**Найчастіші запитання щодо застосування бедаквіліну**

**відповідно до керівних принципів ВООЗ та даних**

**щодо його попереднього застосування в вибраних країнах**

*Опубліковано: 13 березня 2017 р. (Переглянуто)*

З 2013 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала застосування бедаквіліну для лікування мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) за умови наступного:

1. Належний відбір пацієнтів для лікування;

2. Наявність інформованої згоди пацієнта;

3. Дотримання принципів розробки *довгострокового* режиму, рекомендованого ВООЗ;

4. Ретельний моніторинг лікування;

5. Активний фармакологічний нагляд та належний контроль побічних реакцій.

З червня по вересень 2016 р., скликана ВООЗ група з розробки керівних принципів, працювала над переглядом наявних доказів щодо глобального застосування бедаквіліну з моменту оприлюднення цієї політики. Оцінка доказів виконувалася за допомогою процесу GRADE, який використовується ВООЗ з 2008 року як один із інструментів розробки рекомендацій. Ця оцінка включала дані від 537 пацієнтів з МР ТБ, які лікувалися в Південній Африці, Франції, Вірменії та Грузії, а також дані мультисайтового дослідження, яке проводилися виробником ліків, фармакологічною компанією Janssen Pharmaceuticals у 11 країнах. Результати GRADE підтвердили існуючі рекомендації ВООЗ щодо використання бедаквіліну без суттєвих змін умов його застосування.

**a** The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [WHO/HTM/TB/2013.6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482\_eng.pdf. World Health Organization: 2013. b In recent documents, active pharmacovigilance has been replaced with “active TB drug safety monitoring and management”.

**c** [Public notice] Guideline Development Group (GDG) Meetings: Revision of the interim policy on bedaquiline for MDR- TB treatment and special session on delamanid use in children. Link: http://who.int/tb/areas-of- work/treatment/gdg\_bedaquiline\_delamanid/en/. World Health Organization: 2016.

**d** WHO handbook for guideline development. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441\_eng.pdf?ua=1. World Health Organization: 2014.

**e** Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A review of available evidence (2016). 28 - 29 June 2016. [WHO/HTM/TB/2017.01]. Published on 13 March 2017. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf . World Health Organization: 2017.

**f** WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. [WHO/HTM/TB/2016.04]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf?ua=1. World Health Organization: 2016.

**g** Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. [WHO/HTM/TB/2014.11]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\_eng.pdf. World Health Organization: 2014.

Слід також зазначити, що умови застосування бедаквіліну, затверджені Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (US FDA) та Європейською медичною агенцією (EMA), все ще залишаються дійсними, а керівництво ВООЗ залишається проміжним до повного завершення фази III та наявності відповідних даних.

У цьому розділі розглядаються основні підсумки оцінки доказів 2016 р., які враховувалися в процесі впровадження поточної політики ВООЗ щодо використання бедаквіліну в контексті рекомендацій ВООЗ 2016 р. стосовно лікування МР ТБ. **f, g**

***1. Що таке бедаквілін і як він працює?***

Бедаквілін є бактерицидним препаратом, що належить до нового класу антибіотиків (діарілхіноліни). Хоча цей препарат є активним у відношенні багатьох різних бактерій, він був зареєстрований суто для лікування МР-ТБ. Препарат є унікальним серед наявних протитуберкульозних препаратів, оскільки він перешкоджає функціонуванню ферменту, необхідного туберкульозній бактерії для виробництва енергії та реплікації. Після того, як препарат був протестований у фазі IIb, бедаквілін був схвалений відповідно до правил прискореної реєстрації Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США у грудні 2012 р., і згодом був рекомендований ВООЗ для лікування МР-ТБ на додаток до рекомендованої ВООЗ довгострокової схеми лікування за певних умов в червні 2013 року.

***2. Якими були основні висновки систематичного огляду, проведеного ВООЗ щодо використання бедаквіліну з 2013 року?***

* Всього в аналіз було включено 537 пацієнтів, які отримували лікування бедаквіліном, доданим до рекомендованого ВООЗ режиму.
* Більше, ніж три чверті з 391 **h** пацієнтів, які отримували бедаквілін у підзвітних когортах показали конверсію культури мокротиння наприкінці шестимісячного періоду лікування бедаквіліном (79,7%; 95% ДІ: 75,2 - 83,5). **e, i**

**h** Деномінатор, який використовувався для підрахунку ефективності (конверсія культури мокротиння через 6 місяців), включав лише звітність щодо пацієнтів, які робили культуру на 6 місяць.

**i** Огляд наявних доказів застосування бедаквіліну для лікування МР ТБ: Data analysis report. Analysis commissioned to the Department of Health Research Methods, Evidence and Impact at McMaster University. Published on 13 March 2017. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2017/Appendix_GDGReport_Bedaquiline.pdf>

**j** Деномінатор, який використовувався для обчислення результатів лікування (конверсія культури мокротиння через 6 місяців), включав звітність щодо пацієнтів, які були під наглядом (18 місяців і більше), і мали зафіксовані дані про результат.

* Дані щодо результатів лікування показали, що приблизно дві третини з 351 пацієнта, які отримували бедаквілін додатково до рекомендованої ВООЗ схеми лікування, повністю одужали наприкінці лікування (63,8%; 95% ДІ 57,8- 69,4). **Е, I**
* Незважаючи на те, що в цьому огляді не була зазначена інформація щодо випадків побічної реакції, 20% пацієнтів повідомили про тяжкі побічні реакції, а 7% - серйозні побічні реакції.
* Серед пацієнтів з даними електрокардіограми (n = 511 пацієнтів), подовження інтервалу QTcF (> 450 мс) спостерігались у 30% пацієнтів (n = 155 пацієнтів), у тому числі 4,7% пацієнтів, які мали пролонгацію QTc> 500 мсек. **e, i**
* Незважаючи на те, що *ризик небажаних ефектів* не можна повністю пояснити наявними даними спостережень, група розробників рекомендацій зазначила, що у пацієнтів, які отримували бедаквілін, показник смертності не підвищувався, всупереч даних оцінки 2013 року. З цієї причини група з розробки рекомендацій вирішила знизити статус *небажаних ефектів* зі значних до помірних. **e, i**

***3. Якими є обмеження розглянутих даних та як це впливає на проміжні рекомендації ВООЗ щодо використання бедаквіліну?***

Хоча результати, отримані в цьому огляді, свідчать про ефективність застосування бедаквіліну в лікуванні МР-ТБ, група з розробки рекомендацій дійшла висновку, що все ще залишається значна невизначеність щодо різних факторів, які зазначено нижче:

* Огляд було засновано лише на даних неексперементальних досліджень, а не на даних рандомізованих контрольованих досліджень (дослідження III фази). Хоча група розробників рекомендацій визнала цінність неексперементальних досліджень з точки зору інформування про "реальні" умови застосування препарату, існували занепокоєння, що неексперементальні дослідження можуть переоцінювати наслідки лікування, недооцінювати його безпечність та зробити помилку в оцінці результатів.

**k** ISRCTN - ISRCTN18148631: STREAM 2 - The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis. Available from: http://www.isrctn.com/ISRCTN18148631?q=&filters=conditionCategory:Respiratory&sort=&offset=2&totalResults=637& page=1&pageSize=50&searchType=basic-search and https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=stream+bedaquiline&rank=1

**l** Будь-який молекулярний або культурологічний фенотипічний аналіз на чутливість до лікарських засобів (DST) можна застосовувати для ідентифікації додаткової стійкості до препаратів другої лінії для пацієнтів з підтвердженою стійкістю до рифампіцину або МР ТБ. ВООЗ рекомендує використовувати лінійний зонд-аналіз для препаратів другої лінії для виявлення стійкості до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другої лінії як початкового тесту, а не фенотипічного аналізу на чутливість на основі культури.

**m** The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance. [WHO/HTM/TB/2016.07]. Available from: http://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf World Health Organization: 2016.

* Порівняння результатів лікування між пацієнтами, які отримували бедаквілін (додано до довготривалої схеми лікування, рекомендованого ВООЗ), і пацієнтів, які не отримували бедаквілін, було неможливо, оскільки були доступні дані лише однокогортного дослідження. Крім того, існувала суттєва гетерогенність щодо різних умов, в яких проводились неексперементальні когортні дослідження. Таким чином, упевненість щодо оцінки ефективності препарату була зазначена групою розробки рекомендацій як така, що залишається "дуже низькою".
* Дані щодо смертності були зібрані з даних регулярних звітів ретроспективного когортного дослідження лише з одного сайта (Південна Африка).**e, i** Всупереч даних 2013 року, когортні дані, отримані в 2016 році, показали меншу кількість смертей в групі пацієнтів, які отримували бедаквілін. Проте дані щодо факторів, здатних принципово вплинути на результати дослідження не були доступні, а інші джерела помилок не могли бути адекватно проаналізовані. Група з розробки рекомендацій прийшла до висновку, що дані та методи, що використовуються для відбору пацієнтів та їх подальшого спостереження, підлягають певним обмеженням (наприклад, помилки відбору та помилки, пов'язана з якістю вибіркового обстеження), що може впливати на результати аналізу та обмежувати їх узагальненість. Тому первинне занепокоєння щодо непояснених випадків смертності у пацієнтів, які отримували бедаквілін - яке виражало Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США у 2012 році та ВООЗ за результатами оцінки доказів 2013 року – все рівно залишається, хоча, відповідно даних, їх кількість була значно меншою.
* Незважаючи на це, група з розробки рекомендацій відзначила позитивний ефект бедаквіліну на конверсію культури мокротиння через шість місяців лікування, і більш широко, на успіх усього лікування і що користь переважає шкоду для більшості пацієнтів.

Виходячи з вищевикладеного, група з розробки керівних принципів погодилася, що рекомендації, розроблені у 2013 році, повинні залишатися чинними у якості умовних рекомендацій і що вони повинні бути продовжені як "проміжні", доки не стануть доступними інші докази (включаючи дані про поточну фазу III клінічного дослідження) **k.**

***4. Чи існують будь-які зміни критеріїв відбору пацієнтів, які підлягають лікуванню за схемою, яка включає бедаквілін?***

В контексті нових рекомендацій ВООЗ щодо застосування більш короткого режиму лікування МР ТБ (випущені ВООЗ в травні 2016 р.), **f, g** бедаквілін призначають пацієнтам з МР ТБ, які НЕ можуть отримувати коротшу схему лікування, тобто, якщо мінімум п'ять ефективних режимів протитуберкульозних препаратів (далі ППТ) не можуть поєднуватися з агентами з груп А, В, С та додаванням піразинаміду.

На практиці, бедаквілін призначається для лікування дорослих пацієнтів з МР-ТБ з:

i) *підтвердженою додатковою стійкістю* до фторхінолонів (MDR-TB + **FQ**) або ін'єкційних препаратів другої лінії (MDR-TB + **SLI**); **l, m**

іі) розширеною резистентністю (XDR-TB);

ііі) виявленимим побічними реакціями, непереносимістю або протипоказанням до будь-якого компоненту рекомендованого ВООЗ *довгострокового режиму лікування*; або

iv) у разі відсутності або не гарантованого постачання лікарського препарату, що є частиною рекомендованого ВООЗ *довгострокового режиму лікування*

Принцип застосування п'яти ефективних препаратів другої лінії у кількості не менше п’яти є дійсним. **f, g** Бедаквілін не слід додавати окремо до режиму, який, прогнозовано, не призведе до успішного лікування пацієнта. У такому випадку режим повинен бути повністю переглянуто, з оглядом на те, що будь-які зміни повинні підсилити схему лікування, яка зможе подолати будь-яку підтверджену або підозрювану резистентності її компонентів.

Щодо рекомендацій лікування 2016 року, рекомендовані ВООЗ режими довгострокового лікування МР-ТБ розробляються з застосуванням принаймні п'яти лікарських засобів під час інтенсивної фази, включаючи піразинамід та чотири другорядні препарати (один - з групи А, один - з групи В та, принаймні, два з групи C). Бедаквілін може бути доданий до такого режиму (табл. 1).

Таблиця 1: Загальні кроки розробки компонентів довгострокової схеми лікування МР ТБ, рекомендованої ВООЗ**1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **КРОКИ** | **МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ Групування та варіанти** | **Абревіатури** |
| **1. Включити один препарат останнього покоління фторхінолонів** | **А2** Левофлоксацин  Моксифлоксацин  Гатифлоксацин | Lfx  Mfx  Gfx |
| **2. Додати один ін’єкційний агент другої лінії** | **B3** Амікацин  Капреоміцин Канаміцин  (Стрептоміцин) | Am  Cm  Km  (S) |
| **3. Додати два або більше агентів другої лінії** | **С2** Етіонамід/Протіонамід  Циклосерин/Теризидон  Лінезолід  Клофазимін | Et/Pt  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| **4. Додати піразинамід та інший агент першої лінії, якщо вони можуть допомогти зміцнити схему** | **D1** Піразинамід  Етамбутол  Ізоніазид високодозований | Z  E  H**h** |
| **5. Додати Бедаквілін або Деламанід** | **D2** Бедаквілін  Деламанід | Bdq  Dlm |
| **6. Додати будь-які з цих агентів, якщо схема не може бути складена інакше** | **D3** р-аміносаліцилова кислота **5**  Іміпенем-циластатин**5**  Меропенем **5**  Амоксицилин- клавуланат**5**  (тіоацетазон)**6** | PAS  Ipm-Cln  Mpm  Amx-Clv  (T) |

***Примітки***

**1** Цей поетапний підхід є керівництвом для розробки рекомендованих ВООЗ більш тривалих (індивідуалізованих) схем лікування пацієнтів, які за критерієм відбору не можуть отримувати короткий, також рекомендований ВООЗ, режим (схема коротшого режиму лікування МР-ТБ є стандартизованою) .**f, n** Мета - об'єднати як мінімум **5 ефективних агентів** у інтенсивній фазі; можна включати більшу кількість препаратів, якщо вони можуть збільшити шанси на лікування та, якщо, це є безпечним для пацієнта. Вибір лікарського засобу ґрунтується на ймовірності його ефективності, на достовірній інформації про стійкість до ліків та на сукупності очікуваних переваг по відношенню до ризиків. Наприклад, у випадку нефротоксичності або втрати слуху, ін'єкційний агент може бути видалений, а агент з групи С або D2 доданий.

**2** Лікарські засоби з груп А та С показані в порядку зменшення та з огляду на звичайну бажану схему застосування (є предметом розгляду інших міркувань).

**3** Стрептоміцин можна заміщувати іншим ін'єкційним агентом, коли інші три не можуть бути застосовані.

**4** Бедаквілін або деламанід можуть бути додані до рекомендованого ВООЗ більш тривалого режиму у випадку заміни іншого агента другої лінії або для його підсилення. **а, o, p**

**5** Карбапенем та клавуланат застовуються разом; клавуланат доступний лише у композиціях, у поєднанні з амоксициліном.

**6** Перш ніж починати лікування тіоацетазоном, пацієнта потрібно протестувати на ВІЛ і його ВІЛ-статус повинен бути підтверджений як негативний.

***5. Чи можна використовувати бедаквілін поза рекомендацій ВООЗ або інших регуляторних органів?***

* Існує обмеженість доказів, що підтверджують застосування бедаквіліну поза його зареєстрованими показаннями, особливо його застосування у популяції пацієнтів, окрім тих, що рекомендовані Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (US FDA) та Європейською медичною агенцією (EMA), а також ВООЗ, і щодо складу схеми лікування альтернативних режимів.
* Можливо, що вибрані пацієнти можуть вимагати зміни їх режиму лікування МР ТБ з огляду на обмежену кількість діючих ліків, що залишилися. У таких випадках рішення про застосування бедаквіліну повністю віддається на розсуд лікаря-практика, який лікує пацієнта, і у випадку прийняття такого рішення, пацієнт повинен надати письмову інформовану згоду. Також, повинен проводитися як активний моніторинг безпечності ПТП (aDSM) так і контроль виявлення побічних реакцій як обов’язкової умови застосування бедаквіліну .

n WHO | Frequently asked questions (FAQ) about the shorter MDR-TB regimen. Available from: http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter\_MDR\_regimen.pdf o The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO\_HTM\_TB\_2014.23\_eng.pdf p The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.14) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf

* Застосування препарату у вагітних жінок та дітей не рекомендується через відсутність доказів щодо його безпеки та ефективності в цих групах. Група з розробки рекомендацій переглянула дані 39 хворих у віці 12 - 17 років, які почали лікування бедаквіліном; однак, оскільки дані про результати були неповними, зробити якісь подальші висновки було неможливим.
* Незважаючи на те, що в деяких когортах було зареєстровано більш тривале застосування бедаквіліну (> 6 місяців) **q**, дані про безпеку тривалого застосування цього препарату обмежені. Отже, рекомендовані дози бедаквіліну та тривалість його застосування залишаються такими самими, як і в тимчасових інструкціях ВООЗ на 2013 рік. Рішення щодо довшого за рекомендований період застосування, повністю залежать від лікаря.
* Оскільки в даний час немає жодних доказів щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду, тому рекомендація щодо одночасного введення цих двох лікарських засобів поки є неможливою.

***6. Які практичні наслідки, переглянутих у 2016 році, нових даних щодо безпеки застосування бедаквіліну?***

Дані про побічні реакції, включені в оновлений аналіз, були неповними; однак, профіль безпеки бедаквіліну залишається подібним до того, який було описано у 2013 році, зокрема щодо кардіотоксичності (подовження інтервалу QT на ЕКГ). Відповідно до керівних вказівок ВООЗ щодо лікування МР ТБ, є необхідним виконувати моніторинг безпеки лікарського засобу для контролю та забезпечення належної відповіді у випадку виявлення побічних реакцій. Дані отримані внаслідок цього моніторингу та контролю сприятиме збільшенню та поглибленню бази знань щодо профілю безпеки бедаквіліну.

Бедаквілін слід продовжувати застосовувати з обережністю у людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією, і які отримують антиретровірусні препарати, та показують зміну впливу препарату при застосуванні в комбінації з бедавікліном (ефавіренз) або подовження інтервалу QT (лопінавір/ритонавір).

q Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. Clinical Infectious Diseases. 2015;60(2):188-194. r Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. [WHO/HTM/TB/2015.28] Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\_HTM\_TB\_2015.28\_eng.pdf?ua=1. World Health Organization: 2015.

s TDR | WHO global database for TB active drug safety monitoring home page. WHO. Available from:

http://www.who.int/tdr/research/tb\_hiv/adsm/en/

t Serious adverse event refers to an adverse event which either leads to death or a life-threatening experience; to hospitalization or prolongation of hospitalization; to persistent or significant disability; or to a congenital anomaly. Serious events which do not result immediately in one of these outcomes but which might require an intervention to prevent it from happening are included. SAEs may require a drastic intervention such as termination of the drug suspected of having caused the event.

Згідно з поточною рекомендацією ВООЗ щодо застосування цього препарату, необхідно належним чином дотримуватись процедури отримання інформованої згоди від усіх пацієнтів, які проходять лікування МР ТБ з бедаквіліном. Бедаквілін має бути представлений як варіант лікарського засобу і включати інформацію щодо його можливих ефектів.

***8. Чи можна додавати бедаквілін до коротшого режиму МР ТБ?***

Дані про використання бедаквіліну надходять з досліджень, що оцінюють застосування цього препарату як додаткового до рекомендованого ВООЗ тривалого режиму лікування. Незважаючи на зусилля, які робляться в галузі досліджень у прагненні визначення ефективності і безпеки бедаквіліну, коли він додається до коротшого режиму лікування МР ТБ або включений у нього, результатів цих досліджень не слід очікувати раніше 2020 р. Доки не з'явиться більше доказів, застосування бедаквіліну обмежується його додаванням до більш тривалого режиму, рекомендованого ВООЗ.

***9. Чи є необхідним проведення тесту на чутливість до бедаквіліну пацієнтам, які його отримують?***

Протоколи тестування на чутливість до цього лікарського засобу та застосування критичних концентрацій бедаквіліну на різних середовищах наразі підтверджуються, і ці протоколи повинні стати доступними протягом другої половини 2017 року. Тим не менше, культура повинна завжди виконуватися як частина моніторингу лікування усіх пацієнтів, які отримують бедаквілін. Крім того, будь-яка позитивна культура повинна зберігатись у замороженій формі, щоб забезпечити можливість проведення подальших лабораторних досліджень для штамів, у яких може виникнути резистентність до бедаквіліну під час лікування.

***10. Чи результати цього огляду впливають на умови та реалізацію програми безкоштовного отримання бедакваліну, яка підтримується USAID-Janssen Pharmaceutical?***

Ні. Країнам, які затвердили тимчасові рекомендації ВООЗ щодо використання бедаквіліну, рекомендується продовжувати розміщувати свої замовлення на бедаквілін через партнерську програму "Стоп ТБ" та Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами. ВООЗ буде продовжувати працювати з партнерами та допомагати країнам у розробці планів раціонального впровадження та використання бедаквіліну.

u How to access the bedaquiline donation program: Step by step. Announcements 2015. Available from: http://www.stoptb.org/news/announcements/2015/a15\_013.asp. Stop TB Partnership's Global Drug Facility: 2015.