Америки

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я

РРТБ Туберкульоз із розширеною резистентністю

CEA Cost effectiveness analysis (аналіз економічної ефективності або ефективності витрат)

**Подяка**

This document was prepared by Christian Lienhardt and Lice González-Angulo with contributions from Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo and Karin Weyer (WHO Global TB Programme), based on outputs of the Guideline Development Group (GDG) meeting that was convened by World Health Organization in Geneva, Switzerland on 28 - 29 June 2016.

Administrative and secretarial support was supplied by Lou Maureen Comia.

WHO gratefully acknowledges the contributions made by the Chair of the GDG (Holger J. Schünemann) and its members (Martien Borgdoff, Lucy Chesire, Daniela Cirillo, Gerry Davies, Poonam Dhavan, Peter Donald, Christopher Kuaban, Miranda Langendam, Mauricio Lima-Barreto, Anna Mandalakas, Beatrice Mutayoba, Payam Nahid, Viet Nhung Nguyen, Rohit Sarin, Carlos Torres-Duque and Carrie Tudor).

WHO greatly acknowledges the work conducted by Susan Abdel -Rahman, consultant to WHO, in the analysis and synthesis of evidence, as well as the contributions made by technical resource persons (Grania Brigden, Anneke Hesseling, Erica Lessem, Alena Skrahina and Fraser Wares) during discussions.

WHO is also grateful to all members of the External Review Panel for their contributions during the peer-review process (Jose A. Caminero, Chen-Yuan Chiang, Maarten van Cleeff, Kelly Dooley and Irina A. Vasilyeva).

This document was finalized following consideration of all comments and suggestions made by members of the GDG and the External Review Panel.

The Bill & Melinda Gates Foundation is acknowledged for its support to the update of the WHO interim guideline on delamanid through grant project number OPP 1126615.

**Декларація про інтерес**

Форми декларації про інтерес були заповнені всіма членами ГРР, які не належать до ВООЗ і Групою зовнішньої оцінки, а також членами академічних центрів, які брали участь у роботі. Один із членів ГРР (Даніела Чірілло) оголосив інтереси, які були визнані незначними, а п'ять експертів розкрили інтереси, які були визнані значними, як зазначено нижче:

* Гранья Бригден зазначила, що її роботодавець (Лікарі без кордонів, MSF) в лютому 2016 року отримав пожертвування у вигляді 400 одиниць деламаніду (програмного призначення) від Otsuka Рharmaceuticals (виробника деламаніду). Це було одноразове пожертвування, повторення якого не слід очікувати, оскільки MSF наразі закуповує деламанід безпосередньо з Глобального лікарського фонду.
* На момент перегляду рекомендацій Аннеке Гесселінг була головним дослідником у двох відкритих, багатодозових дослідженнях по Фазі II, профінансованих Otsuka Рharmaceuticals (дослідження 242-12232 та дослідження 242-12-233). Вона також отримала науково-дослідну підтримку для фінансування багатооб’єктного дослідження по Фазі I/II бедаквіліну у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих дітей з МР ТБ через Міжнародну мережу клінічних досліджень ВІЛ/СНІД серед підлітків (IMPAACT) (P1108). Аннеке Гесселінг приєдналася до засідання віддалено через веб-конференцію.
* Еріка Лессем розповіла, що її роботодавець (Treatment Action Campaign) отримав у цілому 108 000 доларів США в якості загальної підтримки від компанії Janssen/Tibotec Therapeutics з 2010 по 2015 р. Ці кошти були спрямовані на програму з гепатиту С/ВІЛ, а не на її роботу чи Проект "ТБ/ВІЛ".
* Алена Скрагіна сприяла розробці документа "Швидка клінічна консультація - застосування деламаніду та бедаквіліну дітьми з лікарсько-стійким туберкульозом", який був опублікований 20 травня 2016 р. через онлайн-портал ТБ. Документ містить клінічні заяви, що стосуються теми засідання.
* Роботодавець Фрейзера Вареса, KNCV, керує програмою пожертвування бедаквиліну Агентства США з міжнародного розвитку (USAID)-Johnson & Johnson через свій проект “Виклик туберкульозу”.

У співробітництві з відомствами ВООЗ "Комплаєнс, Управління ризиками та Етика та Право" та Головою ГРР Керівний комітет ВООЗ у рамках Глобальної програми боротьби з туберкульозом вирішив наділити цих експертів статусом "персонал технічних ресурсів", що дозволить їм зробити свій внесок у технічні обговорення, але не брати участі в остаточному прийнятті рішень і в будь-яких необхідних голосуваннях.

Всі вищезгадані, а також незалежний експерт, який проводив оцінку свідчень (Сьюзан Абдель-Рахман) та спостерігачі, не брали участі в остаточному прийнятті рішень та формулюванні рекомендацій.

**Короткий зміст**

**Історія питання**

У жовтні 2014 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) випустила тимчасові рекомендації щодо застосування деламаніду при лікуванні пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом (МР ТБ)(a), рекомендуючи додавати деламанід до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих пацієнтів з легеневим МР ТБ (*умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінці ефекту*) за п'яти умов: правильне включення пацієнта, дотримання принципів, розроблених ВООЗ, щодо схем лікування МР ТБ, лікування під пильним контролем, активний фармакологічний нагляд та належне управління побічними реакціями й інформована згода пацієнта. Ця тимчасова політика не включала дітей через відсутність даних у цій групі населення. Проте дані, що описують безпечність, переносимість та фармакокінетику (ФК) деламаніду дітьми з МР ТБ віком 6-17 років, нещодавно стали доступними. Відтак, 29 червня 2016 р. ВООЗ(b,c) скликала засідання Групи з розробки рекомендацій (ГРР) для розгляду цих свідчень.

**Оцінка свідчень**

У відповідь на запит ВООЗ, компанія Otsuka, виробник препарату, надала ВООЗ вихідні файли, що містять дані про ФК та безпеку, зібрані у дітей і підлітків віком від 6 до 17 років, згідно з угодою про конфіденційність розкриття інформації. Ці дані надходили з триваючої Фази I, відкритої пробної версії деескалації віку, призначеної для оцінки ФK, безпечності та переносимості деламаніду, що приймається двічі на день протягом 10 днів дітьми з МР ТБ при лікуванні оптимізованою фонової схемою (ОФС) (Протокол 242 12 232)(d) та наступного відкритого розширеного дослідження Фази II, яке мало на меті оцінити безпечність, переносимість, ФК та ефективність довготривалого (6-місячного) лікування деламанідом з ОФС у педіатричних пацієнтів (Протокол 242 12 233)(e). Шість дітей у віці 6-11 років застосовували схему дозування 50 мг на день, а сім підлітків у віці 12-17 років застосовували схему дозування 100 мг на день. Надані ФK дані обмежувались деламанідом та його метаболітом DM-6705. Фізіологічні дані, доступні для огляду, обмежувалися сироватквою хімією та електрокардіограмами (ЕКГ). Обидва ці дослідження проводилися в той час, коли було скликано засідання ГРР. Додаткові відомості про безпеку були доступні через звіт із детальною інформацією, отриманою зі співчутливого використання (СВ) деламаніду дітьми. Серія випадків описує 19 педіатричних пацієнтів (віком 8-17 років) з бактеріологічно підтвердженим легеневим МР ТБ або туберкульозом з розширеною резистентністю (РРТБ), що зараховані до програми СВ деламаніду(f).

Через характер дослідження педіатричних лікарських препаратів (наприклад, спостережні та відсутні дані компаратора) для порівняння використовувалися референтні дані по дорослим. Ці референтні дані були виведені в основному з даних, які послугували основою для початкових тимчасових рекомендацій, випущених у 2014 році.

1. ВООЗ. Застосування деламаніду при лікуванні МР ТБ: Тимчасові рекомендації. 2014.
2. Otsuka Pharmaceutical. Дослідження фармакокінетики й безпеки для визначення відповідної дози для дітей з МР ТБ (Протоколо 242-12-232).2013.
3. Otsuka Pharmaceutical. Дослідження безпеки, ефективності й фармакокінетики 6-місячного застосування деламаніду дітьми з МР ТБ (Протоколо 242-12-233). Клінічні дослідження. gov [NCT01859923]. 2013.
4. Дослідження фармакокінетики й безпеки для визначення відповідної дози для дітей з МР ТБ [Інтернет]. [від 18 липня 2016 року]. Доступно: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634?term=Delamanid+in+Pediatric+Patients&rank=2>
5. Дослідження безпеки, ефективності й фармакокінетики 6-місячного застосування деламаніду дітьми з МР ТБ [Інтернет]. [від 18 липня 2016 року]. Доступно: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923)
6. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D’Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Доброзичливе застосування нових лікарських засобів у дітей та підлітків з МР ТБ і РРТБ: ранній досвід та виклики (неопублікована робота). Eur Respir J. 2016.

**Підсумок результатів**

Діти, зараховані в ці дослідження, були діагностовані як з імовірним, так і з підтвердженим МР ТБ. З цих досліджень були вилучені діти з МР ТБ із супутніми захворюваннями, такими як ВІЛ, гепатит В або С, сильне недоїдання, серцево-судинні захворювання або будь-які патологічні стани, які можуть змінити фармакодинаміку деламаніду.

**Оцінка даних педіатричної фармакокінетики**

Дози делеманіду, які приймали педіатричні учасники цих досліджень, становили від 1,5 до 3,8 мг/кг, що можна порівняти з діапазоном доз для дорослих. Аналіз даних ФK показав нелінійний взаємозв'язок між дозою й експозицією. В обох педіатричних когортах дозування концентрація деламаніду була в межах експозиції серед дорослих; однак, у середньому дитячі експозиції перебували на середньому або високому рівні дорослого діапазону.

**Свідчення безпеки застосування деламаніду при лікуванні МР ТБ**

У 10-денному дослідженні 232 не було виявлено ніякого помітного часового тренду в корегованій базовій лінії інтервалу QTcF (де "F" означає корекцію Фредеріка інтервалу QTc) протягом 10 днів. Однак, у дослідженні 233 спостерігався значний тимчасовий тренд, причому інтервал QTcF збільшувався протягом першого місяця експозиції, через 4 тижні наступало плато, а потім відбувалося повернення до базової лінії протягом 27 тижнів. Під час ретельного аналізу інтервалу QTc у дослідженні, проведеному в ранній фазі для дорослих, було виявлено однакове незалежне від часу підвищення в корегованій базової лінії інтервалу QTcF, причому більший ефект спостерігався в дорослих, які отримували 200 мг двічі на день, ніж у тих, хто отримував 100 мг двічі на день. У дорослих і дітей збільшення інтервалу QTcF було співвіднесено з очікуваним накопиченням DM-6705.

Існував значний зв'язок між концентрацією деламаніду в плазмі та інтервалом QTcF, хоча це співвідношення було набагато більш вираженим для метаболіту DM-6705. Електроліти сироватки також досліджувалися на предмет зв'язку зі змінами в інтервалі QTcF у дітей. Концентрації DM-6705 та рівні альбуміну суттєво корелювали з інтервалом QTcF. Між дітьми та дорослими не було різниці в діапазонах ΔQTcF між 30 і 60 мс.

**Висновки Групи з розробки рекомендацій (ГРР)**

ГРР оцінила якість свідчень, щоб визначити, чи слід, на підставі наявних даних, додавати деламанід до рекомендованої ВООЗ схеми лікування МР ТБ у дітей у віці 6-11 років та підлітків у віці 12-17 років. Загалом, за умови, що відомості про ефективність у дорослих є релевантними, і є відомими результати сприятливого впливу препарату на дорослих, дані про фармакокінетику/фармакодинаміку (ФК/ФД) в дорослих разом з даними про ФК в дітей можуть використовуватися для визначення дози препаратів у дітей що досягають дорослих ФК цілей; потім безпеку й ефективність можна екстраполювати з дорослих на дітей. ГРР узгодила, що [часткова] екстраполяція даних про ефективність та безпеку деламаніду при лікуванні МР ТБ з дорослих груп (на яких ґрунтувалися рекомендації ВООЗ щодо тимчасової політики, викладеної в жовтні 2014 року) на дітей була доцільною, хоча з певними обмеженнями з огляду на неточність даних (на основі невеликих розмірів вибірки).[a,b](#page10)

1. Mulugeta Y, Barrett J.S, Nelson R, Eshete AT, Mushtaq A, Yao L, et al. Відповідність експозиції для екстраполяції ефективності в розробці дитячих ліків. J Clin Pharmacol. 2016.
2. США, Управління продовольства й медикаментів. Проект рекомендацій для промисловості: Загальні клінічні фармакологічні міркування щодо педіатричних досліджень для лікарських і біологічних виробів. Доступ через: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425885.pdf Last accessed. 2016/08/16

Проте, ГРР висловила занепокоєння щодо екстраполяції даних про безпеку та невідому ймовірність невивченої потенційної токсичності. Одним із найбільших аналітичних обмежень було те, що єдині наявні дані для аналізу безпеки були необроблені дані ЕКГ, надані виробником препарату; повні дані про безпеку, які могли б забезпечити краще розуміння інших токсичних явищ у дітей та підлітків, які приймали деламанід, були відсутні. Крім того, враховуючи, що в ці когорти не входили діти, коінфіковані ВІЛ, не можна було оцінити взаємодію лікарських препаратів з антиретровірусною терапією (АРТ). Група погодилася з тим, що необхідно окремо враховувати особливість даних про взаємодію між лікарськими препаратами, екстрапольованих з дорослих, особливо на дітей молодшого віку, у яких наявність та ступінь взаємодії можуть бути важко передбачувані. Члени ГРР зазначили, що впевненість у свідченнях щодо остаточних міркувань стосовно безпеки була дуже обмеженою, оскільки основна увага приділялася серцевій безпеці, в той час, як інші потенційні можливості токсичності не були досліджені чи повідомлені.

ГРР поставила під сумнів підхід підбору дозування від виробника препарату до цих педіатричних досліджень, зокрема, за відсутності знань про те, чи було проведено ФК/ФД моделювання для оцінки оптимального дозування для дітей. ГРР також зазначила, що в дозах, що досліджуються в рамках проведених педіатричних досліджень, профілі дитячої експозиції були більш узгоджені з профілями, які спостерігаються у дорослих, які отримували схему 200 мг двічі на день, порівняно з маркованою дозою 100 мг двічі на день. У цих дитячих дослідженнях, а також референтних дослідженнях на дорослих, біодоступність препарату була оптимізована при прийомі 25% жиру в їжі під час дозування.

ГРР оцінила якість свідчень про ефективність і безпеку застосування деламаніду дітьми у віці 6-11 років та підлітками у віці 12-17 років як "дуже низьку". ГРР виробила низку рекомендацій, які послугували підґрунтям для розробки тимчасових рекомендацій ВООЗ.

**Тимчасові рекомендації ВООЗ щодо застосування деламаніду дітьми та підлітками**

**На основі рекомендацій ГРР ВООЗ рекомендує додавання деламаніду до рекомендованої ВООЗ більш тривалої схеми лікування дітей та підлітків (6-17 років) з МР ТБ чи РИФТБ, яким, за певних умов, не підходить скорочена схема лікування МР ТБ(a) (умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінці результату):**

***Умова 1. Правильне включення пацієнта***

Ця рекомендація стосується дітей та підлітків з МР ТБ чи РИФТБ у віці 6-17 років, яким не підходить рекомендована ВООЗ скорочена схема лікування МР ТБ(b). Сюди відносяться ті пацієнти, які раніше проходили лікування із застосуванням протитуберкульозних препаратів другого ряду чи мають ізоляти з додатковою резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду (включаючи РРTБ), чи ті, кому протипоказані компоненти скороченої схеми МР TБ. Скорочена схема лікування МР ТБ також не рекомендується при вагітності та позалегеневому туберкульозі. Таким чином, деламанід вказується лише як складова більш тривалих схем, які були індивідуалізовані для збільшення ймовірності успіху в пацієнтів.

Рекомендована доза деламаніду для дітей (у віці 6-11 років) становить 50 мг двічі на день упродовж 6 місяців, а для підлітків (у віці 12-17 років) – 100 мг двічі на день упродовж 6 місяців. Оскільки біодоступність була вищою після стандартної їжі, деламанід бажано приймати після їди. З огляду на те, що схеми лікування туберкульозу, як правило, призначаються один раз на день, будь-яке спостереження за лікуванням необхідно адаптувати з метою забезпечення нагляду за прийомом деламаніду двічі на день пацієнтами, які приймають цей лікарський засіб.

1. Для цілей Тимчасових рекомендацій рекомендована ВООЗ триваліша схема розуміється як 20-місячна чи довша схема лікування (раніше відома як “звичайна схема”). Коротша схема лікування МР ТБ відноситься до стандартизованої 9-12-місячної схеми, рекомендованої ВООЗ з 2016 року (див. посилання нижче)
2. Рекомендації ВООЗ щодо лікування МР ТБ від 2016 року, оновлені. Женева, ВООЗ. 2016

Оскільки деламанід викликає пролонгацію інтервалу QT, дітям з інтервалом QTcF> 500 мсек не слід приймати цей препарат.

До дітей та підлітків з МР ТБ/РИФТБ, у яких деламанід може відігравати особливу роль, відносяться ті, хто має:

* вищий ризик отримання поганих результатів (наприклад, непереносимість або протипоказання до препарату, розширену або прогресовану хворобу);
* додаткову стійкість до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів; або
* РРТБ (див. Умова 2.d нижче для додаткових заходів, які застосовуються, коли препарат застосовують для лікування пацієнтів з РРТБ).

Незважаючи на те, що пацієнти з винятково позалегеневим захворюванням не були включені в дослідження деламаніду, немає абсолютних протипоказань до його застосування такими пацієнтами, і таке включення може розглядатися у випадках, коли потенційна шкода, яку може завдавати деламанід, компенсується очікуваними перевагами. Проте, ефективність деламаніду при лікуванні туберкульозу центральної нервової системи поки ще не встановлена. Зауважимо, що немає даних про безпеку застосування деламаніду під час вагітності; отже, наразі цей препарат не вказаний для лікування вагітних жінок.

***Умова 2. Дотримання принципів, розроблених ВООЗ, щодо більш тривалої схеми лікування МР ТБ***

Деламанід вказується як додатковий засіб для більш тривалої схеми лікування МР ТБ, розробленої із застосуванням мінімуму основних протитуберкульозних препаратів другого ряду, відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ (а) Основними правилами, що регулюють включення деламаніду до схеми лікування МР ТБ, є:

1. Рекомендована ВООЗ триваліша схема лікування МР ТБ складається, принаймні, з піразинаміду та чотирьох основних препаратів другого ряду, які вважаються ефективними (на основі ТМЧ та/або попереднього застосування та/або даних щодо спостереження за резистентністю до ліків): якщо мінімальна кількість п'яти ефективних протитуберкульозних препаратів не може бути скомпонована за призначенням, деламанід може бути доданий для доведення загальної кількості препаратів мінімум до п'яти. Схема може бути додатково посилена за рахунок застосування високих доз ізоніазиду або етамбутолу (або обох препаратів).
2. Рекомендовані ВООЗ триваліші схеми лікування МР ТБ зазвичай тривають 20 місяців і більше.[b](#page12) Однак, деламанід має застосовуватися максимум упродовж 6 місяців, бажано на початковій (інтенсивній) фазі.
3. *З огляду на відсутність доказів його ефективності й безпеки як частини чи додатку до коротшої схеми лікування МР ТБ, не можна рекомендувати деламанід як частину чи додаток до рекомендованої ВООЗ 9-12-місячної схеми лікування МР ТБ.*
4. Пацієнти з МР ТБ з пітвердженою резистентністю чи несприйнятністю до фторхінолонів чи ін’єкційних засобів другого ряду є особливою проблемою. У таких випадках деламанід може відігравати ключову роль у підсиленні схеми, доводячи кількість імовірно ефективних препаратів мінімум до п’яти й зменшуючи ризик набуття додаткової резистентності й руху в напрямку до РРТБ.
5. Хоча досвід застосування деаманіду при веденні РРТБ є обмеженим, корисним він може бути з огляду на обмеження під час планування ефективної схеми лікування. Для таких пацієнтів деламанід може знизити необхідність включення інших препаратів, які належать до групи D3,[c](#page12)
6. Рекомендації ВООЗ щодо лікування МР ТБ від 2016 року, оновлені. Женева, ВООЗ. 2016
7. Рекомендації щодо програмного керування МР ТБ від 2011 року, оновлені. Женева, ВООЗ. 2011.
8. Класифікація препаратів: Група A = евофлоксацин, моксифлоксацин, гатіфлоксацин; Група В = амікацин, капреоміцин, канаміцин (стрептоміцин); Група C = етіонамід (або протіонамід), циклосерин (або терзидидон), лінезолід, клофазимін; Група D2 = піразинамід, етамбутол, високодозований ізоніазид; Група D2 = бедаквілін, деламанід; Група D3 = парааміносаліцилова кислота, іміпенем-циластатин, меропенем, амоксицилін-клавуланат (тіоацетазон)

які або відіграють незрозумілу роль у схемах лікування МР ТБ, або мають вищий потенціал у співвідношенні шкода-користь. Проте, особлива обережність потрібна, коли деламанід застосовується з фторхінолоном або іншими лікарськими засобами, що мають потенціал для синергічних взаємодій між лікарськими засобами, особливо що стосується пролонгації інтервалу QT.[a](#page13)

1. *Наразі відсутні дані про одночасне застосування бедавікліну та деламаніду одним пацієнтом. Доки такі дані не будуть отримані, рекомендації щодо спільного застосування цих двох лікарських засобів є неможливими в рамках тимчасових рекомендацій. Крім того, бедаквілін рекомендується лише для лікування дорослих.*
2. Досі не існує стандартизованого методу для тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) деламаніду, а також комерційно доступного тесту. ТМЧ препаратів другого ряду, крім фторхінолонів та ін'єкційних препаратів (канамицин, амікацин і капреоміцин), не є точним або відтворюваним. Крім того, пацієнти з МР ТБ можуть погано реагувати на лікування з інших причин, аніж стійкість до ліків. Таким чином, зміна ліків може бути заснована на збереженні позитивної культури мокротиння або на поверненні до позитивної після початкової конверсії культури, а не ТМЧ.
3. Відповідно до загальних принципів терапії туберкульозу, деламанід не слід вводити в схему, в якій інші складові є або вважаються неефективними, або не здатні продемонструвати свою ефективність. Це означає, що деламанід не слід додавати до недієвої схеми. Ураховуючи ризик виникнення стійкості до деламаніду, слід уживати всі можливі заходи для захисту ефективності препарату шляхом раціонального використання.
4. *Хоча дослідження ведуться, досі відсутні дані про застосування деламаніду дітьми у віці до 6 років, тому не можна рекомендувати застосування деламаніду в цій віковій групі.*

**Умова 3. Лікування під пильним контролем**

Дотримання найкращих практик при призначенні лікування є обов'язковим принципом для забезпечення оптимальної ефективності ліків і безпеки пацієнтів. Рекомендується вживати наступні заходи:

1. Протоколи надійного лікування та ведення, в тому числі чіткі критерії відбору пацієнтів, місцеві відповідні процедури отримання інформованої згоди (див. Умова 5 нижче) та визначення ролей і обов'язків усіх залучених фахівців. Заходи, спрямовані на захист пацієнтів від шкоди, якої можна уникнути, найкраще вирішуються шляхом дотримання принципів активного моніторингу та управління безпекою боротьби з туберкульозом.[b](#page13)
2. Національні рекомендації щодо лікування МР ТБ/РифТБ повинні забезпечити перспективне засвоєння ключових показників як ефективності, так і безпеки схем, що містять деламанід, і гарантувати дотримання найкращик практик, аналогічних тим, які застосовуються при проведенні спостережних досліджень.c
3. Керівні принципи лікування переважно подаються та затверджуються відповідним національним органом з питань етики в країні, перш ніж приймати пацієнта на лікування.
4. Нагляд за програмами лікування переважно забезпечується незалежною групою експертів з клінічного управління та охорони здоров'я (наприклад, національної консультативної групи з МР ТБ).
5. Значення QTcF > 440 мсек вважається пролонгованим. Значення > 480 мсек (або збільшення > 60 мсек від базової лінії) слід ініціювати тестуваня електролітів і частіше проводити контроль ЕКГ. Інтервал QTcF > 500 мсек вважається небезпечним і вказівкою зупиняти QT-пролонговані засоби.
6. Активний контроль і керування безпечним лікуванням ТБ: основа для впровадження. Женева, ВООЗ. 2015.
7. Супровідний посібник до рекомендацій ВООЗ щодо програмного управління лікарсько-стійким туберкульозом. Женева, ВООЗ. 2014.
8. Потенціал для появи стійкості до деламаніду під час курсу терапії вимагає вживання всіх заходів перед початком лікування.

**Умова 4. Активний контроль і керування безпекою ліків від ТБ**

Поряд із заходами в **Умові 3** вище, для того, щоб стежити за дотриманням й ефективністю схеми лікування, необхідна особлива пильність за побічними реакціями, включаючи потенційні ще не описані реакції на деламанід.

1. З огляду на те, що результати випробувань у Фазі III ще не отримані, особливо важливо, щоб застосування деламаніду супроводжувалося посиленням моніторингу побічних реакцій. З цією метою спонтанна звітність є недостатньою. Натомість активний контроль та управління безпекою ліків від туберкульозу необхідні для раннього виявлення побічних реакцій.
2. Про будь-які побічні реакції, пов'язані з деламанідом, слід повідомляти в національний центр з питань фармакологічного нагляду. Як і у випадку з будь-яким іншим препаратом при лікуванні МР TБ, слід заохочувати пацієнтів повідомляти медичних працівників про будь-які побічні реакції, які виникають під час прийому ліків. Поява побічних рекцій повинна супроводжуватися швидкою реакцією для управління такими побічними реакціями.
3. Деламанід може взаємодіяти з іншими лікарськими препаратами, що вводяться одночасно, з синергетичною чи антагоністичною взаємодією, що призводить до адитивного чи зниженого ефекту. Інші препарати другого ряду, які ймовірно будуть уведені з деламанідом, зокрема фторхінолони або клофазимін, можуть збільшити ризик кардіотоксичності. Незважаючи на наявність даних щодо пролонгації інтервалу QT, коли деламанід уводять одночасно з левофлоксацином, немає даних щодо одночасного застосування з моксифлоксацином або клофазиміном (або з обома цими препаратами). Крім того, деякі антиретровірусні препарати можуть викликати незначну пролонгацію інтервалу QT, особливо схеми, що містять ритонавір. Тому необхідно стежити за пацієнтами на предмет серцевої аритмії або пролонгації інтервалу QT (використовуючи ЕКГ), а також дисбалансу електролітів (особливо калію в сироватці крові), що може спричинити кардіотоксичність.[a](#page14)
4. Дослідження взаємодії деламаніду з такими препаратами як тенофовір, ефавіренз і лопінавір/ритонавір, проведеного серед здорових осіб, які не мали ВІЛ чи туберкульоз, показали, що при застосуванні деламаніду з будь-яким з цих антиретровірусних препаратів корекція дози не потрібна. Проте досі немає опублікованих даних щодо застосування деламаніду ВІЛ-інфікованими дітьми з МР ТБ, що знаходяться на АРТ. При прийомі деламаніду людьми, які живуть з ВІЛ, як частини їхнього лікування МР ТБ, їхні схеми АРТ мають розроблятися в тісній співпраці зі спеціалістами по ВІЛ та АРТ.
5. Нарешті, рекомендується бути обережними пацієнтам із проблемами зі здоров'ям, які передували прийому деламаніду, оскільки вони можуть загострюватися або погіршуватися деламанідом. У даний час немає даних про ефективність та безпеку деламаніду в пацієнтів з коморбідним станом, таким як діабет, дисфункція печінки або нирок, злоякісні утворення та вживання алкоголю й наркотичних речовин. Перед початком лікування доцільно проводити обстеження такого стану. Реакції гіперчутливості на деламанід поки не описані, проте варто бути пильними.
6. Надзвичайно важливо робити ЕКГ для регулярного контролю інтервалу QT під час застосування деламаніду. Перевірку інтервалу QT варто виконувати за допомогою апаратів ЕКГ, які надають дані про інтервал QTc. Значення > 440 мсек вважається пролонгованим. Значення > 480 мсек (або збільшення > 60 мсек від базової лінії) вимагає тестування електролітів та частішого контролю за ЕКГ. Інтервал QTc > 500 мсек вважається небезпечним і вимагає припинення прийому препарату(-ів), що пролонгує QT.

**Умова 5. Забезпечення процесу інформованого прийняття рішення**

Медичні працівники повинні належним чином дотримуватися процесу отримання інформованої згоди, забезпечуючи батьків чи законних опікунів знаннями щодо нового характеру деламаніду, розумінням чому запропоновано включити препарат у схему лікування, зважаючи на можливі переваги та недоліки, включаючи невизначеність щодо результатів. Цей процес інформованої згоди застосовується до всіх випадків застосовання деламаніду, в тому числі за програмами СВ, і вимагає дотримання передбачених правил і умов лікування МР ТБ.

Отримання дозволу від батьків або законних опікунів, а також отримання дозволу від дитини чи підлітка на застосування деламаніду має здійснюватися на розсуд національних програм боротьби з туберкульозом. Органи державної влади повинні забезпечувати належний захист неповнолітніх, включаючи отримання дозволу від батьків і дієздатних дітей, забезпечення прямої вигоди для дитини та мінімізації будь-яких ризиків.

**Міркування щодо впровадження**

* Ключові зацікавлені сторони, особливо кінцеві користувачі й директивні органи повинні мати на увазі, що педіатричні дослідження розробляються таким чином, щоб бути оптимізованими для виявлення максимальної дії препарату в певній вибірці пацієнтів, а також для підвищення абсорбації препарату. Дані, отримані від дорослих, надали інформацію про більш виражений ефект від їжі з високим вмістом жиру, ніж від стандартної низької за вмістом жиру їжі на біодоступність деламаніду. Таким чином, споживання жирної їжі може змінити біодоступність деламаніду. Для закладів охорони здоров'я щодо застосування лікарських засобів та надання послуг це означає вимоги щодо оцінки харчування всіх дітей, особливо тих, які знаходяться в зоні ризику, а також забезпечення стійкої підтримки харчування дітей з малою вагою тіла та обмеженим доступом до їжі.
* Що стосується особливих груп населення, таких як люди, які живуть з ВІЛ, у таких випадках варто проявляти обережність. Незважаючи на те, що взаємодія між АРТ та деламанідом досліджувалася на здорових добровольцях, дослідження вказують на те, що інгібітор CYP3A4 лопінавір/ритонавір збільшує загальний обсяг дії деламаніду в організмі в середньому на 22% (геометричне середнє співвідношення: 1,22 [90% довірчий інтервал: 1,06 -1,40])[a](#page15). У дослідженнях, які зараз вивчаються, ВІЛ-інфіковані діти були виключені. Таким чином, особлива увага має приділятися цій підгрупі. Потенційна взаємодія між лікарськими засобами та специфічними антиретровірусними препаратами в дітей є предметом для майбутніх досліджень.
* Вимоги до ЕКГ можуть знижувати техничну реалізацію, хоча має місце ефективність витрат, враховуючи, що оцінка ресурсів в СЕА включала вимогу щодо контролю за ЕКГ. Наявність апаратів ЕКГ не подається в усіх умовах і може вимагати звернення до фахівця або розширення доступу до ЕКГ та мобілізації ресурсів для контролю за ЕКГ.
* Ризик появи стійкості до деламаніду має бути ключовим міркуванням під час застосування препарату, й має проводитися, за умови доступності, відповідний ТМЧ.

*Ці тимчасові рекомендації ВООЗ діють упродовж максимум 2-х років, якщо раніше не будуть отримані додаткові дані щодо ФК/ФД та безпеки, а саме дані щодо дітей віком до 6 років, що призведе до перегляду цього керівництва.*

1. Paccaly A, Petersen C, Patil S, Bricmont P, Kim J, Harlin M et al. Відсутність клінічно значимої взаємодії між деламанідом, новим препаратом для лікування МР ТБ і тенофовіром або лопінавіром/ритонавіром у здорових суб'єктів. Сіті, 2012:22-27

**ПОЛІТИКА ТИМЧАСОВИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ**

**ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЛАМАНІДУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ З МНОЖИННОЮ ЛІКАРСЬКОЮ СТІЙКІСТЮ (МР ТБ) В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ**

**1. ІСТОРІЯ ПИТАННЯ**

Поява лікарсько-стійкого туберкульозу (ТБ) є серйозною загрозою для глобального догляду та контролю за туберкульозом. У 2015 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підрахувала, що у 580 тисяч людей з’явилася множинна лікарська стійкість до туберкульозу (МР ТБ), понад 40% (250 000) з них померли (1). Розробка політики громадського здоров'я для впровадження й імплементації нових лікарських засобів, як у випадку деламаніду, запропонувала альтернативу лікування пацієнтам, які потребують допомоги. (2) Незважаючи на це, нинішні схеми лікування пацієнтів з МР ТБ продовжують бути далекими від задовільних, і поточні варіанти є обмеженими, до певної міри, для підгрупи пацієнтів (3). Незважаючи на значний прогрес у нових рекомендаціях щодо застосування коротших схем лікування пацієнтів з МР TБ або стійкими до РифTБ, стандартна 9-12 місячна схема лікування не може застосовуватися в усіх випадках (4); зокрема, він не може бути застосований у пацієнтів з високою резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду. Для дорослих та дітей, яким не підходять короткі схеми лікування, ВООЗ рекомендує більш тривалі схеми лікування (4). Зазвичай така схема вимагає щонайменше 20 місяців лікування комбінацією препаратів другого ряду, які, на жаль, є більш токсичними та менш ефективними, ніж препарати, що використовуються для лікування чутливого до ліків туберкульозу. У глобальній когорті випадків МР ТБ виявлених у 2012 році лише 50% були успішно вилікувані, головним чином, через високу смертність (16%), невдале лікування (10%) та втрату спостереження (16%) (1). Крім того, 105 країн повідомили про щонайменше один випадок туберкульозу з розширеною резистентністю (РРTБ), формою МР ТБ з додатковою стійкістю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду (амікацин, канаміцин або капреоміцин). У середньому в близько 10% випадків захворювання на МР ТБ розвивається РРТБ. Варіанти лікування хворих на РРТБ є ще більш обмеженими, при низьких показниках лікування в порівнянні з показниками МР ТБ. У підгрупі з 200 пацієнтів з РРТБ у 14 країнах лікування було успішним лише у 33% випадків, а 26% пацієнтів померли (5)*.*

Складно визначити тягар захворювання на МР ТБ у дітей, але, як уважають дослідники, щомісячно в понад 30 000 дітей розвивається МР ТБ (6). Крім того, варіанти виявлення та лікування пацієнтів з дитячим МР ТБ є обмеженими. Поточні рекомендації щодо розробки схеми лікування дитячого туберкульозу наслідують ті ж самі принципи, як і лікування туберкульозу в дорослих. Лікування розробляється на підставі результатів тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) у дітей (*якщо збір зразків є можливим*); інакше схема лікування розробляється на підставі результатів ТМЧ або на переважних моделях стійкості в даному регіоні (7, 8). Систематичний огляд та мета-аналіз даних результатів лікування дітей з МР TБ показали, що застосування відповідних схем лікування МР TБ може призвести до успішного лікування приблизно в 80% дитячих випадків, але навколо цієї оцінки існує велика невизначеність (9). Дослідження вказують на те, що, у випадку проведення належної діагностики та лікування, діти мають хороші шанси вилікуватися, а також переносять лікування краще, ніж дорослі; проте, несприятливі події часто не контролюються активно та не фіксуються систематично (10). Тоді як схеми лікування лікарсько-чутливих форм туберкульозу в дітей добре себе зарекомендували, у тому числі дозування (наприклад, комбінації з фіксованою дозою), додаткові міркування щодо педіатричної терапії МР ТБ полягають у дозуванні та педіатричних препаратах, мало з яких є доступними (11).

Розвиток ліків від туберкульозу суттєво змінився протягом останніх 10 років. Наразі шість нових сполук перебувають на заключних етапах клінічного дослідження. Одній з них, деламаніду, нітроімідазолу, у квітні 2014 року було надано умовну ринкову ліцензію Європейським агентством з лікарських засобів (ЄАЛЗ). Ця ліцензія є дійсною в Європейському Союзі (12). Доступні лише обмежені дані. Препарат не був протестований у повному рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) у фазі III на людях (лише в обмеженому дослідженні в фазі IIб). Проте, враховуючи важливість цього прогресу, ймовірність того, що цей препарат буде ефективно сприяти лікуванню небезпечної для життя хвороби, і запит держав-членів щодо отримання рекомендацій для застосування цього препарату разом з рекомендаціями Комітету з розгляду керівних принципів ВООЗ (КРКП). У травні 2014 р. ВООЗ організувала нараду Групи з розробки рекомендацій (ГРР) для розгляду всіх наявних даних. На підставі ретельного аналізу даних про безпечність та ефективність препарату, оцінки балансу потенційної шкоди та очікуваних переваг, цільової популяції та можливих умов використання в зв'язку з лікуванням МР TБ, що рекомендуються на даний час ВООЗ, ГРР порекомендувала ВООЗ, що препарат може використовуватися за п'яти суворих умов (див. Вставку 1). Це призвело до випуску в жовтні 2014 року тимчасових рекомендацій щодо застосування деламаніду при лікуванні МР ТБ (2).

**Вставка 1. Короткий зміст тимчасових рекомендацій 2014 року щодо застосування деламаніду при лікуванні МР ТБ**

***ВООЗ рекомендує, що деламанід можна додати до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих пацієнтів з легеневим МР ТБ (умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту)***

З огляду на недостатній досвід застосування деламаніду та невизначеність щодо його загальної доданої вартості при лікуванні хворих на МР ТБ, ВООЗ рекомендує застосовувати деламанід у схемі лікування МР ТБ за наступних п'яти умов:

**Умова 1. Правильне включення пацієнта**

Поточна рекомендація щодо застосування деламаніду стосується дорослих (у віці ≥ 18 років) з легеневим захворюванням на МР ТБ, включаючи людей, що живуть з ВІЛ. Застосування препарату дітьми, а також вагітними та жінками, що годують грудьми, на даний час не рекомендується через брак доказів щодо безпеки, ефективності та правильного дозування в цих групах.

**Умова 2. Дотримання принципів, розроблених ВООЗ, щодо схем лікування МР ТБ** Деламанід призначений застосовуватися разом з іншими протитуберкульозними препаратами при складанні ефективної схеми другого ряду на основі керівних принципів ВООЗ і відповідно до правил, що регулюють загальний склад і тривалість режимів МР ТБ. У пацієнтів з МР ТБ з підтвердженою резистентністю або непереносимістю як до фторхінолонів, так і до ін'єкційних ліків другого ряду, деламанід може відігравати вирішальну роль у зміцненні схеми лікування та зниженні ризику розвинення додаткової стійкості та прогресування в бік РРТБ. У пацієнтів з РРТБ деламанід може зменшити потребу в включенні інших препаратів, що належать до Групи 5, які мають недоведену протитуберкульозну активність або нижчий профіль безпеки.

**Умова 3. Лікування під пильним контролем**

Дотримання передового досвіду контролю за лікуванням полягає в забезпеченні оптимальної ефективності та безпеки лікарських засобів. Найкращі практики включають в себе правильні протоколи лікування та управління (бажано затверджені відповідним державним органом з питань національної етики), включаючи чіткі критерії відбору пацієнтів; місцеві відповідні процедури для інформованої згоди; визначені ролі та обов'язки для всіх залучених фахівців; та перегляд програм лікування та управління незалежною групою експертів з клінічного управління та охорони громадського здоров'я, таких як національна консультативна група з МР ТБ (рекомендовано).

**Умова 4. Активний фармакологічний нагляд та належне управління побічними реакціями**

Поряд із заходами контролю за дотриманням схеми лікування та ефективності, потрібний особливий нагляд за побічними реакціями, включаючи потенційні реакції на деламанід, які ще не описані. Для підвищення ефективності раннього виявлення побічних реакцій на ліки потрібні методи активного фармакологічного нагляду.

**Умова 5. Інформована згода пацієнта**

Медичні працівники повинні стежити за належним дотриманням процесу інформованої згоди, забезпечуючи, щоб пацієнт знав про новий характер деламаніду; чому препарат пропонується включити в схему лікування; і можливі переваги та потенційну шкоду, включаючи невизначеність, яка супроводжує результати.

***Примітки:***

* При застосуванні деламаніду з фторхінолоном або препаратом Групи 5 необхідна особлива обережність, враховуючи потенціал для синергетичних ефектів взаємодії між лікарськими засобами, особливо щодо пролонгації інтервалу QT.
* Наразі відсутні дані щодо одночасного застосування бедавікліну та деламаніду одним пацієнтом. Доки такі дані не будуть отримані, рекомендації щодо спільного застосування цих двох лікарських засобів неможливі в рамках цього тимчасового керівництва.

За словами виробника, до 2015 року препарат був впроваджений та використаний щонайменше один раз у 39 країнах світу для лікування MР ТБ/РРТБ у рамках розширеного доступу, для співчутливого використання (СВ) або для нормального програмного використання в громадському чи приватному секторі (за винятком ситуацій, коли препарат використовувався виключно як частина випробування). Крім того, за допомогою публічно-приватного партнерства між Глобальним лікарським фондом та виробником ліків країни, що мають право на фінансування через Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, тепер можуть закуповувати деламанід через Глобальний лікарський фонд.

У тимчасових рекомендаціях від 2014 року застосування деламаніду дітьми не було рекомендовано через брак доказів щодо безпеки, ефективності та належного дозування в цих групах (див. Вставку 1 “Правильне включення пацієнта”). Однак, з огляду на покращений доступ до препарату та педіатричну фармакокінетику (ФК), та дані про безпеку, представлені на конференціях виробником наприкінці 2015 року, ВООЗ скликала групу експертів для оцінки того, чи є деламанід, на додаток до рекомендованої ВООЗ схеми лікування, вартим використання нещодавно діагностованими пацієнтами з МР ТБ.

**2. Мета рекомендацій та цільова аудиторія**

**Мета**

Перше видання тимчасових рекомендацій щодо застосування деламаніду було опубліковано в 2014 році (2). Тимчасова рекомендація, що міститься в цьому керівному документі, була розроблена спільними зусиллями багатьох партнерів та зацікавлених сторін у відповідь на глобальну кризу МР ТБ та обмежені терапевтичні можливості. Ця рекомендація була умовною та стосувалася тільки дорослих з МР ТБ, з огляду на відсутність доказів для людей віком до 18 років. Наявність нових даних щодо ФК/фармакодинаміки (ФК/ФД) та переносимість деламаніду дітьми призвела до того, що Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ переглянула ці дані для вивчення потенціалу щодо оновлення первинних тимчасових рекомендацій та розповсюдження їх на дітей віком 6 років і старше.

Слід зазначити, що з травня 2016 року ВООЗ (умовно) рекомендує коротшу схему лікування МР ТБ тривалістю 9-12 місяців, яка, за оцінками спостережень, показала, що рівень лікування без рецидивів складає 85% у різних країнах Азії й Африки (4). ВООЗ рекомендує умовно використовувати цю схему серед відібраних пацієнтів з МР ТБ/Риф ТБ з туберкульозом легень та відсутністю попередньої експозиції або з відомою стійкістю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів (за винятком вагітності). Це – стандартизоване лікування за змістом та тривалістю. Схема має первинну інтенсивну фазу тривалістю чотири місяці (продовжується максимум до шести місяців у випадку відсутності конверсії мазка в мокротинні), з гатіфлоксацином (або моксифлоксацином), канаміцином, протіонамідом, клофазиміном, високими дозами ізоніазиду, піразинамідом та етамбутолом. Далі наступає фаза продовження лікування тривалістю п'ять місяців з гатіфлоксацином (або моксифлоксацином), клофазиміном, піразинамідом та етамбутолом.

Пацієнти з МР ТБ/РифTБ, яким не підходить коротка схема лікування МР ТБ та пацієнти з РРТБ, повинні отримувати *більш тривалу* схему лікування, яка призначена для збільшення шансів на успіх, з принаймні чотирма основними препаратами другого ряду, що, ймовірно, будуть ефективними з додаванням піразинаміду. Більш тривалі схеми, як правило, тривають принаймні 20 місяців у пацієнтів, які раніше не лікувалися, з тривалістю початкової фази близько 8 місяців.

Більш детальну інформацію про розробку цих схем можна отримати в оновлених рекомендаціях ВООЗ від 2016 року щодо лікування резистентного туберкульозу (4), та в переглянутій версії допоміжного посібника ВООЗ для ПУЛС-ТБ (13).

Ця тимчасова політика призначена в якості доповнення до початкових тимчасових рекомендацій, виданих у 2014 році та має розглядатися в контексті вищевказаних оновлених рекомендацій щодо лікування МР ТБ.

**Цільова аудиторія**

Цільовою аудиторією цих оновлених рекомендацій є розробники політики в міністерствах охорони здоров'я і керівники державних програм по боротьбі з туберкульозом, відповідальні за розробку рекомендацій з лікування туберкульозу в країні. Крім того, ці рекомендації стосуються медичних працівників (кінцевих споживачів), у тому числі лікарів, медсестер та освітян як у державному, так і у недержавному секторах, а також науковців, донорів та технічних партнерів, включаючи організації громадянського суспільства.

**3. Процес розробки рекомендацій**

Суворо дотримувався процес, розроблений ГЗО. Була сформована керівна група ВООЗ (див. **Додаток 1**), яка разом з Головою ГРР визначила сфери, що вимагають пошуку доказів.

До складу ГРР входили дослідники, епідеміологи, кінцеві користувачі (клініцисти та державні працівники з контролю за ТБ), представники громад та експерти з пошуку доказів. Відповідно до процедур та практики, встановлених ГЗО, декларації про інтереси (ДПІ) керувалися відповідно до Політики конфлікту інтересів ВООЗ, включаючи перегляд біографічних даних та критичну оцінку ДПІ. Крім того, повний перелік членів ГРР та їхні біографічні дані були опубліковані на веб-сайті ВООЗ 03 травня 2016 року. Після цього відбувся період публічного обговорення та коментарів, під час якого Всесвітня програма ВООЗ по боротьбі з туберкульозом дозволила представникам громадськості представити коментарі, що стосуються будь-яких конкуруючих інтересів, які, можливо, залишилися непоміченими або не були повідомлені під час проведення попередніх оцінок. ВООЗ не було надано ніякої додаткової інформації щодо будь-яких конкуруючих інтересів.

**Засідання Групи Розробки Рекомендацій**

29 червня 2016 року в Женеві, Швейцарія, було проведено засідання ГРР, організоване Всесвітньою програмою ВООЗ по боротьбі з туберкульозом. *Загальна мета* зустрічі полягала в розробці додатку до тимчасових рекомендацій ВООЗ щодо деламаніду, виданих у жовтні 2014 року, з огляду на останні дані про застосування деламаніду дітьми віком 6 років і старше, які страждають на МР ТБ – небезпечну для життя форму туберкульозу.

Були поставлені наступні *конкретні цілі*:

1.1. Оцінити співвідношення між шкодою та користю від деламаніду в поєднанні з рекомендованою на даний час схемою лікування МР ТБ у дітей відповідно до наступних критеріїв:

1. оцінка ФК характеристик деламаніду в дітей у віці 6-17 років;
2. оцінка типу, частоти та тяжкості несприятливих подій, пов'язаних із застосуванням деламаніду в цій групі дітей; і
3. екстраполяція з дорослих на дітей даних щодо ефективності, зібраних у РКД і спостережних когортних умовах.

1.2. На основі цієї оцінки розробити рекомендації щодо застосування деламаніду в складі рекомендованих ВООЗ більш тривалих схем лікування МР ТБ, беручи до уваги проблеми, пов'язані з застосуванням нового препарату, для якого дані щодо клінічних випробувань по Фазі III ще не отримані.

**Управління конфліктами інтересів**

Усі експерти, які беруть участь у процесі розробки рекомендацій щодо застосування деламаніду для педіатричних пацієнтів, подали заповнену форму ДПІ (див. Учасники від **Додатку 1** до **Додатку 3**). Вони були розглянуті Керівним комітетом ВООЗ. У випадках, коли потенційні конфлікти були незрозумілі, для подальшого уточнення та порад щодо управління конкуруючими інтересами були проведені консультації щодо дотримання вимог з відділами ВООЗ по *Комплаєнсу, Управлінню ризиками, Етиці та Правничим питанням*. Стислий виклад звітів ДПІ наведено у **Додатку 4**. Консультанти з технічних ресурсів брали участь у засіданні для надання конкретної інформації з технічних питань, але не брали участь у підготовці фактичних рекомендацій. Для експертів, які відвідали це засідання як члени ГРР, але для яких були визначені суттєві конкуруючі інтереси, для цього засідання їхній статус було змінено на “технічних осіб” (тобто вони надавали технічну експертизу під час обговорення даних, але не брали участь в обговоренні та розробці рекомендацій). Усі учасники підписали угоду про конфіденційність, їм було повідомлено про необхідність конфіденційності до повного завершення процесу ВООЗ.

**Перегляд свідчень**

Процес отримання та оцінки свідчень був ініційованим та підтримувався систематичним оглядом, щоб гарантувати якість у процесі розгляду даних. Цей підхід відповідає рекомендаціям ГРО для розробки стандартних рекомендацій.

Рецензент даних оцінив свідчення шляхом систематичного пошуку літератури за схваленою методологією. Пошук був спрямований на виявлення досліджень, проведених серед дітей з діагнозом МР TБ, у яких деламанід був доданий до схеми протитуберкульозного лікування протягом щонайменше 6 місяців. Було застосовано наступні критерії виключення: звіти про випадки, які не надають інформацію про безпеку та результат, а також звіти про випадки захворювання або інші спостережні дослідження з розміром вибірки менше, ніж п'ять осіб. Пошук проводився на PubMed (п'ять збігів), Кокрейнівський центральний реєстр контрольних випробувань (CENTRAL) (один збіг), LILACS (нуль збігів) та EMBASE (сім збігів). Пошук не обмежувався типом дослідження чи періодом часу. Заголовки, уривки та повний текст потенційно відповідної літератури були перевірені за допомогою ключових предметних і текстових слів. Було виявлено лише 13 досліджень щодо застосування деламаніду в педіатричній популяції, з яких 12 згодом були виключені. Основними причинами виключення були повідомлення про дослідження дорослих пацієнтів з туберкульозом, дослідження ФК/ФД у дорослих та коментарі. Одна залишкова публікація була тематичним дослідженням, яке описувало застосування деламаніду 12-річним пацієнтом з туберкульозом гортані та легенів у рамках програми СВ (14). Незважаючи на те, що повідомлення про випадки хвороби та серійні випадки іноді можуть бути корисними для виявлення незвичних або недосліджених несприятливих випадків, цей звіт виявився недостатнім аби дати об'єктивну оцінку доданої вартості деламаніду у дітей. По-перше, автори не змогли об'єктивно повідомити про будь-які результати в пацієнтів (наприклад, конверсія культури мокротиння через 2 місяці або час до конверсії культури мокротиння) або описати несприятливі випадки. По-друге, враховуючи, що було повідомлено лише про один випадок, було неможливо розрахувати та порівняти частоту або ризик виникнення несприятливих випадків, оскільки не було інших пацієнтів, які отримували деламанід за тих самих обставин, як і ті, про які повідомлялося в цьому окремому випадку. Отже, цей звіт не розглядався (**Рис. 1**).

На додаток до цього дослідження та за запитом ВООЗ виробник ліків надавав доступ до даних двох поточних педіатричних досліджень: "Фармакокінетика та безпека деламаніду в педіатричних пацієнтів з МР ТБ у віці 6-17 років" та "Довгострокова безпека, переносимість і фармакокінетика деламаніду в педіатричних пацієнтів з МР ТБ у віці 12-17 років" (**Рис. 1**). Дані, отримані від дітей, зарахованих до двох найстарших груп, були надані через конфіденційну угоду про розкриття інформації.

Незалежний педіатричний ФК фахівець був призначений консультантом Керівного комітету ВООЗ з метою критичного перегляду вищезазначених даних та підготовки стислого зведеного звіту про наявні докази, який буде переданий до ГРР для розгляду до засідання. Цей звіт ґрунтувався на аналізі педіатрових даних, отриманих з наступних досліджень:

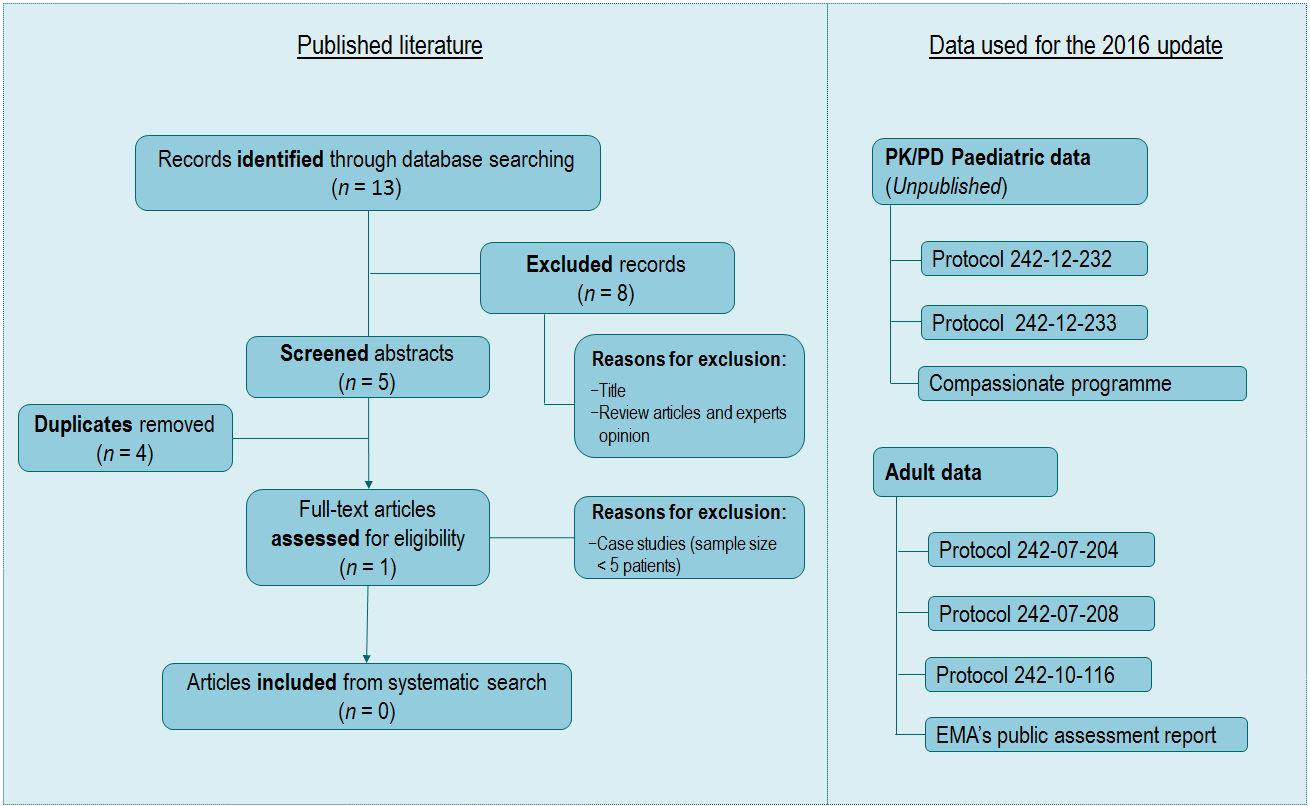
* "Випробування ФК та безпеки для визначення відповідної дози для педіатричних пацієнтів з МР ТБ" – це триваюча Фаза I, відкрита пробна версія деескалації віку, призначена для визначення дитячої дози деламаніду, еквівалентної дорослій дозі, яка вже довела свою ефективність проти МР ТБ (Протокол 242-12-232) (15); і
* “6-місячне випробування безпечності, ефективності та ФК деламаніду у педіатричних пацієнтів з МР ТБ" – це відкрите продовження Фази II, призначеної для оцінки безпеки, переносимісті, ФК й ефективністі довготривалого (6-місячної) лікування деламанідом з оптимізованою фонової схемою (ОФС) інших протитуберкульозних препаратів у педіатричних пацієнтів (Протокол 242-12-233) (16).

Аналіз даних щодо безпеки був доповнений доповіддю, в якій описується початковий досвід СВ деламаніду дітьми та підлітками з різних країн (17).

Дані з наступних експериментів на дорослих, які послугували основою для тимчасових рекомендацій, виданих у 2014 році, були використані для порівняння ефективності поточного оновлення для дітей та підлітків (**Рис.1**):

* "Плацебо-контрольоване випробування на Фазі II для оцінки ОРС-67683 у пацієнтів з позитивними зразками мокротиння, МР ТБ" – це клінічне випробування для оцінки безпечності та ефективності OPC-67683 при лікуванні МР ТБ протягом 56 днів, крім ОФС (18);
* "Багатоцентрове, неконтрольоване, відкрите випробування на Фазі II для оцінки безпечності, переносимості й ефективності перорального прийому OPC-67683" – багатоцентрове, неконтрольоване, відкрите випробування на Фазі II у пацієнтів з МР ТБ (19);
* Спостережне дослідження (протокол 242-10-116), спрямоване на отримання даних з мікробіологічних оцінок та клінічного моніторингу цих дорослих пацієнтів після повного лікування деламанідом на додачу до ОФС (20); і
* Неопубліковані дані по дорослим зі звіту по громадській оцінці ЄАЛЗ (12).

**Рис. 1. Структурна схема для пошуку та вибору даних**



EMA, ЄАЛЗ; PD, фармакодинамика; PK, фармакокинетика

Членам ГРР було запропоновано оцінити доступні свідчення, використовуючи систему градації рекомендацій по оцінці, розробці й визначенню (GRADE) для оцінки якості свідчень та оцінки ступеню рекомендацій на основі заздалегідь узгодженого питання, сформульованого в форматі населення, втручання, компаратор, результат (PICO):

*Чи поліпшує додавання деламаніду до рекомендованої ВООЗ схеми лікування другого ряду ефективність лікування без посилення проблем безпеки для дітей з МР ТБ у віці 6 років і старше?*

***Визначення відносної важливості результатів у пацієнтів***

Для збереження узгодження в межах послідовних ітерацій документів, що стосуються політики рекомендацій, ГРР було запропоновано використовувати ті ж самі результати в пацієнтів для оцінки GRADE, які були використані для оцінки даних по деламаніду в дорослих пацієнтів у 2014 році. Окрім того, враховуючи, що слід використовувати частковий екстраполяційний підхід, в якому використовуються дорослі контрольні дані, отримані внаслідок попередніх досліджень, проведених виробником препарату на дорослих, ніякі зміни або доповнення до нижчезазначених результатів не були потрібні (див. **Таблиця 6**: Свідчення GRADE до системи прийняття рішень). Згодом, за профілем доказів були оцінені наступні результати:

1. Конверсія культури мокротиння за 2 місяці.
2. Час конверсіїї культури мокротиння більше, ніж за 2 місяці.
3. Тривалість конверсії культури мокротиння за 24 місяці.
4. Виліковування за 24 місяці.
5. Смертність за 24 місяці.
6. Серйозні побічні ефекти в основній РКД.
7. Набута резистентність до деламаніду.

Ці результати оцінювалися членами ГРР по шкалі від 1 до 9 балів на основі відносної важливості; всі були визначені як "*Критичні*" (оцінка 7, 8 або 9 балів).

Для кожного з цих результатів *якість свідчень* оцінювалася відповідно до таких критеріїв:

* *загальний проект дослідження:* РКД або спостережні дослідження (РКД починаються як високоякісні свідчення, спостережні дослідження як низькоякісні свідчення);
* *ризик похибки або обмеження в проекті та виконанні дослідження*;
* *невідповідність:* нез'ясована неоднорідність між кінцевими оцінками дослідження або оцінками результатів лікування;
* *опосередкованість*: інтервенції, населення та результати, на яких ґрунтуються свідчення, відрізняються від інтервенцій, населення та результатів, що представляють інтерес;
* *неточність*: широкі довірчі інтервали навколо оцінок результатів лікування; і
* *інші міркування*: можливість похибки публікації; фактори оновлення (застосовуються для спостережень).

GRADE класифікує якість свідчень як високі, середні, низькі або дуже низькі з метою відображення загальної впевненості в оцінюваному ефекті, як показано в **Таблиці 1**.

**Таблиця 1. Значення чотирьох рівнів доказів**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рівень** | **Визначення** | **Висновки** |
| **Високий** | ГРР переконливо впевнена, що справжній ефект є наближеним до оцінки ефекту | Дуже малоймовірно, що подальші дослідження змінять упевненість стосовно оцінки ефекту |
| **Середній** | ГРР помірно впевнена в оцінці ефекту: справжній ефект, ймовірно, близький до оцінки ефекту, але існує ймовірність, що він істотно відрізняється | Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки ефекту та можуть змінити оцінку |
| **Низький** | Впевненість в оцінці ефекту – обмежена: справжній ефект може суттєво відрізнятися від оцінки справжнього ефекту | Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки ефекту і, ймовірно, змінять оцінку |
| **Дуже низький** | У групі дуже низька впевненість щодо оцінки ефекту: справжній ефект, ймовірно, істотно відрізнятиметься від оцінки ефекту | Будь-яка оцінка ефекту – дуже невизначена |

**Прийняття рішень під час засідання ГРР**

Засідання ГРР проходило під керівництвом визнаного експерта з методології та збору доказів. Прийняття рішень базувалося на одностайній угоді між усіма учасниками ГРР або на консенсусі (кращий варіант). Під час засідання були відмічені та включені до остаточного звіту занепокоєння та думки членів ГРР. У всіх випадках між членами ГРР був досягнутий консенсус, і тому не було потреби проводити голосування. Керівним комітетом ВООЗ був підготовлений детальний протокол засідання; згодом він був доповнений на підставі подання та підписання всіма членами ГРР. Список членів ГРР наведено в **Додатку 1**.

**Зовнішній експертний огляд**

Група зовнішньої оцінки (ГЗО) незалежно переглянула проект тимчасових рекомендацій, підготовлених керівною групою ВООЗ на основі рекомендацій, зроблених ГРР. ГЗО включала спеціалістів зі змісту та кінцевих користувачів з країн з високим навантаженням туберкульозу та ВІЛ. Між членами ГЗО не було жодних розбіжностей, кожен з них підтримав запропоновану рекомендацію. Список членів ГЗО наведено в **Додатку 2**.

**4. Свідчення для розробки політики**

У цьому розділі представлений стислий виклад результатів аналізу даних. Висновки, викладені тут, були отримані з триваючої Фази I, відкритого дослідження, спрямованого на деескалацію віку й призначеного для оцінки ФК, безпечності та сприйнятливості деламаніду в двох підгрупах дітей та відповідного продовженого аналізу Фази II. Референтні дані для дорослих, використані тут для порівняння, були отримані з Протоколу 242-07-204, дослідження Фази II по деламаніду, який приймався двічі на день протягом 8 тижнів на додаток до ОФС в осіб з МР ТБ та з двох додаткових досліджень: відповідне добровільне, відкрите додаткове дослідження 242-07-208 та багатоцентрове спостережне дослідження, що описує мікробіологічні оцінки та проводить клінічний моніторинг у рекрутованих пацієнтів, Дослідження 242-10-116. Крім того, було надано консультації за даними звіту громадської оцінки ЄАЛЗ. Стандартна описова статистика була застосована для опису безперервних демографічних, даних ФК й ЕКГ (наприклад, середнього, стандартного відхилення, довірчого інтервалу та діапазону).

Дискретні змінні були узагальнені за рахунками та відсотками. Асоціації досліджувалися як методами лінійної, так і нелінійної регресії.

Усього було отримано дані від шести дітей у віці 6-11 років та семи дітей у віці 12-17 років. Діти з дослідження 242-12-232 були розподілені за віком у когорти дозування 50 мг двічі на день (діти у віці 6-11 років) або 100 мг двічі на день (діти у віці 12-17 років). Діти повинні були мати підтверджений або презюмований МР ТБ із винятками щодо ВІЛ, гепатиту В або С, сильного недоїдання, серцево-судинних захворювань та патологічних станів, які можуть змінити фармакокінетику деламаніду. Використання рифампіцину та моксифлоксацину було заборонено протягом 1 тижня після зарахування до дослідження. Ці самі діти перейшли до довготермінового відкритого дослідження 242-12-233. Діти, включені в когорту 100 мг, були значно старшими, більш високими та мали більшу вагу, ніж діти, що входили до когорти 50 мг. У когорту 100 мг входили приблизно порівну хлопчики й дівчата, у когорті 50 мг були переважно хлопчики. В обох когортах переважала азіатська етнічна приналежність. Відсутність відмінностей в абсолютному значенні індексу маси тіла (ІМТ) між групами дозування 50 та 100 мг відповідає нижчому показнику загальної маси тіла по віку в когорті 100 мг, про що свідчить значно нижчий z-показник ІМТ (P <0,05).

Базова демографічна характеристика як для дітей, так і для дорослих докладно описана в Таблиці 2. Незважаючи на те, що дозування деламаніду становить 100 мг двічі на день, дані з когорти дорослих по 200 мг двічі на день розглядаються в цьому звіті для порівняння з педіатричними даними.

**Таблиця 2. Базові характеристики по дітям і дорослим**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Характеристика** |  | **Діти** | | |  |  | **Діти** | | |  | **Дорослі** |  | **Дорослі** |  |  |
|  |  | **50 мг двічі на день** | | |  |  | **100 мг двічі на день** | | |  | **100 мг двічі на день** |  | **200 мг двічі на день** |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **Кількість** |  |  | 6 |  |  |  |  | 7 |  | 161 | | 160 | |  |  |
|  | **Доза (мг/кг)** | 2.15 ± 0.64 | | | |  | 2.71 ± 0.54 | | | | 1.75 | | 3.7 | |  |  |
|  | **Вік (років)** | 9.2 ± 1.5 | | | |  | 14.7 | | ± | 1.5 | 37.4 ± 12.1 | | 35.4 ± 12.0 | |  |  |
|  | **Стать (чол:жін)** | 2:4 | | |  |  | 4:3 | | |  | 105:56 | | 108:52 | |  |  |
|  | **Зріст (см)** | 122.3 | | ± | 11.3 |  | 150.9 | | ± | 10.8 | 168.3 ± 9.4 | | 164.5 ± 10.2 | |  |  |
|  | **Вага (кг)** | 24.9 | | ± | 6.8 |  | 38.0 | | ± | 6.4 | 57.1 ± 10.6 | | 54.0 ± 11.8 | |  |  |
|  | **ІМТ (кг/м2)** | 16.3 | | ± | 2.4 |  | 16.7 | | ± | 2.2 | 19.8 ± 3.5 | | 19.9 ± 3.8 | |  |  |
|  | **ІМТ z-показник** |  | –0.25 ± 0.9 | | | |  | –1.6 ± | | 1.2 |  |  |  |  |  |  |

BID, двічі на день; BMI, індекс маси тіла

**4.1** **Оцінка даних педіатричної фармакінетики**

***Дозування***

Дози делеманіду, які приймали діти, коливались від 1,5 до 3,8 мг/кг, що співвідноситься з діапазоном доз, призначених дорослим. Системна експозиція між первинною речовиною і метаболітом DM-6705 була високо корельованою. Аналіз даних ФK показав нелінійний взаємозв'язок між дією та дозою. Цей висновок узгоджується з даними здорових когорт серед дорослих, які зараховуються до досліджень із зростанням дози, в яких не спостерігалися ніякі відмінності між дозуваннями в групах 50 мг та 100 мг, що було менше, ніж співвідношення при збільшенні дози від 100 до 400 мг. Відсутність чіткого взаємозв'язку між експозицією та дозою може пояснюватися віковими особливостями або обмеженим обсягом вибірки.

***Зв’язок між дозою та експозицією й експозицією та віком***

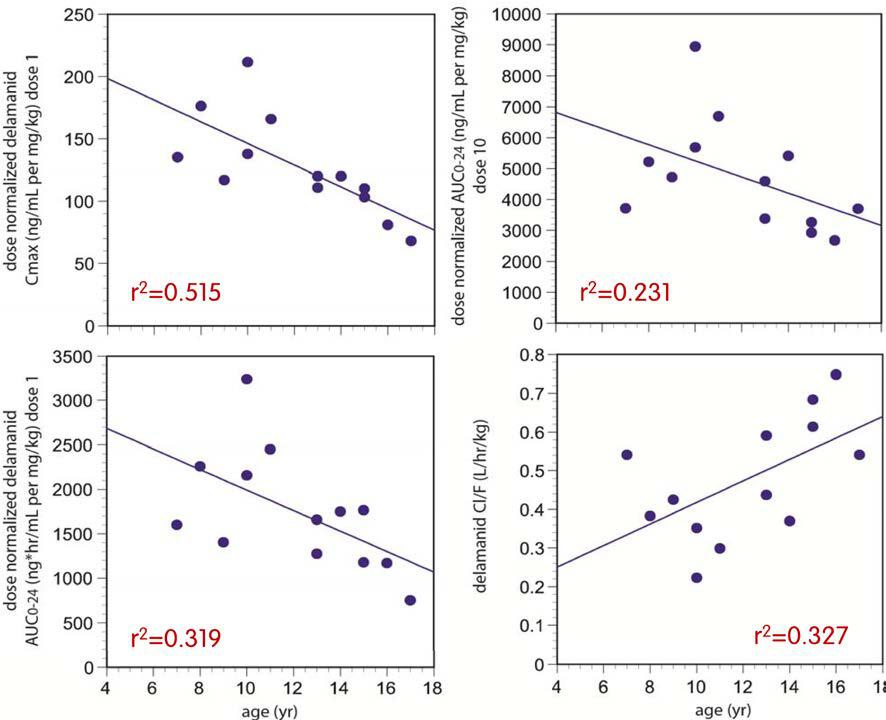
Дослідження взаємозв'язку між дозою та експозицією показало слабкий, проте незначний зв’язок між дозою, скорегованою на вагу, та максимальною концентрацією плазми (Кмакс) для деламаніду й метаболіту DM-6705 після першої дози, з дозою, що становить трохи більше 20% мінливості, що спостерігається при експозиції. Однак, між дозою 1 та загальною експозицією деламаніду або DM-6705 не було виявлено взаємозв'язку, що відображається площею під кривою (ППК). Подібним чином, на 10-й день спостерігалися лише слабкі та незначні співвідношення між скоригованою на вагу дозою деламаніду та DM-6705. У той час як ці результати можуть бути неточними з огляду на обмежений обсяг вибірки, це підтверджує дані зі здорової когорти дорослих, що брали участь у дослідженні з підвищенням дози, в якому не відмічено різниці в експозиції між групами дозування 50 та 100 мг, і спостерігалося менш пропорційне збільшення експозиції при дозуванні 400 мг. Відсутність взаємозв'язку між дозою та експозицією також може пояснюватися віковими особливостями, які більш детально описані нижче.

На **Рис. 2** зображено вплив віку на експозицію. Як було зазаначено раніше, старші діти з когорти 100 мг отримували скореговану на вагу дозу деламаніду, яка була приблизно на 25% вищою, ніж така ж доза в менших дітей з когорти 50 мг. Незважаючи на відмінності в дозуванні, оцінки експозиції деламаніду та в меншій мірі DM-6705 були дещо нижчими в старшій когорті 100 мг.

**Рис. 2. Вікова експозиція та концентрація плазми.** (зліва) Медіана (міжквартильний діапазон), скореговані на вагу дози, які отримували діти в когортах 50 мг та 100 мг у дослідженні 242-12-232. (по центру й справа) Середній (90% довірчий інтервал) 24-годинна концентрація плазми проти часових профілів для деламаніду та DM-6705 по когортам дозування в дні 1 та 10 (*n* = 13).

При дослідженні впливу віку на фармакокінетику деламаніду, був виявлений суттєвий взаємозв’язок між віком й експозицією деламаніду, коли експозиція була скорегована по мг/кг дозі, яка була отримана. Кмакс (r2 = 0.515, *P* < 0.01) та ППК0–24 (r2 = 0.319, *P* = 0.04) в день 1 демонстрували суттєві зв'язки з віком. Зв'язок між віком і скорегованою по вазі дозою ППК0–24 був все ще присутній на день 10, хоча й менш виражений (r2 = 0.231, *P* = 0.10); проте, зв'язок не утримувався для Кмакс (r2 = 0.088, *P* = 0.325). Як очікувалося, ці зв'язки між віком й експозицією були відтворені в суттєвому зв'язку між віком і загальним кліренсом (Cl/F) для деламаніду (r2 = 0.327, *P* = 0.04). Слід зазначити, що ці залежні від віку відмінності не розповсюджувалися на період напіввиведення деламаніду (r 2 = 0.023, *P* = 0.62) чи період напіввиведення DM-6705 (r2 = 0.001, *P* = 0.93), чи на співвідношення метаболіт:перинна сполука для Кмакс (r2 = 0.058, *P* = 0.43; r2 = 0.022, *P* = 0.63) та ППК–24 (r2 = 0.063, *P* = 0.41; r2= 0.425, *P* = 0.02) на дні 1 та 10, відповідно (**Рис. 3a**). З огляду на відсутність будь-якого помітного зв'язку між біотрансформацією деламаніду за віком та розширеним об'ємом дистрибуції, відомим для деламаніду, існуючі дані дозволяють припустити, що вікові зміни в Cl/F обумовлені змінами біодоступності. Незрозуміло, чи це відображає онтогенні зміни, що виникають у дітей у процесі дозрівання, чи це виникає внаслідок патологічних або екологічних відмінностей між віковими когортами.

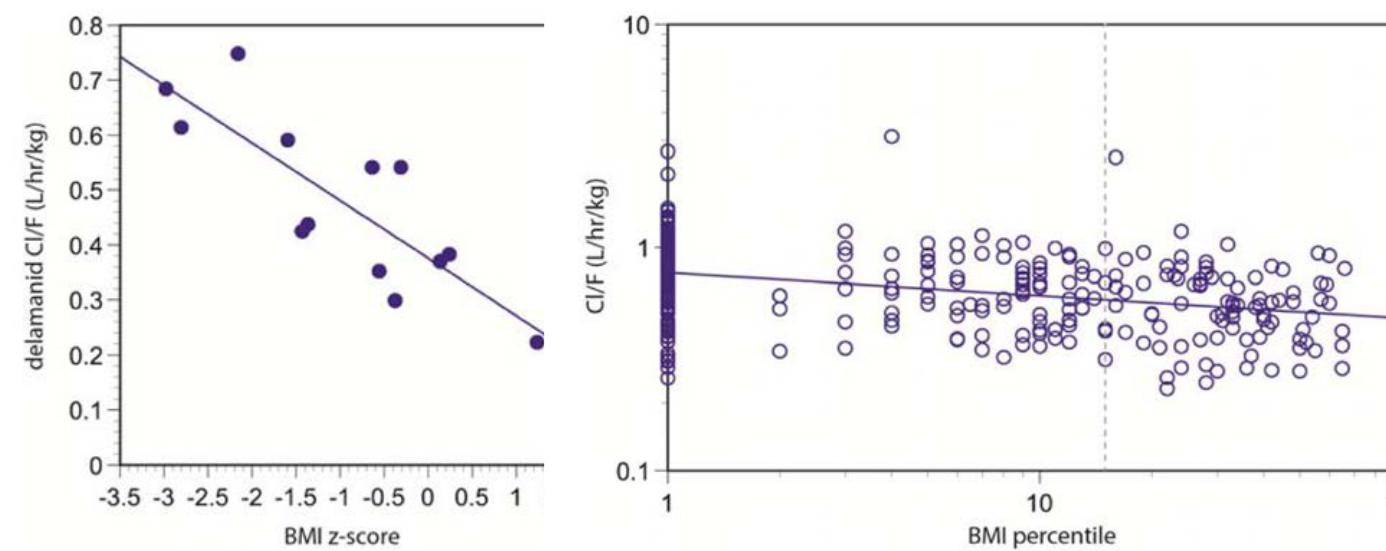
**Рис. 3a. Кореляції між віком дітей у дослідженні 242-12-232 і вибірковими ФК параметрами для деламаніду (n = 13)**



AUC, площа під кривою; Cl/F, загальний кліренс; Cmax, максимальна концентрація плазми; yr, роки

**Рис. 3b. Кореляції між загальним кліренсом (Cl/F) деламаніду й z-показником ІМТ (діти (n = 13), зліва) чи процентиль ІМТ (дорослі (n = 321), справа)**

Діти Дорослі



BMI, індекс маси тіла; Cl/F, загальний кліренс

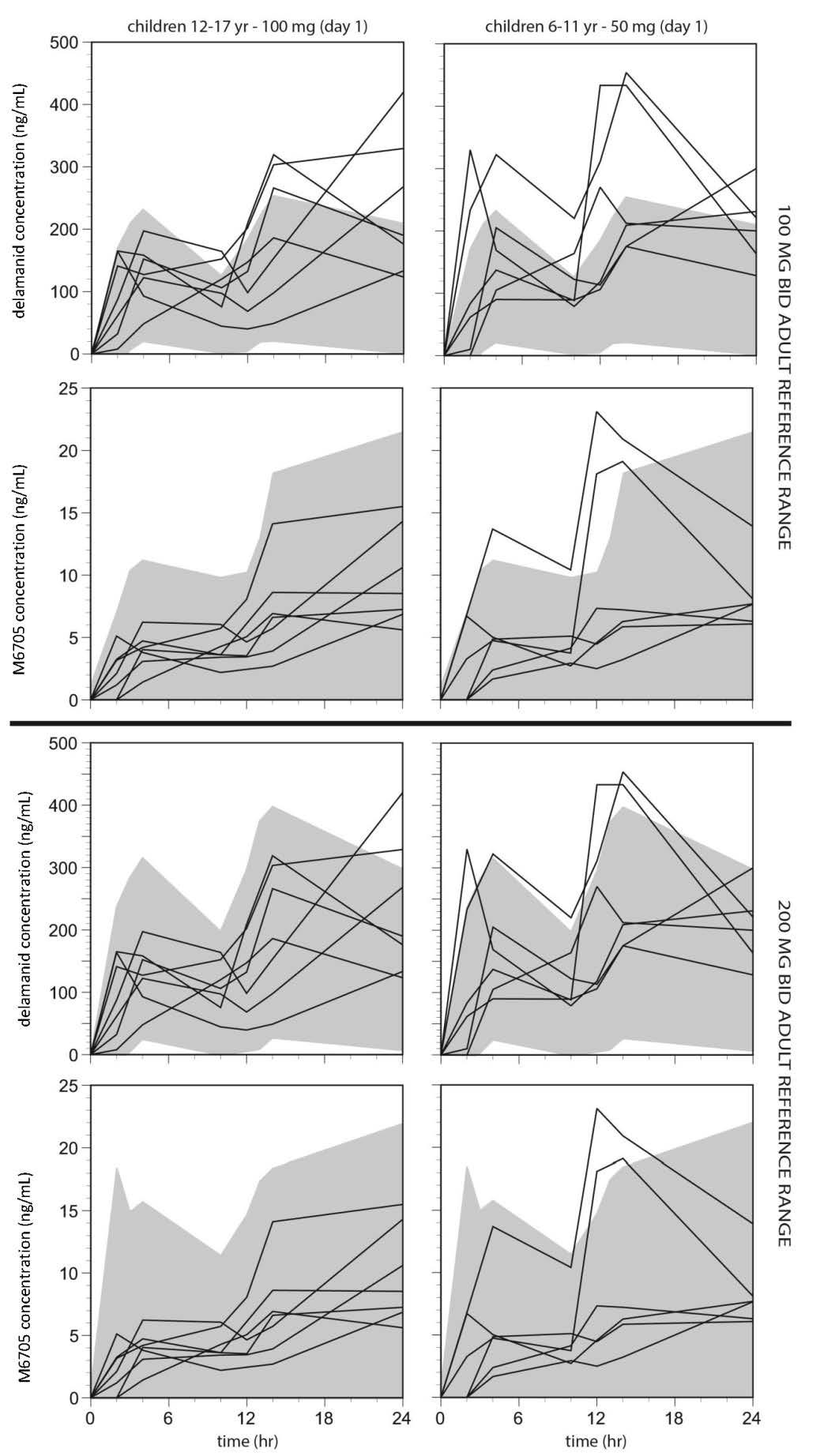
Процентиль ІМТ для дорослих було визначено за допомогою Третього національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES III) в якості референтної групи населення; таким чином, тенденція може носити інформативний характер, але індивідуальні показники процентилі можуть бути не зовсім точними. Дорослі з показником перцентилі ІМТ < 2 отримали показник 1 у довільному порядку з метою поліпшення наочності.

Досліджуючи статус харчування, z-показник ІМТ мав більший вплив на загальний кліренс (r2 = 0.683, *P* < 0.01), ніж вік, піднімаючи, таким чином, питання чи статус харчування відіграє роль у локалізації деламаніду в організмі дітей (**Рис. 3b**). У багатоваріантному аналізі вік стає несуттєвим (імовірно, через ефект від величини вибірки) і z-показник ІМТ залишається основним фактором, що впливає на мінливість загального кліренсу (Cl/F). Використовуючи процентилі ІМТ (референтна група населення Сполучених Штатів Америки) для визначення того, чи спостерігаються однакові результати у дорослих, аналіз даних вказує на значно слабкіший, але значущий зв'язок між процентилем ІМТ у дорослих та їх кліренсом деламаніду (*P* < 0.01) (**Рис. 3b**). У сукупності ці дані свідчать про те, що вік і габітус, імовірно, впливають на Cl/F деламаніду.

***Порівняння експозиції в дорослих і дітей***

На **Рис. 4** представлено дані про час концентрації сирої плазми на день 1 для дітей у віці 6-11 років та 12-17 років, накладені на діапазон (± 1,96 стандартне відхилення (SD)) профілів експозиції для дорослих на день 1 (нанесені сірим кольором) для дорослих, які отримують 100 та 200 мг двічі на день . При обох дозах (50 мг і 100 мг) у майже половини дітей у цих когортах спостерігається більша концентрація деламаніду в порівнянні з дорослими, які отримували 100 мг. Результати були подібними для концентрацій DM-6705. У всіх випадках експозиція деламаниду перебуває на високому кінці діапазону експозиції в дорослих. При дозах, оцінених у дослідженні 242-12-232, педіатричні експозиції були більш узгоджені з профілями, що спостерігаються в дорослих, які отримували схеми ≥ 200 мг двічі на день, на відміну від маркованої дози 100 мг двічі на день (**Рис. 5**).

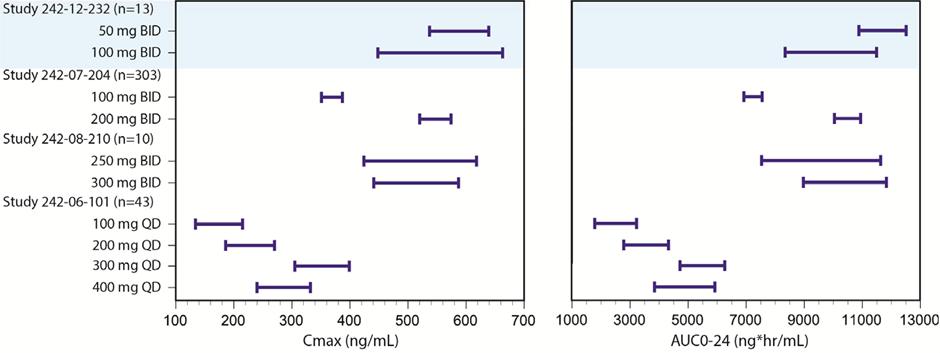
**Рис. 4. Час концентрації сирої плазми.** Дані на день 1 для дітей у дослідженні 242-12-232,накладені на діапазон (± 1.96 стандартне відхилення (SD)) профілів експозиції для дорослих на день 1 для пацієнтів у дослідженні 242-07-204.



BID, двічі на день; SD, стандартне відхилення

З огляду на той факт, що дані про безпеку є обмеженими, ще не відомо, чи може виникнути в дітей потенційна токсичність, залежно від дози, яка може бути або не бути визначена.

**Рис. 5. Експозиція деламаніду.** 90% довірчих інтервалів для експозиції деламаніду на день 1 та при стабільному стані у вибіркових дослідженнях



AUC, площа під кривою; BID, двічі на день; Cmax, максимальна концентрація плазми; QD, один раз на день

Підсумкові дані по дорослим з 242-07-204 та 242-08-210 були доступними як середні (коефіцієнт варіації%). Стандартні відхилення були розраховані з коефіцієнта варіації.

**4.2** **Свідчення безпечності деламаніду при лікуванні МР ТБ**

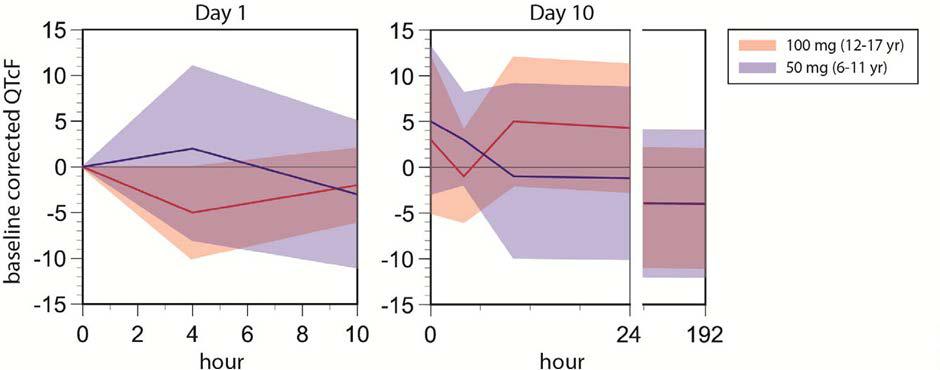
***Пролонгація інтервалу QT***

Виробник ліків надавав дані ЕКГ для аналізу в якості кінцевої точки безпеки (зосередження на пролонгації інтервалу QT). Якість даних ЕКГ була забезпечена шляхом незалежного розрахунку корегованих інтервалів QT (QTcF та QTcB)[a](#page29) від наданих виробником ЕКГ даних відповідно до: QTcB = QT/√RR та QTcF = QT/RR1/3. Оцінка QTc в кожній точці часу відображає середнє значення по трьом значенням QT, отриманим в базовому або 10-хвилинному вікні ФК вибірки. Відхилення між спонсорськими та консультативними значеннями QTc, були незначними на всіх вимірах (0,0 ± 0,2%) і, ймовірно, були результатом чисельного округлення.[b](#page29)

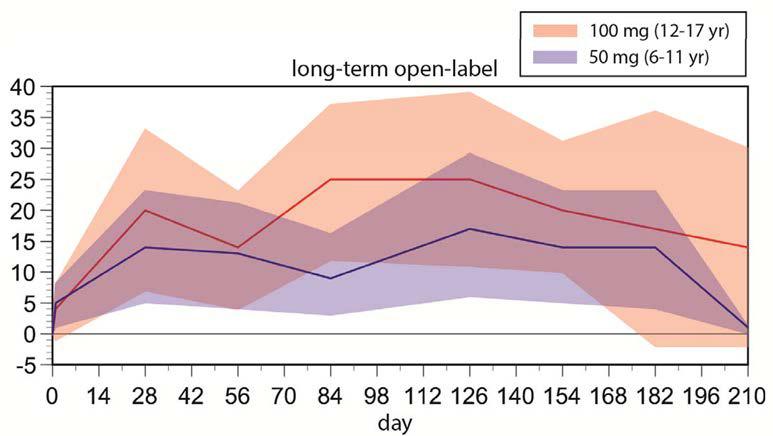
Дані ЕКГ на день 1 та день 10 для відкорегованого по базовій лінії інтервалу QTcF засвідчили відсутність значного ефекту на ранній стадії терапії. Проте за перший місяць експозиції деламаніду спостерігалося залежне від часу підвищення, а інтервал QTc залишався підвищеним до завершення експозиції. Між днями 28 та 182 довірчі інтервали для ΔQTcF проти часу у когортах 50 мг та 100 мг двічі на день відповідно не відрізнялися від нуля, що свідчить про значне подовження інтевалу QTc (**Рис. 6a** та **Рис. 6b**).

1. Виробник ліків надав дані по відкорегованому інтервалу QTc з досліджень 242– 12–232 та 242–12–233 як по інтервалу Базетта (QTcB), так і по інтервалу Фредеріка (QTcF). З метою полегшення порівняння з наявними даними по дорослим, в цьому аналізі використовувалися дані по інтервалу QTc.
2. Дані ЕКГ, надані в первинній документації по звітним інтервалам були визначені по одному з двох відведень (чи відведення-II чи відведення-V5). Хоча кінцева актуальність цього факту незрозуміла, ця невідповідність заслуговує на увагу при критичній оцінці цих даних.

**Рис. 6a. Середній довірчий інтервал (90% CI) QTcF проти часових профілів упродовж 10-денного дослідження 242-12-232**



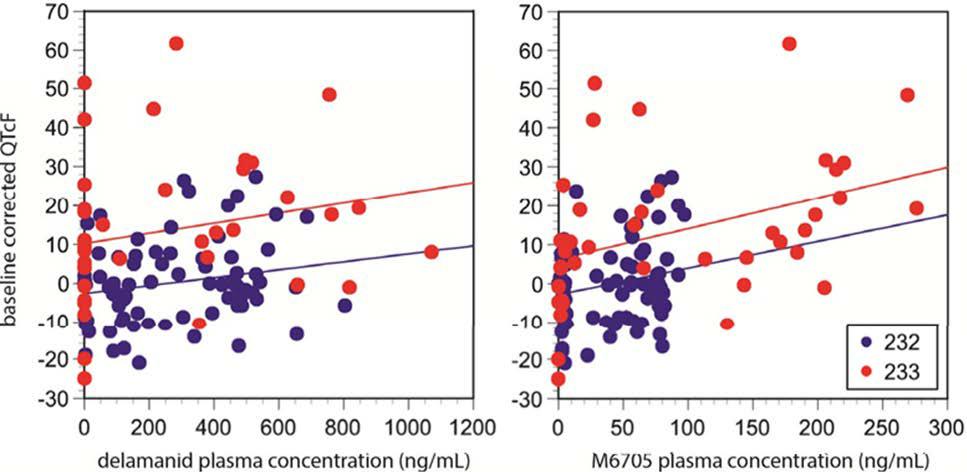
**Рис. 6b. Середній довірчий інтервал (90% CI) QTcF проти часових профілів упродовж 210-денного розширеного дослідження 242-12-233**



CI, довірчий інтервал; QTcF, скорегований інтервал Фредеріка QTc

На **Рис. 7** показано співвідношення між концентрацією деламаніду в плазмі та відкорегованим по базовій лінії інтервалом QTcF. Цей зв'язок є більш вираженим у концентрації плазми DM-6705, ніж у концентраціях деламаніду. У багатоваріантному аналізі, в якому досліджувалася концентрація електролітів у сироватці та концентрація деламанідних аналітів, лише метаболіт DM-6705 та альбумін залишалися значною мірою пов'язаними з варіацією в інтервалі QTcF від базової лінії (∆QTcF).

**Рис. 7. Кореляції між концентраціями деламаніду й DM-6705 з відкорегованим по базовій лінії інтервалом QTcF для дітей у дослідженнях 242-12-232 та 242-12-233**



QTcF, відкорегований інтервал Фредеріка QTc

При порівнянні повязаних з деламанідом змін у серцевій провідності в дітей і дорослих (**Таблиця 3**) дані свідчать про те, що частина дітей по кожній “ризикованій” пороговій межі є співмірною з дорослими; таким чином, відносний ризик є співмірним і таким, що не залежить від віку. Невідомо, чи існує вищий ризик розвитку серцевих ускладнень у дітей, ніж у дорослих з однаковою тривалістю інтервалу QT.

**Таблиця 3. Зміни в серцевій провідності, визначені шляхом проведення клінічних досліджень із застосування деламаніду в дорослих і дітей**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Параметри ЕКГ** |  | **Дані по дітям** | | **Дані по дорослим** | |  |  |
|  |  | **242-12-232** | **242-12-233** | **242-07-204** | **242-07-208** | |  |
|  |  |  | *n* (%) | *n* (%) | *n* (%) | *n* (%) | |  |
|  | QTcF > 500 мсек | | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.6) | 2 | (0.9) |  |
|  | QTcF > 480 мсек | | 0 (0) | 0 (0) |  | 4 | (1.9) |  |
|  | QTcF > 450 мсек | | 0 (0) | 1 (7.7) |  | 33 | (15.5) |  |
|  | QTcF > 440 мсек | | 1 (7.7) | 7 (53.8) |  |  |  |  |
|  | ∆QTcF ≥ 60 мсек | | 0 (0) | 1 (7.7) | 29 (9) | 8 | (3.8) |  |
|  | ∆QTcF ≥ 30 < 60 мсек | | 0 (0) | 4 (30.8) |  | 66 (31) | |  |

ECG, ЕКГ; QTcF, відкорегований інтервал Фредеріка QTc

Примітка: інтервал 440 мсек був включений у таблицю, оскільки він був визначений як поріг для граничного подовженого інтервалу QTc у дітей.

Додаткова інформація з нещодавно опублікованого видання *(17)* щодо СВ деламаніду 16 дітьми містила один випадок зі збільшенням інтервалу QTcF > 500 мсек, яке супроводжувався блювотою, нудотою та відсутністю рівноваги електролітів. Проблема з інтервалом QTcF зникла коли в дитини була відновлена рівновага електролітів. Слід зазначити, що дитина, описана в даному випадку, одночасно отримувала клофазимін.

Окрім ризиків, пов'язаних з основними аномаліями серцевої провідності, а також додаткового ризику, спричиненого прийомом супутніх препаратів, що пролонгують інтервал QT (наприклад, бедаквілін, клофазимін та моксіфлоксацин), інші міркування включають генетичні, експерементальні та патофізіологічні фактори, які можуть змінити фармакодинаміку DM-6705, метаболіт деламаніду, пов'язаний зі змінами в інтервалі QTc. Формування DM-6705 опосередковується взаємодією між деламанідом й альбуміном *(21)*. Міжвидові дані підтримують чітку роль варіацій послідовності альбуміну, що сприяють відмінності в формуванні M6075 *(21)*.

Це ставить питання про те, чи становлять показники DM-6705 серед осіб з різними розподілами ізоформи альбуміну (наприклад, новонародженими) або серед осіб з генетичними варіаціями послідовності альбуміну. Формування DM-6705 є також більшим при алкалоїдному рН. Хоча чіткі відмінності в швидкості утворення можуть спостерігатися від рН 6 до рН 8 (0,0% при рН 6,0; 4,8% при рН 7,0; 12,7% при рН 7,5; та 20,1% при рН 8,0 через 4 години при 37°С у 10% людській плазмі) *(21)*, незрозуміло, чи будуть спостерігатися будь-які помітні відмінності в межах фізіологічно відповідного рН.

***Інші побічні реакції***

Виробником ліків були визначені неврологічні токсичності, такі як парестезія, тремор та тривога *(12)*. Інші ризики, включаючи депресію, безсоння, шум у вухах та розмитість зору, були визнані важливими та зазначені виробником ліків у резюме характеристик продукту.

**4.3** **Свідчення ефективності деламаніду при лікуванні МР ТБ**

ФК дані були використані в якості сурогату для ефективності. Свідчення ефективності випливає з двох ФК досліджень, представлених вище *(18, 19)*. Дослідження ранньої бактерицидної активності (РБА), для яких дані були зібрані в різні проміжки часу від різних груп пацієнтів, показали, що максимальна РБА корелює з ППК між 3500 нг· год/мл and 5500 нг· год/мл *(20, 22)*. Коли експозиції, досягнуті в педіатричних дослідженнях, порівнюються з попередньо встановленим порогом ППК для максимальної ефективності (3500-5500 нг · год/мл) *(12)*, і якщо цей сурогат приймається для дітей з урахуванням того, що дані отримані від даних мокроти в дорослих з легеневим туберкульозом – 70% дітей досягають нижньої межі цього діапазону експозиції після першої дози. Усі діти досягли експозиції, що перевищує нижню межу цих ФК сурогатів до дня 10 (**Таблиця 4** ). Висновки для дня 1 дещо відрізняються від даних дорослих, які отримують дозу 100 мг, де більша частина учасників потрапляє нижче нижньої межі цього порогу. Висновки є більш узгодженими з дорослими, які отримують 200 мг, при цьому більшість учасників перевищили нижчий рівень *(12)*.

Додаткові дані щодо ефективності програми СВ, які були подані раніше, показали, що [під час тимчасового аналізу] 13 з 16 пацієнтів мали негативну пробу на *Mycobacterium tuberculosis*, три пацієнта, що лишилися, отримали лікування впродовж недостатнього проміжку часу аби визначити тимчасову реакцію на лікування. Кінцеві результати були доступні лише по одному пацієнту, а решта пацієнтів ще знаходяться на стадії лікування на момент написання *(17)*.

**Таблиця 4. ФК характеристики базової лінії в дітей та дорослих**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Дослідження 242-12-232** |  |  | **ППК 0–24 день 1** |  |  | **ППК–24 день 10** |  |  |
|  |  |  | (нг · год/мл) |  |  | (нг · год/мл) |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Загальне середнє значення | | 4082 | |  | 10735 | |  |  |
|  | Стандартне відхилення (SD) | | 1309 | |  | 2164 | |  |  |
|  | Довірчий інтервал 90% CI | | 3485, 4680 | |  | 9748, 11722 | |  |  |
|  | 100 мг двічі на день середнє значення | | 3709 | |  | 9911 | |  |  |
|  | Стандартне відхилення (SD) | | 1241 | |  | 2534 | |  |  |
|  | Довірчий інтервал 90% CI | | 2937, 4480 | |  | 8336, 11487 | |  |  |
|  | 50 мг двічі на день середнє значення | | 4518 | |  | 11695 | |  |  |
|  | Стандартне відхилення (SD) | | 1357 | |  | 1214 | |  |  |
|  | Довірчий інтервал 90% CI | | 3607, 5429 | |  | 10879, 12511 | |  |  |

**5. Клінічні та наукові фактори, що відносяться до рекомендацій**

Система GRADE використовувалася для оцінки рівня якості свідчень (як високий, помірний, низький чи дуже низький) та визначення ступеня рекомендації (як наполегливий чи умовний) *(23)*. ГРР оцінювала якість свідчень, щоб визначити чи, на основі доступних даних, варто додавати деламанід до рекомендованої ВООЗ фонової схеми лікування МР ТБ для дітей віком 6–11 років і підлітків віком 12–17 років. Для кожного результату, якість сукупності доказів була оцінена на основі проекту досліджень, обмеження дослідження та ризику систематичної помилки оцінювання, точності, послідовності та безпосередньості висновків, а також повноти доказів (наприклад, помилка при публікації).

Що стосується аналізу цих даних, члени групи погодилися з процедурами забезпечення якості, що виконуються консультантом для перевірки ФК параметрів, встановлених виробником ліків. Вони також погодилися зі статистичними методами, які використовуються для визначення співвідношень між цими параметрами та відповідними факторами.

Загалом, за умови, що дані ефективності по дорослим вважаються релевантними, а експозиція препаратів, пов'язаних із сприятливими наслідками для дорослих є відомою, дані ФК/ФД від дорослих у поєднанні з даними ФK у дітей можуть бути використані для визначення дози препаратів для дітей, які досягають дорослих ФК цілей. Безпеку та ефективність можна екстраполювати з дорослих на дітей. Проте ГРР визнала обмеженість поточних даних, зокрема, використання [часткової] екстраполяції показників ФК/ФД ефективності та безпеки в дорослих для повідомлення про розробку рекомендацій для дітей. Група визнала, що з точки зору розробки препаратів, збір педіатричних даних є значною проблемою. Члени також визнали, що ретельні ФК/ФД дані можуть, до певної міри, свідчити про зв'язок між концентраціями та ефективністю й безпекою. Однак, щодо оцінки ефективності та безпеки деламаніду для дітей, група виявила низьку впевненість у цих даних. Ураховуючи, що поточні дані в основному стосуються проблем, пов’язаних з пролонгацією інтервалу QT, але не надають інформацію про інші недосліджені токсичності, група не висловила довіри щодо екстраполяції даних дорослих, особливо для оцінки маркерів безпеки. Під час обговорення кінцевих результатів ефективності група зазначила, що, хоча мікробіологія організму та гістологія ураження у дорослих та дітей не відрізняються, фактичні ураження, що спостерігаються в дітей, більш схильні до виникнення позалегеневого типу туберкульозу. Таким чином, проникнення препарату в дітей може відрізнятися від дорослих і може бути більш проблематичним. Члени дійшли висновку щодо відсутності свідчень, і це не було пов'язано з концентрацією препарату, яка повинна була досягатися відповідно до наданих ФК/ФД даних. З точки зору питань безпеки, ГРР також погодилася з тим, що несподівані токсичності частіше трапляються в дітей молодшого віку. ФК дані, а також зв'язок між ФК та ефективністю, демонструють широкий діапазон концентрацій. Ґрунтуючись на цих даних, при високих концентраціях, що отримували діти (перевищення дозування, призначеного для дорослих), ГРР погодилася, що концентрацію можна зменшити, скоригувавши дозу, і повідомила про необхідність проведення подальших досліджень для визначення оптимальної дози для дітей; проте, група також зазначила, що різні умови харчування можуть впливати на концентрацію препарату.

ГРР обговорила кожен результат на основі профілю свідчень GRADE, який був визначений у 2014 році для даних по дорослим, і внесла зміни в профіль, щоб прийняти конкретні рішення по дітям.

ГРР також обговорила питання оцінки ефекту в залежності від доказів, представлених під час зустрічі. За відсутності будь-якої додаткової інформації, ГРР погодилася не вносити зміни до наступних результатів: *перетворення кульури мокротиння через 2 місяці*; *час перетворення культури мокротиння протягом більше 2 місяців*; *стійке перетворення культури мокротиння через 24 місяці*; *виліковування через 24 місяці*; *смертність через 24 місяці*; та *набута стійкість до деламаніду* (див. *Резюме профіля свідчень GRADE* (**Таблиця 5**) та докази до системи прийняття рішень *GRADE* (**Таблиця 6**)).

Що стосується питання появи схожих побічних реакцій у дітей і дорослих, група дійшла висновку щодо необхідності відкоригувати рівень прийому ліків для дітей. Було підкреслено, що дані, взяті в дорослих, не можуть екстрапольоватися для прогнозування токсичного впливу ліків на дітей і дітей віком до 6 років (infants) з кількох причин (наприклад, різного метаболізму ліків у дітей). Група вирішила, що рівень довіри до свідчень про безпеку для дітей у зв'язку з виникненням серйозних побічних реакцій мав би оцінюватися від "низького" до "дуже низького" через стурбованість щодо опосередкованості.

Пролонгація інтервалу QT була в фокусі спостереження за безпекою. Якщо порівнювати дані по дітям та дорослим (з прийомом деламаніду, пов'язаним зі збільшенням пролонгації інтервалу QT у 2,6 рази), експерти вирішили зменшити ступінь достовірності оцінки через опосередкованість. Група також зазначила, що екстраполяція була обмежена через невеликий обсяг вибірки та малу кількість спостережень, і висловила занепокоєння тим, що досліджувалася лише пролонгація інтервалу QT, при цьому інші потенційно токсичні явища залишалися невизначеними.

У цілому члени групи вважають, що жодне з рішень по оцінці відповідності та впевненості щодо впливу, проведені в 2014 році, не відрізнятимуться, за винятком додаткової невизначеності щодо оцінки пролонгації інтервалу QT (**Таблиця 5**).

Відтак, ГРР оцінила рівень якості свідчень щодо ефективності та безпеки застосування деламаніду дітьми віком 6–11 років і підлітками віком 12–17 років як “дуже низький”.

З точки зору цінностей та вподобань, ГРР уважає, що початкові тимчасові рекомендації для дорослих досі підходять для дітей і підлітків. Однак група зазначила, що вимоги до ЕКГ перед лікуванням і під час лікування можуть зменшити *оперативну доцільність*, оскільки апарати ЕКГ не наявні в усіх умовах і тому, що інтерпретація результатів ЕКГ може вимагати звернення до фахівців або розширення доступу до ЕКГ (маються на увазі додаткові ресурси). Дворазове щоденне дозування також може вплинути на доцільність та потребує додаткових ресурсів для забезпечення введення ліків під наглядом. Однак, оральне (у порівнянні з ін'єкційним препаратом) застосування може збільшити доцільність. У цілому група оцінила застосування деламаніду на додаток до більш тривалої схеми лікування МР ТБ як доцільне в більшості випадків.

1. **Політика тимчасових рекомендацій ВООЗ щодо застосування деламаніду дітьми й підлітками**

Дані про ефективність та безпечність застосування деламаніду дітьми віком від 6 років і старше є дуже обмеженими, відповідно до оцінювання за допомогою GRADE. Однак, виходячи з нових ФК/ФД даних та даних по безпеці, загальні очікувані переваги включення деламаніду в рекомендовану ВООЗ більш тривалу схему лікування МР ТБ (див. нижче), як видається, переважає потенційну шкоду в цій групі населення. З урахуванням глобальної кризи щодо МР ТБ, обмежені терапевтичні варіанти, наявні для лікування цього небезпечного для життя стану, незадовільних результатів лікування, досягнутих за допомогою схем, які складаються виключно зі старих ліків, і необхідності сприяти безпечному та раціональному застосуванню протитуберкульозних лікарських препаратів, ВООЗ переглядає проміжні рекомендації, видані в жовтні 2014 року, щодо застосування деламаніду при лікуванні МР ТБ у дорослих, для застосування їх у цій групі населення:

**Деламанід може додаватися до рекомендованої ВООЗ більш тривалої схеми лікування дітей і підлітків (віком 6–17 years) з МР ТБ чи Риф ТБ, яким не підходить коротша схема лікування МР ТБ**[**a**](#page34) **, за особливих умов *(умовна рекомендація; дуже низька впененість в оцінці результатів): (24)***

1. Найчастіші запитання щодо впровадження нової рекомендації ВООЗ щодо використання скороченої схеми лікування МР ТБ за програмних умов. Можна знайти за посиланням: http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter\_MDR\_regimen.pdf. Женева, ВООЗ. 2016.

**Умова 1. Правильне включення пацієнта**

Група населення, для якої застосовуються ці рекомендації, включає дітей і підлітків з Риф ТБ чи МР ТБ віком 6–17 років, для яких не підходить рекомендована ВООЗ скорочена схема лікування МР ТБ *(4)*. Ця група населення включає тих пацієнтів, які раніше отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, або які мають ізоляти з додатковою стійкістю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду (включаючи РР ТБ), або яким протипоказані компоненти скороченої схеми лікування МР ТБ. Скорочена схема лікування МР ТБ також не рекомендується при вагітності та позалегеневому туберкульозі. Таким чином, деламанід вказується лише як компонент довгих схем, до яких був застосований індивідуальний підхід для збільшення шансів на успіх у пацієнтів.

Рекомендована доза деламаніду *для дітей (віком 6–11 років) складає 50 мг двічі на день протягом 6 місяців*, а *для підлітків (віком 12–17 років) – 100 мг двічі на день протягом 6 місяців*. Оскільки було визначено, що біодоступність була вищою після стандартної їжі, то деламанід слід переважно приймати після їди. З огляду на те, що схеми лікування туберкульозу, як правило, передбачають один прийом препарату на день, будь-яке спостереження за лікуванням необхідно адаптувати для забезпечення нагляду за застосуванням деліманіду пацієнтами, які приймають цей препарат.

Оскільки показано, що деламанід викликає пролонгацію інтервалу QT, дітям з інтервалом QTcF> 500 мсек не слід приймати цей препарат.

До дітей та підлітків з МР ТБ/РифТБ, для яких деламанід може мати особливу роль, відносяться такі, що мають:

* вищий ризик отримання поганого результату (наприклад, непереносимість препарату або протипоказання, розширені або важкі форми хвороб);
* додаткову стійкість до фторхінолонів чи ін’єкційних препаратів; чи
* РРТБ (див. **Умова 2.d** нижче для додаткових заходів, які застосовуються коли препарат приймає пацієнт з РРТБ).

Незважаючи на те, що пацієнти з винятково позалегеневими захворюваннями не були включені в дослідження деламаніду, немає абсолютних протипоказань щодо його застосування такими пацієнтами, і включення в лікування може розглядатися в тих випадках, де будь-яка потенційна шкода, яку може викликати деламанід, компенсується очікуваними перевагами. Проте ефективність деламаніду при лікуванні туберкульозу центральної нервової системи поки ще не встановлена. Зауважимо, що немає даних про безпеку деламаніду під час вагітності; отже, цей препарат на даний час не вказаний для лікування вагітних жінок.

**Умова 2. Дотримання принципів, розроблених ВООЗ щодо більш тривалої схеми лікування МР ТБ**

Деламанід вказується як додатковий засіб для більш тривалої схеми лікування МР ТБ, розробленої із застосуванням мінімуму основних протитуберкульозних препаратів другого ряду, відповідно до оновлених рекомендацій ВООЗ *(4)*. Основними правилами, що регулюють включення деламаніду в схему лікування МР ТБ, є:

1. Рекомендована ВООЗ триваліша схема лікування МР ТБ складається, принаймні, з піразинаміду та чотирьох основних препаратів другого ряду, які вважаються ефективними *(4)* (на основі ТМЧ та/або попереднього застосування та/або даних щодо спостереження за резистентністю до ліків): якщо мінімальна кількість п'яти протитуберкульозних препаратів не може бути скомпонована як призначено, деламанід *може бути доданий, щоб довести загальну кількість препаратів мінімум до п'яти*. Схема може бути додатково посилена за рахунок застосування високих доз ізоніазиду або етамбутолу (або обох препаратів).
2. Рекомендовані ВООЗ триваліші схеми лікування МР ТБ зазвичай тривають 20 місяців і більше *(25)*. Однак, деламанід має застосовуватися максимум упродовж 6 місяців, бажано на початковій (інтенсивній) фазі.
3. *З огляду на відсутність доказів його ефективності й безпеки як частини чи додатку до коротшої схеми лікування МР ТБ, не можна рекомендувати деламанід як частину чи додаток до рекомендованої ВООЗ 9-12-місячної схеми лікування МР ТБ****.***
4. Пацієнти з МР ТБ з пітвердженою резистентністю чи несприйнятністю до фторхінолонів чи ін’єкційних засобів другого ряду є особливою проблемою. У таких випадках деламанід може відігравати ключову роль у підсиленні схеми, доводячи кількість імовірно ефективних препаратів мінімум до п’яти й зменшуючи ризик набуття додаткової резистентності й руху в напрямку до РРТБ.
5. Хоча досвід застосування деаманіду при керуванні РРТБ є обмеженим, корисним він може бути з огляду на обмеження в плануванні ефективності схеми. У таких пацієнтів деламанід може знизити необхідність включення інших препаратів, які належать до групи D3,[a](#page36) які або мають незрозумілу роль в схемах лікування МР ТБ, або вищий потенціал у співвідношенні шкода-користь. Проте, особлива обережність потрібна коли деламанід застосовується з фторхінолоном або іншими лікарськими засобами, що мають потенціал для синергічних взаємодій між лікарськими засобами, особливо що стосується пролонгації інтервалу QT.[b](#page36)
6. *На даний час відсутні дані про одночасне застосування бедавікліну та деламаніду одним пацієнтом. Доки такі дані не будуть отримані, рекомендації щодо спільного застосування цих двох лікарських засобів неможливі в рамках тимчасових рекомендацій. Крім того, бедаквілін рекомендується лише для дорослих.*
7. Поки не існує стандартизованого методу тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) для деламаніду, а також комерційно доступного тесту. ТМЧ для препаратів другого ряду, крім фторхінолонів та ін'єкційних препаратів (канамицин, амікацин і капреоміцин), не є точним або відтворюваним. Крім того, пацієнти з МР ТБ можуть погано реагувати на лікування з інших причин, аніж резистентність до ліків. Таким чином, зміна ліків може бути заснована на збереженні позитивної культури мокротиння або на поверненні до позитивної після початкової конверсії культури, а не ТМЧ.
8. Відповідно до загальних принципів терапії туберкульозу, деламанід не слід вводити в схему, в якій інші складові є або вважаються неефективними, або не здатні продемонструвати свою ефективність. Це означає, що деламанід не слід додавати до недієвої схеми. Враховуючи ризик виникнення резистентності до деламаніду, слід вживати всіх можливих заходів для захисту ефективності препарату шляхом раціонального використання.
9. *Хоча дослідження ведуться, досі немає даних про застосування деламаніду дітьми у віці до 6 років, тому не можна робити рекомендацій щодо застосування деламаніду в цій віковій групі.*
10. Класифікація препаратів: Група A = евофлоксацин, моксифлоксацин, гатіфлоксацин; Група В = амікацин, капреоміцин, канаміцин (стрептоміцин); Група C = етіонамід (або протіонамід), циклосерин (або терзидидон), лінезолід, клофазимін; Група D2 = піразинамід, етамбутол, високодозований ізоніазид; Група D2 = бедаквілін, деламанід; Група D3 = парааміносаліцилова кислота, іміпенем-циластатин, меропенем, амоксицилін-клавуланат (тіоацетазон)
11. Значення QTcF > 440 мсек вважається пролонгованим. Значення > 480 мсек (або збільшення > 60 мсек від базової лінії) слід ініціювати тестуваня електролітів і частіше проводити контроль ЕКГ. Інтервал QTcF > 500 мсек вважається небезпечним і вказівкою зупиняти QT-пролонговані засоби.

**Умова 3. Лікування під пильним контролем**

Дотримання найкращих практик при призначенні лікування є обов'язковим принципом для забезпечення оптимальної ефективності ліків та безпеки пацієнтів. Рекомендується вживати наступні заходи:

1. Протоколи надійного лікування та управління, в тому числі чіткі критерії відбору пацієнтів, місцеві відповідні процедури отримання інформованої згоди (див. **Умова 5** нижче), та визначення ролей і обов'язків усіх залучених фахівців. Заходи, спрямовані на захист пацієнтів від шкоди, якої можна уникнути, найкраще вирішуються шляхом дотримання принципів активного моніторингу та управління безпекою боротьби з туберкульозом *(26)*.
2. Національні рекомендації щодо здійснення лікування МР ТБ/РифТБ повинні забезпечити перспективне засвоєння ключових показників як ефективності, так і безпеки схем, що містять деламанід, і гарантувати дотримання найкращик практик, аналогічних тим, які застосовуються при проведенні спостережних досліджень *(13)*.
3. Керівні принципи лікування переважно подаються та затверджуються відповідним національним органом з питань етики в країні, перш ніж приймати пацієнта на лікування.
4. Переважно, нагляд за програмами лікування забезпечується незалежною групою експертів з клінічного управління та охорони здоров'я (наприклад, національної консультативної групи з МР ТБ).
5. Потенціал для появи стійкості до деламаніду під час курсу терапії вимагає застосування всіх заходів перед початком лікування.

**Умова 4. Активний контроль і керування безпекою ліків від ТБ**

Поряд із заходами в **Умові 3** вище, для того, щоб стежити за дотриманням й ефективністю режиму лікування, необхідна особлива пильність за побічними реакціями, включаючи потенційні ще не описані реакції на деламанід.

1. З огляду на те, що результати випробувань Фази III ще не отримані, особливо важливо, щоб застосування деламаніду супроводжувалося посиленням моніторингу побічних реакцій. З цією метою спонтанна звітність є недостатньою. Натомість активний контроль та керування безпекою ліків від туберкульозу необхідні для раннього виявлення побічних реакцій.
2. Про будь-які побічні реакції, пов'язані з деламанідом, слід повідомляти в національний центр з питань фармакологічного нагляду. Як і у випадку з будь-яким іншим препаратом при лікуванні МР TБ, слід заохочувати пацієнтів повідомляти медичних працівників про будь-які побічні реакції, які виникають під час прийому ліків. Поява побічних рекцій повинна супроводжуватися швидкою реакцією для управління такими побічними реакціями в пацієнтів.
3. Деламанід може взаємодіяти з іншими лікарськими препаратами, що вводяться одночасно, з синергетичною чи антагоністичною взаємодією, що призводить до адитивного чи зниженого ефекту. Інші препарати другого ряду, які, ймовірно, будуть введені з деламанідом, зокрема фторхінолони або клофазимін, можуть збільшити ризик кардіотоксичності. Незважаючи на наявність даних про пролонгацію інтервал QT, коли деламанід вводять одночасно з левофлоксацином, немає даних щодо одночасного застосування з моксифлоксацином або клофазиміном (або з обома даними препаратами). Крім того, деякі антиретровірусні препарати можуть викликати незначне подовження інтервалу QT, особливо схеми, що містять ритонавір. Тому необхідно стежити за пацієнтами на предмет серцевої аритмії або пролонгації інтервалу QT (використовуючи ЕКГ), а також дисбалансу електролітів (особливо калію в сироватці крові), що може спричинити кардіотоксичність.[a](#page38)
4. Дослідження взаємодії деламаніду з такими препаратами як тенофовір, ефавіренз і лопінавір/ритонавір, проведеного серед здорових осіб, які не мали ВІЛ чи туберкульоз, показали, що при застосуванні деламаніду з будь-яким з цих антиретровірусних препаратів корекція дози не потрібна. Проте досі немає опублікованих даних про застосування деламаніду ВІЛ-інфікованими дітьми з МР ТБ на АРТ. При прийомі деламаніду людьми, які живуть з ВІЛ, як частини їхнього лікування МР ТБ, їхні схеми АРТ мають розроблятися в тісній співпраці зі спеціалістами по ВІЛ й АРТ.
5. Нарешті, рекомендується бути обережними пацієнтам із проблемами зі здоров'ям, які передували прийому деламаніду, оскільки вони можуть загострюватися або погіршуватися деламанідом. У даний час немає даних про ефективність та безпеку деламаніду в пацієнтів з коморбідним станом, таким як діабет, дисфункція печінки або нирок, злоякісні утворення та вживання алкоголю й речовин. Перед початком лікування доцільно проводити обстеження такого стану. Реакції гіперчутливості на деламанід поки не описані, проте варто бути пильними.

**Умова 5. Забезпечення процесу інформованого прийняття рішення**

Медичні працівники повинні належним чином дотримуватися процесу отримання інформованої згоди, забезпечуючи батьків чи законних опікунів знаннями щодо нового характеру деламаніду, розумінням чому запропоновано включити препарат у схему лікування, зважаючи на можливі переваги та недоліки, включаючи невизначеність щодо результатів. Цей процес інформованої згоди застосовується до всіх випадків застосовання деламаніду, в тому числі за програмами СВ, і вимагає дотримання передбачених правил і умов лікування МР ТБ.

Отримання дозволу від батьків або законних опікунів, а також від дитини чи підлітка на застосування деламаніду має відбуватися на розсуд національних програм боротьби з туберкульозом. Органи державної влади повинні забезпечувати належний захист неповнолітніх, включаючи дозвіл від батьків і дієздатних дітей, забезпечення прямої вигоди для дитини та мінімізації будь-яких ризиків.

а Надзвичайно важливо робити ЕКГ для регулярного контролю за інтервалом QT під час застосування деламаніду. Перевірку інтервалу QT варто виконувати за допомогою апаратів ЕКГ, які надають дані про інтервал QTc. Значення > 440 мсек вважається пролонгованим. Значення > 480 мсек (або збільшення > 60 мсек від базової лінії) вимагає тестування електролітів та частішого контролю за ЕКГ. Інтервал QTc > 500 мсек вважається небезпечним і вимагає припинення прийому препарату(-ів), що пролонгує QT.

1. **Міркування щодо впровадження**
   * Ключові зацікавлені сторони, особливо кінцеві користувачі й директивні органи повинні мати на увазі, що педіатричні дослідження розробляються таким чином, щоб бути оптимізованими для виявлення максимальної дії препарату в певній вибірці пацієнтів, а також для підвищення абсорбації препарату. Дані, отримані від дорослих, надали інформацію про більш виражений вплив їжі з високим вмістом жиру, ніж ефект від стандартної низької за вмістом жиру їжі на біодоступність деламаніду. Таким чином, споживання жирної їжі може змінити біодоступність деламаніду. Для закладів охорони здоров'я щодо застосування лікарських засобів та надання послуг це означає вимоги щодо оцінки харчування всіх дітей, особливо тих, які знаходяться в зоні ризику, а також забезпечення стійкої підтримки харчування дітей з малою вагою тіла та обмеженим доступом до їжі.
   * Що стосується особливих груп населення, таких як люди, які живуть з ВІЛ, у таких випадках варто проявляти обережність. Незважаючи на те, що взаємодія між АРТ та деламанідом досліджувалася на здорових добровольцях, дослідження вказують на те, що інгібітор CYP3A4 лопінавір/ритонавір збільшує загальний обсяг дії деламаніду в організмі в середньому на 22% (геометричне середнє співвідношення: 1,22 [90% довірчий інтервал: 1,06 -1,40]) *(27)*. У дослідженнях, які зараз вивчаються, ВІЛ-інфіковані діти були виключені. Таким чином, особлива увага має приділятися цій підгрупі. Потенційна взаємодія між лікарськими засобами та специфічними антиретровірусними препаратами в дітей є предметом для майбутніх досліджень.
   * Ризик появи стійкості до деламаніду має бути ключовим міркуванням під час застосування препарату й має проводитися, за умови доступності відповідного ТМЧ.
2. **Оновлення та подальші дослідження**

Рекомендації щодо застосування деламаніду людьми віком 6–17 років з МР ТБ/РифТБ дійсні протягом щонайбільше 2 років, якщо раніше не з’являться додаткові дані, які прискорять їхній перегляд.

Незважаючи на очікування результатів триваючого дослідження Фази III, яке дозволить з’ясувати питання застосування деламаніду дорослими з МР ТБ, все ще будуть потрібні подальші дослідження щодо застосування деламаніду дітьми та підлітками, включаючи:

* Дослідження ФК, безпеки й ефективності препарату в особливих підгрупах населення, таких як діти віком до 6 років, педіатричні випадки з коінфекцією ВІЛ (особливо з АРТ) для підтвердження взаємодії між лікарськими препаратами; одноразове щоденне дозування; корекція дозування, застосування оптимальних розрахунків щодо дозування в клінічних дослідженнях (наприклад, моделі дози-реакції);
* Заміна ін’єкційних препаратів другого ряду на деламанід у схемі лікування МР ТБ;
* Використання технологій приготування лікарських препаратів з урахуванням дитячих потреб (наприклад, форми дозування, адаптованні до вікових особливостей, та маскування смаку); і
* Також рекумендується проведення подальших досліджень щодо потенційної кардіотоксичності препарату та його впливу на пролонгацію інтервалу QT, а також клінічне значення цього.

*Ці тимчасові рекомендації ВООЗ дійсні протягом щонайбільше 2 років, якщо раніше не з'являться додаткові ФК/ФД дані та дані щодо безпеки, а саме дані, що стосуються дітей віком до 6 років, які прискорять перегляд цих рекомендацій.*

**Таблиця 5. Оцінка якості, резюме профіля доказів GRADE**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Автор(и)**: | | |  |  | ВООЗ ГРР по деламаніду для МР ТБ | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  | **Дата**: | | | | | 29 червня 2016 року | | | | |  |  |  |  |  |
|  |  | **Питання**: | | |  |  | Чи покращує ефективність лікування дітей з МР ТБ віком 6 років і старше додавання деламаніду до рекомендованої ВООЗ терапії препаратами другого ряду без підвищення небезпеки? | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | |  |  |
|  |  |  |  |  | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | **Умови**: | | |  |  | Сліпе, плацебо-контрольоване дослідження (204) протягом 2 місяців, після якого було проведено відкрите спостережне дослідження (208) упродовж 6 місяців з перепризначенням пацієнтів | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |
|  |  | **Бібліографія**: | | | |  | Екстрапольовані з дорослих на дітей дані (дослідження 242‐07‐204; дослідження 242‐07‐208; спостережне дослідження 242-10-116). Конфіденційні необроблені дані, які надала компанія Otsuka по дослідженням 242‐12‐232 та 242‐12‐233. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |
|  |  |  |  | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **Оцінка якості** | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **Підсумки** | | | | | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **Пацієнти (*кількість*)** | | | |  |  |  |  |  | **Ефект** |  |  | **Рівень якості** |  |  | **Рівень важливості** |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | **№** |  |  | **Проект дос-ня** | | |  |  | **Ризик помилки** | |  |  | **Рівень непослідовності** |  |  | **Рівень опосередкованості** |  |  | **Рівень неточності** |  |  | **Деламанід плюс ОФР** |  |  | **Лише ОФР** |  |  | **Відносний довірчий інтервал** |  |  | **Абсолютний довірчий інтервал (95% CI)** |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | **Дос-ня** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **(95% CI)** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для одуження (оцінено на щільному культурному середовищі – Модифікована популяція пацієнтів, які почали лікування (MITT-популяція)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Рандомізовані | Серйозний | Несерйозний | Серйозний | Серйозний | 64/119 | 38/113 | **RR 1.60** | **Більше 202 на 1,000** |  |  |  | Критичний |  |
| дослідження | (53.8%) | (33.6%) | (1.18 до 2.18) | (на 61 до 397 більше) |  | Дуже низький |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для одуження (оцінено на рідкому культураному середовищі – MITT-популяція)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Рандомізовані | Серйозний | Несерйозний | Серйозний | Серйозний | 64/141 | 37/125 | **RR 1.53** | **Більше 157 на 1,000** |  |  |  | Критичний |  |
| дослідження | (45.4%) | (29.6%) | (1.10 до 2.12) | (на 30 до 332 більше) |  | Дуже низький |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Час конверсії культури через 2 місяці як сурогат для одуження (оцінено на рідкому культуральному середовищі – MITT-популяція)** | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | Рандомізовані | Серйозний | Несерйозний | Серйозний | Серйозний | 49/119 | 27/113 | **HR 0.58** | **Менше 92 на 1,000** |  |  |  | Критичний |  |
| дослідження | (41.2%) | (23.9%) | (0.39 до 0.89) | (на 23 до 138 |  | Дуже низький |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  | менше) |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Стійка конверсія культури мокротиння через 24 місяці (після лікування впродовж повних 8 місяців) (оцінено на щільному культуральному середовищі)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Спостережні | Серйозний | Несерйозний | Серйозний | Серйозний | 89/95 | 37/48 | **RR 1.22** | **Більше 170 на 1,000** |  |  |  | Критичний |  |
| дослідження | (93.7%) | (77.1%) | (1.09 до 1.27) | (на 69 до 208 більше) |  | Дуже низький |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Виліковування через 24 місяці (оцінено на: щільному культурному середовищі, клінічно)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Спостережні | Серйозний | Несерйозний | Серйозний | Серйозний | 77/126 | 33/73 | **RR 1.35** | **Більше 158 на 1,000** |  |  |  | Критичний |  |
| дослідження | (61.1%) | (45.2%) | (1.03 до 1.63) | (на 14 до 285 більше) |  | Дуже низький |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Таблиця 5. Оцінка якості, резюме профіля доказів GRADE (*продовження*)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  | **Оцінка якості** | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **Підсумки** | | | | |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **Пацієнти (*кількість*)** | | | |  |  |  |  |  | **Ефект** |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **Рівень якості** |  |  | **Рівень важливості** |  |  |
|  | **№** |  |  | **Проект дос-ня** |  |  | **Ризик помилки** |  |  | **Рівень непослідовності** |  |  | **Рівень опосередкованості** | | |  |  | **Рівень неточності** | | |  |  | **Деламанід плюс ОФР** |  |  | **Лише ОФР** |  |  | **Відносний довірчий інтервал** |  |  | **Абсолютний довірчий інтервал (95% CI)** |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **Дос-ня** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **(95% CI)** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **Смертність через 24 місяці** | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | |  |  | Спостережні | |  | Серйозний | |  | Несерйозний | |  |  | Серйозний | | |  |  | Серйозний | | |  | 1/126 |  | 6/73 | |  |  | **RR 0.10** | |  | **Менше 74 на 1,000** | |  |  |  |  | Критичний | |  |
|  |  | дослідження | |  |  |  |  |  |  |  | (0.8%) |  | (8.2%) | |  |  | (0.01 до 0.77) | |  | (на 19 до 81 менше) | |  | Дуже низький |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **Серйозні побічні ефекти (оцінено на: клінічних і лабораторних замірах понад 2 місяців у популяції щодо безпеки T204)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | |  |  | Рандомізовані | |  | Несерйозний | |  | Несерйозний | |  | Дуже серйозний | | | |  |  | Серйозний | | |  | 16/161 |  | 14/160 | |  |  | **RR 1.23** | |  | **Більше 20 на 1,000** | |  |  |  |  | Критичний | |  |
|  |  | дослідження | |  |  | |  |  |  |  |  | (9.9%) |  | (8.8%) | |  |  | (0.61 до 2.33) | |  | (на 34 до 116 | |  | Дуже низький |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | більше) | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **ЕКГ пролнгація інтервалу QT (оцінено на: ЕКГ понад 2 місяців у популяції щодо безпеки T204)\*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | |  |  | Рандомізовані | |  | Несерйозний | |  | Несерйозний | |  |  | Серйозний | | |  |  | Серйозний | | |  | 16/161 |  | 6/160 | |  |  | **RR 2.65** | |  | **Більше 62 на 1,000** | |  |  |  |  | Критичний | |  |
|  |  | дослідження | |  |  | |  |  |  |  |  |  | (9.9%) |  | (3.8%) | |  |  | (1.08 до 5.99) | |  | (на 3 до 187 більше) | |  | Дуже низький \* |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **ЕКГ пролнгація інтервалу QT більше, ніж на 60 мсек (оцінено на: ЕКГ понад 2 місяців у популяції щодо безпеки T204)\*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | |  |  | Рандомізовані | |  | Несерйозний | |  | Несерйозний | |  |  | Серйозний | | |  |  | Серйозний | | |  | 12/161 |  | 0/160 | |  |  | **OR 12.81** | |  | **Менше 0 на 1,000** | |  |  |  |  | Критичний | |  |
|  |  | дослідження | |  |  | |  |  |  |  |  |  | (7.5%) |  | (0.0%) | |  |  | (1.65 до | |  | (на 0 до 0 менше) | |  | Дуже низький \* |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 99.70) | |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | **Набута резистентність до деламаніду (відстежувальний діапазон 24 тижня) (оцінено на: культурній системі MGIT (базова лінія дослідження 208) і щільне середовище (дослідження 208))** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |
| 1 | |  |  | Спостережні | |  | Серйозний | |  | Несерйозний | |  |  | Серйозний | | |  |  | Серйозний | | |  |  |  |  |  |  |  | Не можна оцінити | |  | Не можна оцінити | |  |  |  |  | Критичний | |  |
|  |  | дослідження | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Дуже низький |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

* Наведена вище таблиця була запозичена й адаптована з таблиці GRADE для свідчень по дорослим для внесення змін до профіля GRADE під час оцінки даних 2016 року. Подібно до даних по дорослим, рівень опосередкованості й неточності бів визначений як *серйозний* для даних по ЕКГ пролонгації інтервалу QT, який згодом був визначений як *дуже низький*.

**Таблиця 6. Докази GRADE до системи прийняття рішень**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Судження** | **Свідчення** | **Додаткові міркування** |
| **Чи є проблема пріорітетом?**  ○ Ні  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ○ Можливо так  ● Так  ○ Залежно | Поява стійкого до ліків ТБ є суттєвою загрозою для лікування й контролю за ТБ у світі. За оцінками ВООЗ, близько 480,000 нових випадків МР ТБ мали місце в 2014 році. З них лише 123,000 були повідомлені ВООЗ, більшою мірою внаслідок критичного розриву між діагностикою й лікувальнми можливостями в більшості країн. Крім того, 105 країн повідомили про щонайменше один випадок РРТБ (Глобальний звіт, 2015). Наразі схеми лікування МР ТБ є далекими від досконалості. Якщо більшість пацієнтів, чутливих до протитуберкульозних ліків, можуть одужати після проходження 6-місячного курсу лікування, більшість випадків МР ТБ потребують лікування впродовж 20 місяців і більше, приймаючи більш токсичні й менш ефективні препарати, ніж ті, які застосовуються при лікуванні чутливого до ліків ТБ. З-поміж пацієнтів, які почали лікування проти МР ТБ в 2014 році, лише в половині випадків було повідомлено про успішне лікування в результаті високого показника смертності (16%), невдалого лікування (10%) та втрати пацієнта (16%). | Експертна група розглядала дітей, людей, які живуть з ВІЛ, а також вагітних жінок і жінок, які годують грудьми як підгрупи.  ***Оновлення станом на 2016 рік***  Експертна група розглянула розповсюдження тимчасових рекомендацій на дітей віком 6 років і старше. Дані по дітях були отримані з двох доклінічних досліджень:  Дослідження 232: Фаза 1, відкрите, багатодозове дослідження по деескалації віку для оцінки ФК, безпеки й сприйнятності деламаніду (OPC 67683) у дітей з МР ТБ з оптимізованою фоновою схемою протитуберкульозних ліків.  Дослідження 233: Фаза 2, відкрите, багатодозове дослідження для оцінки ФК, безпеки й сприйнятності деламаніду (OPC 67683) у дітей з МР ТБ з оптимізованою фоновою схемою протитуберкульозних ліків протягом лікування більше 6 місяців. |
| **Який загальний рівень впевненості щодо цього свідчення?**  ○ Відсутні дослідження  ● Дуже низький  ○ Низький  ○ Помірний  ○ Високий | |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Результат** | **Відносна важливість** | **Впевненість щодо доказів (GRADE)** | | Виліковування через 24 місяці (оцінено на щільному культурному середовищі) | Критична | Дуже низька | | Серйозні побічні реакції | Критична | Дуже низька | | Смертність через 24 місяці | Критична | Дуже низька | | Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для виліковування (оцінено на щільному культурному середовищі – МІТТ-популяція) | Критична | Дуже низька | | Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для виліковування (оцінено на рідкому культурному середовищі MGIT – МІТТ-популяція) | Критична | Дуже низька | | Час до конверсії культури через 2 місяці як сурогат для виліковування (оцінено на рідкому культурному середовищі MGIT – МІТТ-популяція) | Критична | Дуже низька | | Виліковування через 24 місяці (після лікування протягом повних 8 місяців) (оцінено на щільному культурному середовищі) | Критична | Дуже низька | | ЕКГ пролонгація інтервалу QT | Критична | Дуже низька | | Набута резистентність до деламаніду (у межах відслідковування протягом 24 місяців) | Критична | Дуже низька | | Успішність лікування (виліковування), тяжкі побічні реакції й смертність розглядалися як найбільш критичні для пацієнтів, тоді як час конверсії культури, конверсія культури й стійкість були менш важливими. Група експертів припустила, що існує мінімальна варіативність значень, пов'язаних зі смертю, більшими варіаціями інших результатів. Існує велика різниця щодо того, як пацієнти ставляться до побічних реакцій (наприклад, до пролонгації інтервалу QT). Слід зазначити, що пролонгація інтервалу QТ може бути пов'язана з гіпокаліємією. Незважаючи на те, що показання до застосування деламаніду становить 6 місяців, огляд даних показав, що такі пацієнти, які отримували деламанід протягом 6 місяців, робили це в різних комбінаціях доз та після початкового періоду щонайменше 2 місяці тільки ОФР. Пацієнти, які отримували деламанід від самого початку лікування, отримували його протягом 2 або 2 + 6 місяців залежно від їхнього внеску в дослідження. З цієї причини експерти вирішили розглядати лише пацієнтів, які пройшли повний курс деламаніду 2 + 6 місяців від початку лікування. Зверніть увагу, що всі ці пацієнти мали розрив у застосуванні деламаніду між двома дослідженнями протягом щонайменше 28 днів.  З огляду на недоліки аналізів довгострокової ефективності, проведених виробником та представлених ВООЗ, експертна група провела повторний аналіз даних (і) щодо пацієнтів, які отримують деламанід тільки з початку лікування (як чіткий доказ рекомендацій виробника щодо застосування деламаніду протягом шести місяців), і (іі) щодо використання більш жорсткого визначення контрольної групи (обмежене пацієнтами, які не отримували деламанід, тобто плацебо, тільки на вершині ОФР). Через нерівномірність розподілу дефолтерів у відповідних групах експертна група провела аналіз чутливості, включивши і виключивши пацієнтів, які не бажали отримувати лікування. Вимірювані ефекти від лікування були в тому ж самому напрямку, незалежно від того чи були включені чи ні пацієнти, які не бажали отримувати лікування, а також у відповідності з аналізом виробника. Однак, коли в аналізі не враховувалися дефолтери (n=183), відносний ризик успіху лікування був меншим і не досягав статистично значимих показників (RR: 1.25; 95% CI: 0.96–1.65). Співвідношення шансів на подовження інтервалу QTc у чоловіків та жінок (більше 60 мсек) - 0.33 (95% 0.15 to 0.62) – на підставі того, що пролонгація інтервалу QTc РКД 204 взагалі вважається більш поширеною в жінок. Не було надано конкретних даних, що вказують на більш високий ризик пролонгації інтервалу QT у жінок, пов'язаний з деламанідом. |
| **Чи є впевненість стосовно того наскільки люди цінують основний результат?**  ○ Важлива невпевненість чи мінливість  ○ Можливо важлива невпевненість чи мінливість  ● Можливо відсутня важлива невпевненість чи мінливість  ○ Відсутня важлива невпевненість чи мінливість  ○ Відсутність відомих небажаних результатів |  |
| **Чи є небажані очікувані реакції незначними?**  ○ Ні  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ○ Можливо так  ○ Так  ● Залежно | **Див. Вставка 1 до Таблиці 6 нижче** | Були помічені невідповідності між опублікованими та наданими даними, наприклад, щодо кількості смертей. Дані, представлені тут, - це дані, надані виробником, або опубліковані дані.  ***Оновлення станом на 2016 рік***  Стосовно підгрупи дітей віком 6-17 років експертна група висловила занепокоєння щодо рівня опосередкваності по безпеці (але не по ефективності).  Екстраполяція обмежена малим обсягом зразків у спостережних дослідженнях.   * Оцінка дії препарату на дорослих ґрунтується на мікробіології. У дітей це зробити важко через характер історії хвороби та специфіки фізіопатології. Мікробіологічні цільові показники дуже важко генерувати та наслідувати. У першому ряду препаратів для лікування ТБ спостерігається чітка кореляція між концентрацією препарату в дітей і дорослих, а також пов’язаним із цією кореляцією успіхом лікування. * Дослідження по дітях потребують тривалого часу аби залучити пацієнтів, спостерігати за ними та віднайти адекватні цільові показники ефективності. З огляду на це, доцільно покладатися на ФК значення (по дорослих).   Були висловлені занепокоєння щодо безпеки. Чим меншою за віком була дитина, тим вища вірогідність неочікуваної токсичності. ФК дані показують дуже широкий діапазон концентрації препарату, а співвідношення дози й експозиції показує, що діти перебувають у найвищій частині діапазону. З огляду на дані, що демонструють високу концентрацію та невизначеність щодо токсичності в дітей, експерти вирішили, що дозування слід адаптувати таким чином, щоб знизити концентрацію в дітей.   * Стосовно даних по ефективності виникають менші занепокоєння щодо екстраполяції даних по дорослих. Стосовно безпеки виникають занепокоєння в зв’язку з характером хвороби в цій групі населення.   + Опосередкованість не є проблемою для результатів ефективності, але викликає занепокоєння щодо безпеки, особливо стосовно тяжких побічних реакцій.   + Якщо бути консервативними, дозування слід зменшувати.   Рівень вірогідності якості свідчень: дуже низький.  **Аспекти інтервалу QT:** Поточні дані можуть викликати занепокоєння стосовно пролонгації інтервалу QT, але не стосовно невивченої токсичності.  Екстраполяція є обмеженою через неточність даних (дуже малий обсяг зразків – малий обсяг спостережень). Дані по дорослих не можуть екстраполюватися для прогнозування токсичності ліків у дітей і в дітей до 6 років через низку причин, в тому числі через різні шляхи метаболізму ліків.  Рівень якості свідчень у дорослих був ПОМІРНИМ. Експерти змінили його на ДУЖЕ НИЗЬКИЙ у дітей через опосередкованість і неточність. |
| **Чи бажані реакції суттєвими відносно небажаних реакцій?**  ○ Ні  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ○ Можливо так  ● Так  ○ Залежно |
| **Чи є потрібні ресурси малими?**  ○ Ні  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ○ Можливо так  ● Так  ○ Залежно | Використовуючи консервативний підхід, і на підставі обмежених доказів (а, отже, важко стверджувати з упевненістю), деламанід в більшості випадків є економічно ефективним. Два основних винятки – це умови з дуже високим рівнем успішного виліковування/лікування, коли значення за замовчуванням є високими; і умови з низьким рівнем доходів, де невизначеність щодо результатів впливає на економічну ефективність. У цих умовах слід проводити подальшу роботу для оцінки економічної ефективності, зокрема вивчення будь-якого впливу на передачу та покращення оцінки невизначеності.  Зверніть увагу, що застосування різних результатів досліджень впливає на економічну ефективність, і в деяких випадках може подвоїти співвідношення витрат й економічної ефективності. У всіх випадках подальша робота на національному рівні, що передбачає розміщення деламаніду в більш широких рамках пріоритетних напрямків інвестування, включаючи міркування щодо справедливості та впливу на бюджет, буде рекомендована з економічної точки зору до прийняття країною. | Експертна група розглянула перспективу програми (витрати) на туберкульоз та зосередила увагу на прямих перевагах для пацієнтів.  Переваги непрямої передачі до уваги НЕ БРАЛИСЯ.  Аналіз виключає будь-які більш широкі економічні вигоди (продуктивність) для пацієнтів і суспільства за межами користі для здоров'я. Одне з ключових міркувань полягає в тому, що дефолтери обліковуються, і існує припущення, що 80% помирають при униканні лікування.  Аналіз ґрунтується на параметрах витрат на ліки, наданих виробником для аналізу ефективності витрат. |
| **Чи додаткові витрати невеликі порівняно з чистими перевагами?**  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ○ Можливо так  ○ Так  ● Залежно | Використовуючи просту модель, консервативний підхід, на підставі обмежених доказів (а відтак, імовірно неточно), деламанід на додачу до рекомендованої ВООЗ базової схеми є економічно ефективним у більшості випадків. Два основних винятки становлять випадки, коли є дуже висока частота успішного поточного виліковування/лікування, де значення за замовчуванням є високими, а також низький рівень доходів, де невизначеність щодо результатів впливає на економічну ефективність. Результати моделювання в різних країнах показують, що застосування різних результатів випробувань не переміщує ICER вище межі бажання платити в будь-якій країні, крім Непалу. Однак вони складають 2-3-разову різницю в ICER.  Зверніть увагу, що застосування різних результатів досліджень впливає на економічну ефективність, і в деяких випадках може подвоїти співвідношення витрат. У всіх випадках подальша робота на національному рівні, що передбачає розміщення деламаніду в більш широких рамках пріоритетних напрямків інвестування, включаючи міркування щодо справедливості та впливу на бюджет, буде рекомендована з економічної точки зору до прийняття країною.  Подальша робота також необхідна для повного врахування передавальних та пацієнтських витрат, а також для розуміння ефективності деламаніду в тих місцях, де OBR вже досягає високих показників успішного лікування / лікування.  Потрібно проводити подальшу роботу з урахуванням витрат на передачу й пацієнтів, щоб зрозуміти ефективність деламаніду в умовах, де ОФР вже досягає високих показників успішного виліковування/лікування.  Також потрібно проводити подальшу роботу в умовах низького рівня доходів, щоб повністю врахувати витрати на передачу й пацієнтів. | Були використані порогові показники готовності платити (один ВНД на душу населення), а також роки життя, скореговані по непрацездатності.  Існує безліч джерел неточності: параметри (витрати, ціни, ефективність, довготермінові результати).  Розбіжність у смертності ґрунтується на припущеннях, зроблених в оригінальному дослідженні (204) і це є основним фактором економічної ефективності на основі припущень, включаючи те, що вона ґрунтується на модифікованому аналізі намірів лікування. Існує ймовірність неточності в оцінках ефективності витрат через неточність оцінок смертності. Вона також ґрунтується на припущенні, що 80% дефолтерів помирають. ICER збільшується до трьох разів в аналізі чутливості, але ефективність витрат підтримується на основі порогових показників.  ***Оновлення станом на 2016 рік***  На цьому засіданні ГРР не було представлено доказів щодо економічної ефективності. Однак, враховуючи партнерство між виробником ліків (Otsuka) та програмою "Зупинимо туберкульоз" Глобального лікарського фонду (ГЛФ), країни зможуть отримати доступ до деламаніду. Деламанід буде поставлятися для країн, що відповідають вимогам Глобального фонду, за ціною 1700 доларів США за кожний повний курс лікування тривалістю 6 місяців. |
| **Яким буде вплив на здоров'я?**  ○ Підвищений  ○ Можливо підвищений  ● Неясно  ○ Можливо зменшений  ○ Зменшений  ○ Залежно | Досліджень не було знайдено. | Напрямок чи вплив на нерівність є невизначеними, виходячи з наявних знань про вимоги до ресурсів (деламаніду) та додаткових ресурсних вимог (до програми щодо застосування деламаніду).  Впровадження будь-якого нового втручання може бути пов'язане з компромісами за відсутності додаткової мобілізації ресурсів. |
| **Чи є втручання прийнятним для ключових стейкхолдерів?**  ○ Ні  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ● Можливо так  ○ Так  ○ Залежно | Досліджень не було знайдено. | Рекомендація нижче посилається на застосування деламаніду в рамках рекомендованої схеми ВООЗ.  Лікування повинно бути прийнятним, враховуючи вплив на користь, переносимість та шкоду.  Прийом двічі на день може впливати на прийнятність, включаючи лікування під беспосереднім контролем. |
| **Чи можливо реалізувати втручання?**  ○ Ні  ○ Можливо ні  ○ Неясно  ● Можливо так  ○ Так  ○ Залежно | Досліджень не було знайдено. | Вимоги до ЕКГ можуть знижувати доцільність, хоча ефективність витрат є наявною, враховуючи, що оцінка ресурсів СЕА включала цю вимогу для моніторингу ЕКГ. Наявність апаратів для вимірювання ЕКГ не дається в усіх умовах – може вимагати звернення до фахівця або розширення доступу ЕКГ та мобілізації ресурсів для контролю ЕКГ.  Прийом двічі на день також може вплинути на реалізацію, включаючи лікування під беспосереднім контролем. Оральні (у порівнянні з ін’єкційними формами препарату) форми препарату можуть полегшувати застосування.  Необхідно здійснювати ретельний моніторинг “ранніх споживачів”, щоб забезпечити економічну ефективність у реальних умовах. |

**Вставка 1 до Таблиці 6**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Який вплив створює додавання деламаніду до фонової схеми лікування на основі рекомендацій ВООЗ у пацієнтів з МР ТБ?** | | | | | |
| **Результат**  **Кількість учасників**  **(досліджень)** | **Відносний ефект**  **(95% CI)** | **Прогнозований абсолютний ефект (95% CI)** | | | **Якість** |
|  |  | **Без деламаніду плюс ОФР** | **З деламанідом плюс ОФР** | **Різниця** |  |
| Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для виліковування (оцінено на щільному культурному середовищі - МІТТ-популяція)  Кількість учасників: 232  (1 РКД) | RR 1.60  (1.18 до 2.18) | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 336 на 1000 | 538 на 1000  (397 до 733) | Більше 202 на 1000  (на 61 до 397 більше) |
| Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для виліковування (оцінено на рідкому культурному середовищі MGIT – МІТТ-популяція)  Кількість учасників: 266  (1 РКД) | RR 1.53  (1.10 2.12) | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 296 на 1000 | 453 на 1000  (326 до 628) | Більше 157 на 1000  (на 30 до 332 більше) |
| Конверсія культури мокротиння через 2 місяці як сурогат для виліковування (оцінено на рідкому культурному середовищі MGIT – МІТТ-популяція)  Кількість учасників: 232  (1 РКД) | HR 0.58  (0.39 до 0.89) | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 239 на 1000 | 146 на 1000  (101 до 216) | Менше 92 на 1000  (на 138 до 23 менше) |
| Тривалість конверсії культури мокротиння через 24 місяці (після лікування протягом повних 8 місяців) (оцінено на щільному культурному середовищі)  Кількість учасників: 143  (1 спостережне дослідження) | RR 1.22  (1.09 до 1.27) | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 771 на 1000 | 940 на 1000  (840 до 979) | Більше 170 на 1000  (на 69 до 208 більше) |
| Виліковування через 24 місяці (оцінено на щільному культурному середовищі, клінічно)  Кількість учасників: 199  (1 спостережне дослідження) | RR 1.35  (1.03 до 1.63) | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 452 на 1000 | 610 на 1000  (466 до 737) | Більше 158 на 1000  (на 14 до 285 більше) |
| Смертність через 24 місяці  Кількість учасників: 199  (1 спостережне дослідження) | RR 0.10  (0.01 до 0.77) | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 82 на 1000 | 8 на 1000  (1 до 63) | Менше 74 на 1000  (на 81 до 19 менше) |
| Серйозні побічні реакції оцінені клінічними й лабораторними засобами протягом більш, ніж 2 місяців у Т204 – безпечна популяція  Кількість учасників: 321  (1 РКД) | RR 1.23  (0.61 до 2.33) | **Популяція дослідження** | | | Низька |
| 88 на 1000 | 108 на 1000  (53 до 204) | Більше 20 на 1000  (на 34 до 116 більше) |
| ЕКГ пролонгація інтервалу QT (оцінено за ЕКГ протягом більш, ніж 2 місяців у Т204 – безпечна популяція  Кількість учасників: 321  (1 РКД) | RR 2.65  (1.08 до 5.99) | **Популяція дослідження** | | | Помірна |
| 38 на 1000 | 99 на 1000  (41 до 225) | Більше 62 на 1000  (на 3 до 187 більше) |
| ЕКГ пролонгація інтервалу QT більше, ніж на 60 мсек (оцінено за ЕКГ протягом більш, ніж 2 місяців у Т204 – безпечна популяція  Кількість учасників: 321  (1 РКД) | OR 12.81  (1.65 до 99.70) | **Популяція дослідження** | | | Помірна |
| 0 на 1000 | 0 на 1000  (0 до 0) | Менше 0 на 1000  (на 0 до 0 менше) |
| Набута стійкість до деламаніду (діапазон відстеження – 24 тижні) (оцінено на культурній системі MGIT) (дослідження 208 базова ліня) та на щільному середовищі (дослідження 208 слідом)  Кількість учасників: (1 спостережне дослідження) | Не можливо оцінити | **Популяція дослідження** | | | Дуже низька |
| 0 на 1000 | 0 на 1000  (0 до 0) | Менше 0 на 1000  (на 0 до 0 менше) |

ПОСИЛАННЯ

**Посилання**

1. Global tuberculosis report 2016. Geneva, World Health Organization. 2016.
2. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2014.
3. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. Nature reviews Drug discovery. 2013;12(5):388-404.
4. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva, World Health Organization. 2016.
5. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.
6. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. The Lancet. 2014;383(9928):1572-1579.
7. Shah I. Multidrug-resistant tuberculosis in children. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(9):970-972.
8. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva, World Health Organization. 2014.
9. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2012;12(6):449-456.
10. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Hesseling AC, Seddon JA. Managing multidrug-resistant tuberculosis in children: review of recent developments. Current opinion in infectious diseases. 2014;27(3):211-219.
11. Qamar F. Multidrug-resistant tuberculosis in children: Special considerations. International Journal of Infectious Diseases. 2016;(45):14.
12. Deltyba, assessment report. Procedure No.: EMEA/H/C/002552. European Medicines Agency. 2013.
13. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2014.
14. Esposito S, D’Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Luna JC, Marais B et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. European Respiratory Journal. 2014;44(3):811-815.
15. Otsuka Pharmaceutical. Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-232).2013.
16. Otsuka Pharmaceutical. A 6-month safety, efficacy and pharmacokinetic trial of delamanid in pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-233). clinicaltrials. gov [NCT01859923]. 2013.
17. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. European Respiratory Journal. 2016;48(3):938-943.
18. Otsuka Pharmaceutical. A placebo-controlled, phase II trial to evaluate OPC 67683 in patients with pulmonary sputum culture-positive, multidrug-resistant tuberculosis (TB) (Protocol 242-07-204). clinicaltrials.gov [NCT00685360]. 2008.
19. Otsuka Pharmaceutical. A Phase II, multicentre, uncontrolled, open-label trial to evaluate safety, tolerability, and efficacy of orally administered OPC-67683 (Protocol 242-07-208). clinicaltrials.gov [NCT02573350]. 2015.
20. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. European Respiratory Journal. 2013;41(6):1393-1400.
21. Shimokawa Y, Sasahara K, Koyama N, Kitano K, Shibata M, Yoda N et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. Drug Metabolism and Disposition. 2015;43(8):1277-1283.
22. Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Drug Des Devel Ther. 2015;9:677-682.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.). 2008.
24. Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions. Available at: http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter\_MDR\_regimen.pdf. Geneva, World Health Organization. 2016.
25. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011.
26. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva, World Health Organization. 2015.
27. Paccaly A, Petersen C, Patil S, Bricmont P, Kim J, Harlin M et al. Absence of clinically relevant drug interaction between delamanid, a new drug for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and tenofovir or lopinavir/ritonavir in healthy subjects, in Book Absence of clinically relevant drug interaction between delamanid, a new drug for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and tenofovir or lopinavir/ritonavir in healthy subjects. City, 2012:22-27.

**Додаток 1:** Перелік учасників

**Guideline Development Group (GDG) meeting to update the WHO policy guidance on the use of delamanid in children**

UNAIDS Building, D-46025 (HTM65), Geneva, Switzerland

29 June 2016

**Guidance Development Group (GDG) members**

1. **Professor Holger Schünemann** (Chairman;methodologist)

Departments of Clinical Epidemiology & Biostatistics and of Medicine

McMaster University Ontario

Canada

1. **Dr Martien Borgdorff** (Epidemiologist)Director

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Western Branch

Kisumu Kenya

1. **Ms Lucy Chesire** (Patient representative)Executive Director

Tuberculosis Consortium Nairobi

Kenya

1. **Dr Daniela Cirillo** (Laboratory)Head

Emerging Bacterial Pathogens Unit Fondazione Centro San Raffaele San Raffaele

Italy

1. **Dr Gerry Davies** (

Reader in Infection pharmacology Institutes of Global Health & Transnational

Medicine University of Liverpool Liverpool

United Kingdom

1. **Dr Poonam Dhavan** (PMDT, TB care, end-user)

Migration Health Programme Coordinator International Organization for Migration Geneva

Switzerland

1. **Professor Peter Donald** (Paediatrics andChild Health, Faculty of Medicine and Health Sciences

University of Stellenbosch Stellenbosch

South Africa

1. **Professor Christopher Kuaban** (Clinician,MDR-TB expert)

Dean

Faculty of Health Sciences University of Bamenda Bamenda

Cameroon

1. **Dr Miranda Langendam** (Methodologist)Academic Medical Center

Netherlands Epidemiology Society Amsterdam

Netherlands

1. **Professor Mauricio Lima-Barreto** (Trialist,Public health specialist)

Senior Researcher

Fundaçāo Oswaldo Cruz- FIOCRUZ Bahia

Brazil

1. **Dr Anna Mandalakas** (Paediatrician; end-user)

Associate Professor

Baylor College of Medicine Texas

United States

1. **Dr Beatrice Mutayoba** (National TBprogramme, end-user)

Program Manager

National Tuberculosis Programme Manager Ministry of Health

Dar es Salaam Tanzania

1. **Dr Payam Nahid** (Clinician, trialist)Professor of Medicine

University of California San Francisco United States

1. **Dr Viet Nhung Nguyen** (Nationalprogramme, end-user)

National Tuberculosis Programme Manager and Director of National Lung Hospital

Hanoi Viet Nam

1. **Dr Rohit Sarin** (National programme, end-user)

Director

National Institute of Tuberculosis & Respiratory Diseases (NITRD)

New Delhi India

1. **Dr Carlos Torres-Duque** (Clinician, end-user)

Director

Tuberculosis Department

Latin American Thoracic Association Bogotá

Colombia

1. **Dr Carrie Tudor** (TB infection control,nursing)

Tuberculosis Project Director International Council of Nurses Durban

South Africa

**Technical Resource Persons**

1. **Dr Susan Abdel-Rahman** Director

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Core Laboratory

Children’s Mercy Kansas

United States

1. **Dr Grania Brigden** TB and AMR Advisor

Médecins sans Frontières, Access Campaign Geneva

Switzerland

1. **Professor Anneke Hesseling** *(via WebEx)*Director

Desmond Tutu TB Centre Department of Paediatrics and Child Health Faculty of Health Sciences Tygerberg

South Africa

1. **Ms Erica Lessem** Director TB/HIV Project Treatment Action Group New York, NY United States
2. **Dr Alena Skrahina** Scientific Director

Republican Research and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis

Minsk Belarus

1. **Dr Fraser Wares**

Senior Consultant

KNCV Tuberculosis Foundation

Koninklijke Nederlandse

Chemische Vereniging (KNCV)

The Hague

Netherlands

**Observers**

1. **Dr Draurio Barreira** Technical Manager International drug purchase facility

UNITAID Geneva Switzerland

1. **Dr Francesca Conradie** Clinical Research Advisor Clinical HIV Research Unit Wits Health Consortium Department of Medicine University of Witwatersrand Johannesburg

South Africa

1. **Professor Keertan Dheda** Director

Lung Infection and Immunity Unit University of Cape Town

Cape Town South Africa

1. **Dr Jan Gheuens**

Deputy Director

TB Drugs

Bill & Melinda Gates Foundation

Washington

United States

1. **Dr Ya-Diul Mukadi**

Senior TB Technical Advisor

Infectious Disease Division

Global Health Bureau

USA Agency for International Development

(USAID)

Washington D.C.

United States

1. **Dr Mohammed Yassin**

The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

Geneva Switzerland

**WHO/HQ**

* 1. **Dr Mario Raviglione**, GTB Director
  2. **Dr Christian Lienhardt**, GTB/RTE
  3. **Ms Lice González-Angulo**, GTB/RTE
  4. **Dr Dennis Falzon**, GTB/LDR

1. **Dr Giulliano Gargioni**, GTB/TSC
   1. **Dr Chris Gilpin**, GTB/LDR
   2. **Dr Malgorzata Grzemska**, GTB/TSC
   3. **Dr Ernesto Jaramillo**, GTB/LDR
   4. **Dr Alexei Korobitsyn,** GTB/LDR
   5. **Dr Linh Nhat Nguyen**, GTB/TSC
   6. **Dr Matteo Zignol**, GTB/TME
   7. **Dr Rajiv Bahl**, HQ/MRD

**WHO Regional Advisors**

1. **Dr Martin van den Boom** Technical Officer

Joint Tuberculosis, HIV/AIDS & Hepatitis Programme

rGLC/ TBTEAM focal point Regional Office of the European Region (EURO)

1. **Dr Partha Pratim Mandal** Medical Officer, Tuberculosis Department of Communicable Diseases Regional Office of the South-East Asia Region (SEARO)

**Додаток 2:** Група зовнішнього огляду

1. **Jose A. Caminero (**Clinical practice, end-user)MDR-TB Unit Coordinator

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease University General Hospital of Gran Canaria, Las Palmas, Spain Las Palmas, Spain

1. **Maarten van Cleeff (**TB/HIV, poverty and ethics, diagnosis, health system strengthening, operationalresearch, monitoring and programme evaluation)

KNCV Tuberculosefonds Netherlands

1. **Chen-Yuan Chiang** (MDR-TB care)Department of Tuberculosis and HIV

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Paris

France

1. **Kelly Dooley** (PK/PD specialist)Assistant Professor of Medicine, Pharmacology & Molecular Science John Hopkins University

School of Medicine Boston

United States

1. **Irina A. Vasilyeva (**TB Specialist, end-user)

Chief TB Specialist of the Ministry of Health of Russian Federation Head of TB Department

Ministry of Health

Central TB Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences (CTRI RAMS) Moscow

Russian Federation

**Додаток 3:** Керівний комітет ВООЗ

1. **Dr Christian Lienhardt**, GTB/RTE
2. **Dr Dennis Falzon**, GTB/LDR
3. **Dr Giuliano Gargioni**, GTB/TSC
4. **Ms Lice González-Angulo**, GTB/RTE
5. **Dr Ernesto Jaramillo**, GTB/LDR
6. **Dr Karin Weyer,** GTB/LDR
7. **Matteo Zignol**, GTB/TME

**Додаток 4:** Декларація про інтерес і резолюція

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  | **None declared** | | |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  | Holger Schünemann (Chairman) |  | Mauricio Lima-Barreto | |  |
|  | Martien Borgdoff |  | Anna Mandalakas | |  |
|  | Lucy Chesire |  | Beatrice Mutayoba | |  |
|  | Geraint Davies |  | Payam Nahid | |  |
|  | Poonam Dhavan |  | Viet Nhung Nguyen | |  |
|  | Peter Donald |  | Carlos Torres-Duque | |  |
|  | Christopher Kuaban |  | Carrie Tudor | |  |
|  | Miranda Langendam |  | Rohit Sarin | |  |
|  |  |  |  |  |  |

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

**Declared: Insignificant**

(1b) Participation in expert writing group […] establishing recommendations on the use of delamanid and bedaquiline in Italy. €1000 sponsored by pharmaceutical company.

(2a) Her laboratory was involved in the standardization of the agar and Daniela Maria Cirillo microtitre-based DST for bedaquiline in 2014. €1000 sponsored by Janssen

Italy.

COI Management: Recommendations were in line with the WHO policy. The focus was not only on the selection of cases, but on who should be prescribing the drugs, where the DST was going to be performed and on data collection.

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

**Declared: Significant**

|  |  |
| --- | --- |
|  | MSF received a donation of 400 treatments of Delamanid (programmatic |
|  | use) from Otsuka in Feb 2016. This was a one off donation and is not |
|  | expected to be repeated with MSF now procuring delamanid directly from |
| Grania Brigden | the GDF. |
|  | The MSF Access Campaign, for whom she works, did not directly receive |
|  | the donation, but it is a department within MSF. Dr Brigden participated as |
|  | a Technical Resource Person on the discussion regarding delamanid use in |
|  | children and adolescents. |
|  |  |

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

**Declared: Significant**

(5b) […] held a position, paid or unpaid, where you represented interests or defended a position related to the subject of the meeting or work.

Participation in the development of «Rapid Clinical Advice – The use of

delamanid and bedaquiline for children with drug-resistant tuberculosis».

Alena Skrahina Document publically made available on 20 May 2016 via the TB Online Weekly Newsletter.

*COI Management:* Competing interests for development of any WHO GDGrecommendations (present and future) on the use of bedaquiline and delamanid in children. Dr Skrahina participated as a Technical Resource Person during the discussion regarding delamanid use in children.

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

**Declared: Significant – Technical Resource Person Status**

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2a) Research support. NIH (DAIDS) would fund a multi-site phase I/II |
|  | trial of bedaquiline in HIV infected and uninfected children with MDR-TB, |
|  | through the IMPAACT network (P1108). |
| Anneke Hesseling | (2a) PI of two phase II, open-label, multiple-dose trials funded by Otsuka |
|  | pharmaceuticals (Study 242-12-232 and Study 242-12-233). |
|  | *COI Management:* Prof Hesseling participated as a Technical Resource |
|  | Person on the discussion regarding delamanid use in children and |
|  | adolescents. |
|  |  |

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

**Declared: Significant – Technical Resource Person Status**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | (2a) Stop TB Partnership – Non-commercial support to track investments in |  |
|  | TB R&D ($46,000) in 2015. |  |
|  | (2a) Bill & Melinda Gates Foundation – Non-commercial support to |  |
|  | advocate for increased funding for TB R&D, research and access to |  |
|  | evidence-based interventions ($2,937,759) from January 2014 to March |  |
|  | 2017 |  |
|  | (2a) US Department of Veterans Affairs (on behalf od US CDC TB Trials |  |
| Erica Lessem | Consortium) – Non-commercial support to manage the Community |  |
| Research Advisors Group ($75,000), fiscal year 2015. |  |
|  | (2a) TB Alliance – Non-commercial support for work to tract resources |  |
|  | invested in TB R&D and primarily paediatric TB R&D. |  |
|  | (2a) Janssen Pharmaceutical / Tibotec Therapeutics – General support to |  |
|  | Treatment Action Group’s Hepatitis C/HIV Programme (not for her work or |  |
|  | the TB/HIV Project) Various funds (Total $108,000) from 2010 to 2015. |  |
|  | *COI Management:* Ms Lessem participated as a Technical Resource Person |  |
|  | on the discussion regarding delamanid use in children and adolescents. |  |
|  |  |  |

**Declaration of interest**

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

**Declared: Significant – Technical Resource Person Status**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | (1a) Employment – Technical input into the development of the WHO’s | |  |
|  |  | interim policy guidance on bedaquiline in 2013 and provisional technical | |  |
|  |  | assistance to India in the development of their bedaquiline implementation | |  |
| Fraser Wares |  | plan. | |  |
|  | (6b) KNCV role in the USAID bedaquiline donation programme through | |  |
|  |  |  |
|  |  | Challenge-TB. | |  |
|  |  | *COI Management:* Dr Wares participated as a Technical Resource Person | |  |
|  |  | on the discussion | regarding delamanid use in children and adolescents. |  |
|  |  |  |  |  |

**Додаток 5:** Порядок денний засідання

**Guideline Development Group (GDG) meeting to develop recommendations for the use of delamanid in children and adolescents**

UNAIDS Building, D-46025 (HTM65), Geneva, Switzerland

29 June 2016

**Interim recommendations for use of delamanid in children and adolescents**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 13:30 – 14:00 | Objectives of the meeting and presentation of participants & | Christian Lienhardt |  |
| DOI |  |
|  |  |  |
|  |  |  |  |
| 14:00 – 14:20 | Recap on WHO interim guidance on delamanid | Christian Lienhardt |  |
|  |  |  |  |
| 14:20 – 14:50 | Review of pediatric PK/PD and safety data in children aged 6 | Susan M. Abdel-Rahman |  |
| – 17 years. |  |
|  |  |  |
|  |  |  |  |
| 14:50 – 15:30 | Discussion | All |  |
|  |  |  |  |
| *Coffee break* |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  | Establish draft recommendations based on quality of the |  |  |
| 15:45 – 17:00 | evidence, balance between desirable and undesirable effects, | All |  |
|  | resources, feasibility, values and preferences. |  |  |
| 17:00 – 17:30 | Final recommendations, next steps, implementation and | Holger Schünemann |  |
| conclusion on interim guidance review process |  |
|  |  |  |
|  |  |  |  |
| 17:30 – 17:45 | Conclusions and closing | Mario Raviglione |  |