

Цільовий профіль продуктів для діагностики туберкульозу та виявлення медикаментозної резистентності



World Health
Organization

Цільовий профіль продуктів для діагностики туберкульозу та виявлення медикаментозної резистентності



**World Health
Organization**

Цільовий профіль продуктів для діагностики туберкульозу та виявлення

медикаментозної резистентності ISBN 978-92-4-009769-8 (електронна версія)

ISBN 978-92-4-009770-4 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я 2024

Деякі права захищені. Ця праця доступна за ліцензією Creative Commons із зазначенням авторства – Без похідних творів / Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. При будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути жодних натяків на те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте роботу, ви повинні ліцензувати свою роботу за тією ж або еквівалентною ліцензією Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, ви повинні додати наступне застереження разом із запропонованим посиланням: «Цей переклад не був створений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання на англійській мові є обов'язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Пропоноване цитування. Target product profiles for tuberculosis diagnosis and detection of drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічний запис (БЗ). БЗ доступний на веб-сайті <https://iris.who.int/>.

Продажі, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням <https://www.who.int/publications/book-orders>. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням: <https://www.who.int/copyright>.

Сторонні матеріали. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріал з цієї праці, авторські права на який належать третій стороні, наприклад таблиці, рисунки або зображення, ви несете відповідальність за те, щоб визначити, чи потрібний дозвіл на таке повторне використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

Загальні заяви про відмову від відповідальності. Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу лежить на читачі. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Дизайн виконаний агенцією «Айріс Ком'юнікейшн» (Inis Communication).

Зміст

Подяка	iv
Скорочення та аббревіатури	vii
Термінологія та визначення	viii
Короткий огляд змісту	ix
1. Вступ	1
1.1 Мета та цільова аудиторія	2
1.2 Загальна інформація	2
2. Методика	9
2.1 Процес встановлення пріоритетів та підготовка ЦПП	9
2.2 Створення наукової групи з розробки ЦПП	10
2.3 Моделювання значень точності діагностики	10
2.4 Консультація методом Дельфі	11
2.5 Медична консультація для населення та процес обговорення	12
2.6 Консультація наукової групи з розробки ЦПП	12
2.7 Параметри, що використовуються у ЦПП та компромісах вибору	12
3. Цільові профілі продуктів	15
3.1 ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення <i>M. tuberculosis</i> на периферійному рівні	15
3.2 ЦПП щодо ТМЧ до <i>M. tuberculosis</i> нового покоління на периферійному рівні	24
4. Висновки	38
Список літератури	39
Додатки	45
Додаток 1. Огляд результатів консультації методом Дельфі та процесу відкритого обговорення ВООЗ для ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення <i>Mycobacterium tuberculosis</i> на периферійному рівні	45
Додаток 2. Огляд результатів процесу відкритого обговорення ВООЗ для ЦПП щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до <i>Mycobacterium tuberculosis</i> нового покоління на периферійному рівні	50

Подяка

Цей документ було розроблено Всесвітньою програмою боротьби з туберкульозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за підтримки різних фахівців, які мають великий досвід у сфері політики охорони здоров'я, управління програмами боротьби з туберкульозом (ТБ), а також діагностики, лікування та ведення хворих на ТБ.

Nazir Ismail очолював розробку та консолідацію цього документа за підтримки Олексія Коробіцина та Lice González-Angulo під керівництвом Matteo Zignol та під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, директора Глобальної програми по боротьбі з туберкульозом ВООЗ.

За внесок в оновлення компоненту, пов'язаного з цільовими профілями продуктів (ЦПП) для швидкого діагностичного тесту для виявлення легеневого ТБ на периферійному рівні, ВООЗ висловлює подяку членам наукової групи з розробки ЦПП (в алфавітному порядку): Chukwuma Anuāike (Національна програма боротьби з туберкульозом [ТБ], проказою та виразкою Бурулі, Нігерія), Helen Ayles (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини [LSHTM], Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії [Сполучене Королівство]), Ramon Basilio (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Науково-дослідний інститут тропічної медицини, Філіппіни), David Branigan (група «Дієве лікування», Сполучені Штати Америки [США]), Adithya Cattamanchi (Університет Каліфорнії у Сан-Франциско, США), Daniela Maria Cirillo (Центр співпраці ВООЗ та Наднаціональна референс-лабораторія з діагностики ТБ, лікарня Сан-Рафаель, Італія), Frank Cobelens (Амстердамський університет, Королівство Нідерландів), Claudia Denkinger (Гайдельберзький університет Рупрехта-Карла, Німеччина), David Dowdy (Блумберзька школа громадської охорони здоров'я університету імені Джонса Гопкінса, США), Petra de Haas (Фонд протидії туберкульозу KNCV, Королівство Нідерландів), Patricia Hall (Центри з контролю та профілактики захворювань у США), Rumina Hasan (Університет Ага Хана, Пакистан), Cathy Hewison («Лікарі без кордонів», Франція), Джаміля Ісмаїлова (Abt Associates, представник громадянського суспільства, Таджикистан), Davaalkham Jagdagsuren (Монгольський національний центр інфекційних захворювань, Монголія), Rajendra Panduranga Joshi (Міністерство охорони здоров'я та підтримки сім'ї Індії), Гульміра Калмамбетова (Міністерство охорони здоров'я Киргизької Республіки), Jacqueline Kisia (Національна програма боротьби з ТБ, Кенія), Katharina Kranzer (LSHTM, Сполучене Королівство), Rhea Lobo (незалежний медичний журналіст, Данія), Peter MacPherson (Університет Глазго, Сполучене Королівство), Sandeep Meharwal (Регіональне відділення FHI 360 для Азії та Тихого океану, Таїланд), Paolo Miotto (Центр співпраці ВООЗ та Наднаціональна референс-лабораторія з діагностики ТБ, лікарня Сан-Рафаель, Італія), Troy Murrell (Програма «Міжнародна Глобальна Ініціатива Клінтона», США), Ruvandhi Nathavitharana (Гарвардська медична школа, США), Norbert Ndjeka (Міністерство охорони здоров'я Південної Африки), Van Hung Nguyen (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Центр легеневого здоров'я, В'єтнам), Mark Nicol (Університет Західної Австралії, Австралія), Рустам Нуров (Національна програма боротьби з ТБ, Таджикистан), Shaheed Vally Omar (Національний інститут інфекційних захворювань Південної Африки, Наднаціональна референс-лабораторія ВООЗ з діагностики ТБ, Південна Африка), Madhukar Pai (Університет Макгілла, Канада), Tiffany Tiara Pakasi (Національна програма боротьби з ТБ, Індонезія), Paulo Redner (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Фонд Освальдо Круза, Бразилія), Andriansjah Rukmana (Університет Індонезії, Індонезія), Анастасія Самойлова (Національний медичний дослідницький центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Російська Федерація), Mahafuzer Rahman Sarker (Програма боротьби з ТБ, проказою та СНІДом/ЗПСШ, Бангладеш), Siva Kumar Shanmugam (Національний інститут досліджень з туберкульозу, Індія), Thomas Shinnick (незалежний консультант лабораторії, США), Nicole de Souza (Національна програма боротьби з ТБ, Бразилія), Willy Sengooba (Університет Макерере, Уганда), Sabira Tahseen (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Пакистан), Діана Вахрушева (Міністерство охорони здоров'я Російської Федерації), Dinh Van Luong (Центр легеневого здоров'я, В'єтнам) та Zhao Yanlin (Національний клінічний центр туберкульозу, Китай). Висловлюємо особливу подяку Alexandra de Nooy та Tom Ockhuisen (Амстердамський університет, Королівство Нідерландів) за проведення моделювання для інформування про це поточне оновлення, а також Morten Ruhwald, Mikashmi Kohli, Brooke Nichols, Nick Banks

та Olukunle Akinwusi (Фонд інноваційної діагностики, Швейцарія) за зворотній зв'язок під час процесу оновлення цього ЦПП щодо швидких діагностичних тестів для виявлення ТБ. ВООЗ вдячна за внесок членів технічних агентств, агентств з питань розвитку та органів державного регулювання та контролю, у т.ч. Lynette Berkeley (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США), Grania Brigden (Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія), Puneet Dewan (Фонд Білла і Мелінди Гейтс, США), Anisa Ghadrshenas (UNITAID, Швейцарія), Brian Kaiser (Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами, Швейцарія), Helen Rees (Південноафриканський орган з регулювання товарів для здоров'я, Південна Африка), Sella Senthil (Центральна організація з контролю за стандартами лікарських засобів, Індія), Kaiser Shen (Агентство США з міжнародного розвитку, США), Venugopal Girdharilal Somani (Центральна організація з контролю за стандартами лікарських засобів, Індія), Wayne Van Gemert (Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Швейцарія) та Aihua Zhao (Національні інститути контролю продуктів харчування та лікарських засобів КНР, Китай).

Для компонента, пов'язаного з ЦПП щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) нового покоління, оновленого у 2021 році, ВООЗ висловлює подяку за підтримку робочої групи з інноваційної діагностики Партнерства «Зупинити туберкульоз»; зокрема, Daniella Cirillo, Morten Ruhwald, Paolo Miotto, Mikashmi Kohli, Emily MacLean та Karishma Saran. ВООЗ вдячна за внесок Emmanuel André, Martina Casenghi, Paolo Miotto, Camilla Rodrigues, Timothy Rodwell, Philip Supply та Timothy Walker в рамках робочої групи з інноваційної діагностики щодо ТМЧ нового покоління, а також внесок Matteo Chiacchiaretta (Центр співпраці ВООЗ та Наднаціональна референс-лабораторія з діагностики ТБ, лікарня Сан-Рафаель, Італія) у проведенні процесу консультації методом Дельфі. Вказані нижче фахівці також зробили внесок до перегляду та доопрацювання ЦПП щодо ТМЧ нового покоління у 2021 році (в алфавітному порядку): Kindi Adam (Центр біомедичних та базових медичних технологій, відділення науково-дослідних робіт, Індонезія), Fabiola Arias-Muñoz (Інститут охорони здоров'я, Наднаціональна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Чилі), Ramon Basilio (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Науково-дослідний інститут тропічної медицини, Філіппіни), Lynette Berkeley (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США), Dina Bisara (Центр охорони здоров'я, відділення науково-дослідних робіт, Індонезія), David Branigan (група «Дієве лікування», США), Grania Brigden (Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією [Глобальний фонд], Швейцарія), Roger Calderón-Espinosa (Partners in Health, Перу), Martina Casenghi (Фонд Єлизабет Глейзер з боротьби зі СНІД у дітей, Швейцарія), Fatim Cham-Jallow (Глобальний фонд, Швейцарія), Емма Чернейкіна (Федеральна служба з нагляду у сфері охорони здоров'я [Росздравнадзор], Російська Федерація), Petra de Haas (Фонд протидії туберкульозу KNCV, Королівство Нідерландів), Eduardo de Souza Alves (Координація санітарно-гігієнічних лабораторій, Міністерство охорони здоров'я Бразилії), Claudia Denkinger (Гайдельберзький університет, Німеччина), Ravindra Kumar Dewan (Національний інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Індія), Keertan Dheda (Університет Кейптауну, Південна Африка), Anzaan Dippenaar (Інститут тропічної медицини принца Леопольда, Бельгія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (Національна програма боротьби з мікобактеріями та туберкульозом, Бразилія), Marjan Farzami (Міністерство охорони здоров'я та медичної освіти Ісламської Республіки Іран), Patricia Hall (Центри з контролю та профілактики захворювань у США), Rumina Hasan (Університет Ага Хана, Пакистан), Cathy Hewison («Лікарі без кордонів», Франція), Farzana Ismail (Національний інститут інфекційних захворювань Південної Африки, Південна Африка), Moses Joloba (Коледж медичних наук Університету Макерере, Уганда), Brian Kaiser (Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами, Швейцарія), Nishant Kumar (Міністерство охорони здоров'я та підтримки сім'ї Індії), Endang Lukitosari (Міністерство охорони здоров'я Індонезії), Troy Murrell (Програма «Міжнародна Глобальна Ініціатива Клінтона», США), Sreenivas Nair (Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Швейцарія), Norbert Ndjeka (Міністерство охорони здоров'я Південної Африки), Van Hung Nguyen (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Центр легеневого здоров'я, В'єтнам), Pang Yu (Національний клінічний центр туберкульозу, Китай), Amy Piatek (Агентство США з міжнародного розвитку, США), Zully Puyén-Guerra (Національний інститут охорони здоров'я, Перу), Paulo Redner (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Фонд Освальдо Круза, Бразилія), Camilla Rodrigues (лікарня Хіндуджа, Індія), Timothy Rodwell (Університет Каліфорнії у Сан-Дієго, США), Andriansyah Rukmana (Національна референс-лабораторія, Індонезія), Samuel Schumacher (Фонд інноваційної діагностики, Швейцарія), Sella Senthil (Центральна організація з контролю за стандартами лікарських засобів, Індія), Thomas Shinnick (незалежний консультант лабораторії, США), Siva Kumar Shanmugam (Національний інститут

досліджень з туберкульозу, Індія), Олена Скрахіна (Республіканський науково-практичний центр пульмонології та фтизіатрії, Білорусь), Тетяна Смирнова (Центральний науково-дослідний інститут туберкульозу при Російській академії наук, Російська Федерація), Titiek Sulistowati (Центр санітарно-гігієнічної лабораторії, Індонезія), Philip Supply (Національний центр наукових досліджень, Франція), Sabira Tahseen (Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Пакистан), Ezio Távora dos Santos Filho (Бразильська мережа науково-дослідних закладів з досліджень туберкульозу, представник громадянського суспільства, Бразилія), Діана Вахрушева (Національний медичний дослідницький центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Російська Федерація), Ірина Васильєва (Національний медичний дослідницький центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Російська Федерація), Timothy Walker (Оксфордський університет, Сполучене Королівство) та Aihua Zhao (Національні інститути контролю продуктів харчування та лікарських засобів КНР, Китай).

ВООЗ також визнає участь додаткових членів Секретаріату ВООЗ: Saskia den Boon, Dennis Falzon, Cecily Miller, Carl-Michael Nathanson та Samuel Schumacher (Глобальна програма по боротьбі з туберкульозом), Corinne Merle (Спеціальна програма досліджень та підготовки фахівців з тропічних хвороб), Mark Lanigan, Anne-Laure Page, Irene Prat та Uta Ströher (програма регулювання та прекваліфікації), Jean de Dieu Iragena (Регіональне бюро ВООЗ для країн Африки), Ernesto Montoro (Регіональне бюро ВООЗ для Америки), Kenza Benani та Martin van den Boom (Регіональне бюро ВООЗ для країн Східного Середземномор'я), Soudeh Ehsani (Регіональне бюро ВООЗ для країн Європи), Vineet Bhatia (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії), Kyung Hyun Oh та Kalpeshsinh Rahevar (Регіональне бюро ВООЗ для країн Західної частини Тихого океану).

Також висловлюємо подяку за внесок усім особам, які здійснювали публічні онлайн-заклики для обговорення та попередніх процесів консультації методом Дельфі для розробки цих ЦПП.

Розробка цього документу здійснювалась за рахунок гранту, наданого Агентством США з міжнародного розвитку та Фондом Білла і Мелінди Гейтс.

Скорочення та аббревіатури

AMK	амікацин
BDQ	бедаквілін
BPaL	бедаквілін, претоманід і лінезолід
BPaLM	бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин
CFZ	клофазимін
DCS	D-циклосерин
DLM	деламанід
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз
ТМЧ	тестування медикаментозної чутливості
EMB	етамбутол
ЕТО	етіонамід
FQ	фторхінолон
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
Нрез-ТБ	чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз
INH	ізоніазид
Тест сечі LM-LAM	ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву
LFX	левофлоксацин
КНСД	країни з низьким та середнім рівнем доходу
LZD	лінезолід
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
МР/Риф-ТБ	мультирезистентний/рифампіцин-резистентний туберкульоз
МР-ТБ	мультирезистентний туберкульоз
МХФ	моксифлоксацин
ТАНК	тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти
СНП	секвенування нового покоління
Pa	претоманід
ПМД	первинна медична допомога
ЕА	експрес-аналіз
ПЦПР	прогностична цінність позитивного результату
пре-ШЛС-ТБ	туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю
PZA	піразинамід
RIF	рифампіцин
НДР	науково-дослідні роботи
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний туберкульоз
ТБ	туберкульоз
ЦПП	цільовий профіль продуктів
США	Сполучені Штати Америки
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
WRD	методи швидкої діагностики, рекомендовані ВООЗ
ШЛС-ТБ	туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Термінологія та визначення

Медикаментозна резистентність

Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) означає тестування штаму комплексу *Mycobacterium tuberculosis*, у якому використовуються молекулярні або генотипові методи виявлення мутацій, що викликають стійкість, або фенотипові методи для визначення чутливості до лікарських засобів.

Чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз (Нрез-ТБ) означає штами комплексу *M. tuberculosis*, резистентні до ізоніазиду (INH), але чутливі до рифампіцину (RIF).

Рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ) викликають штами комплексу *M. tuberculosis*, резистентні до RIF. Ці штами можуть бути чутливими або резистентними до INH (тобто, мультирезистентний туберкульоз [MP-ТБ]), або резистентними до інших протитуберкульозних препаратів першого чи другого ряду. У цьому (та іншому) керівництві випадки MP-ТБ та Риф-ТБ часто об'єднуються у групи з MP-ТБ/Риф-ТБ і підходять для лікування схемами MP-ТБ.

Мультирезистентний туберкульоз (MP-ТБ) викликають штами комплексу *M. tuberculosis*, резистентні принаймні до RIF та INH.

Туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) викликають штами комплексу *M. tuberculosis*, що відповідають визначенню MP-ТБ/Риф-ТБ, а також резистентні принаймні до фторхінолону (FQ), або до левофлоксацину (LFX), або до моксифлоксацину (MXF).

Туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) викликають штами комплексу *M. tuberculosis*, що відповідають визначенню MP-ТБ/Риф-ТБ, а також резистентні принаймні до FQ (LFX або MXF) та принаймні ще до одного препарату групи А (бедаквілін [BDQ] або лінезолід [LZD]).

Типи тестів на основі доступності у периферійних центрах

Периферійні центри (що розглядаються у цьому документі) означають не центральні або контрольні установи, а медичні заклади за місцем проживання пацієнтів (наприклад, громадські центри, поліклініки та центри мікроскопії). У цих умовах можна проводити експрес-аналізи, експрес-аналізи за місцем лікування та тести низької складності, тоді як більш централізовані еталонні діагностичні тести проводити не можна.

Експрес-аналізи (ЕА) означають тести, для яких не потрібен прилад, електрика, обладнання або холододовий ланцюг, а тому їх можна використовувати у закладах охорони здоров'я без лабораторій. Крім того, для виконання цих тестів не потрібні особливі навички. Для деяких ЕА можуть знадобитись невеликі допоміжні пристрої, такі як програми для смартфонів (додатки) або компактні портативні зчитувачі. Прикладами ЕА є експрес-проби з імпрегнованим субстратом або ліпоарабіноманнанові тести.

ЕА за місцем лікування можуть потребувати прилад, що працює від акумулятора та не потребує спеціальної інфраструктури. Як і ЕА, ці тести можна проводити у поліклініках без лабораторій, та їх можуть виконувати фахівці у сфері охорони здоров'я з основними технічними навичками (наприклад, піпетування), оскільки вони не вимагають прецизійності. Прикладом ЕА за місцем лікування є портативна платформа тесту на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК).

Тести низької складності потребують прилад; їх проводять у периферійних лабораторіях (наприклад, центрах мікроскопії) та у деяких випадках у поліклініках з основною лабораторною інфраструктурою та персоналом з основними технічними навичками. Прикладом тесту низької складності є ТАНК на основі картриджа.

Короткий огляд змісту

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з найбільш смертоносних інфекційних хвороб у світі. Незважаючи на позитивну динаміку щодо кількості діагностованих та вилікуваних випадків, станом на 2022 рік (1) глобальні цілі щодо ТБ залишились недосягнутими. Відповідно до актуальних результатів, серед 10,6 мільйонів осіб, у яких ТБ розвинувся у 2022 році, лише 7,5 мільйонам осіб було встановлено діагноз; і хоча це найбільша кількість, зареєстрована за майже три десятиліття, все ще спостерігається значна прогалина між розрахунковою кількістю осіб, у яких щороку розвивається ТБ, та тими, кому було встановлено діагноз (1). Було вжито заходів для скорочення поточних розривів; однак все ще є потреба в розробці інноваційних інструментів, включаючи інноваційну діагностику для покращення виявлення випадків, покращення виявлення медикаментозної резистентності та початку лікування.

З метою інформування про пріоритети щодо науково-дослідних робіт в рамках діагностики ТБ Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у квітні 2014 року опублікувала перші високопріоритетні цільові профілі продуктів (ЦПП) для інноваційної діагностики ТБ (2). Тоді спостерігались ширші діагностичні потреби (2); однак ключові зацікавлені сторони ідентифікували та узгодили 4 високопріоритетні ЦПП (графта А).

Ці високопріоритетні ЦПП щодо діагностики ТБ надали детальні технічні специфікації та експлуатаційні характеристики, важливі для кінцевих користувачів. Таким чином, вони повинні були додатково інформувати та допомогти прискорити розробку продуктів, що задовольняють найбільші та нагальні потреби громадської охорони здоров'я.

Графта А. Високопріоритетні ЦПП щодо інноваційної діагностики ТБ, випущені у 2014 році

- Експрес-тест на основі біомаркерів без мокротиння для виявлення ТБ
- Вибір тактики лікування за місцем проживання або спеціалізований тест для виявлення осіб із підозрою на ТБ
- Експрес-тест для виявлення ТБ з мокротинням на рівні центру мікроскопії системи охорони здоров'я
- Тест медикаментозної чутливості нового покоління, що буде впроваджено на периферійному рівні системи охорони здоров'я, щоб інформувати про рішення щодо схем лікування першої лінії

З моменту випуску цих ЦПП ВООЗ розпочала процес оновлення цих цілей, щоб керувати розробкою нових інструментів та технологій для діагностики ТБ. Цей процес оновлення є невід'ємною частиною розробки ЦПП; наприклад, оновлення здійснюються з урахуванням нових технологій, що переходять зі стадії дослідження та клінічної оцінки до впровадження в країні, а також для зростаючих потреб, специфічних для хворих на ТБ та спільнот, уражених ТБ. Крім того, початковий часовий горизонт, запропонований ВООЗ для обґрунтованості високопріоритетних ЦПП, досягнуто.

Завдяки цьому процесу оновлення ЦПП не лише було адаптовано до поточного контексту з пристосуванням цілей до потреб кінцевих користувачів, але вони також були узгоджені із загальними стратегічними пріоритетами ВООЗ. Сюди входить Стратегія подолання туберкульозу (2016-2035) (3), задачі «Потрійний мільярд» (4) та додаткові фактори підтримки цілей первинної медичної допомоги та загального охоплення послугами охорони здоров'я.

У цьому документі міститься два наразі чинних ЦПП: нещодавно оновлений ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення ТБ та опублікований у 2021 році ЦПП щодо ТМЧ до *M. tuberculosis* (5, 6) нового покоління на периферійному рівні. Оновлені та консолідовані ЦПП вперше вводять визначення експрес-аналізів (ЕА) та ЕА за місцем лікування, та вони пов'язують їх із класом наразі рекомендованих діагностичних технологій низької складності. Швидкий діагностичний ЦПП не розрізняє тести з мокротинням та тести без мокротиння, що означає, що будь-який із варіантів буде прийнятним, якщо діагностичний інструмент відповідає необхідній цілі. Крім того, це знаменує перший процес розробки ЦПП щодо діагностики ТБ ВООЗ, у якому застосовувався підхід на основі моделі для обговорення продуктивності та вартості нових тестів.

Оновлення цих ЦПП об'єднало міждисциплінарних фахівців та зацікавлених сторін, які зробили внесок у цю роботу через участь у процесах консультації методом Дельфі, публічних відкритих закликах для посилення залучення громадськості та консультаціях з технічними фахівцями. Були скликані консультаційні зустрічі із зацікавленими сторонами для об'єктивного обговорення досвіду та поглядів фахівців на ці переглянуті цілі.

У **графі В** нижче описані деякі з ключових змін, що стали результатом взаємодії із зацікавленими сторонами на багатьох рівнях під час перегляду та доопрацювання цих ЦПП.

Графа В. Огляд змін, що обговорюються в оновлених ЦПП щодо діагностики ТБ ЦПП щодо діагностичного тесту для виявлення легеневого ТБ на периферійному рівні (поточне оновлення 2024 року)

- встановлює пріоритети класів технологій, доступних у периферійних центрах;
- відкриває можливість для різних технологій для розробки рішень, як з мокротинням, так і без нього, на основі ТАНК або без ТАНК (наприклад, біомаркер ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву [LF-LAM]);
- забезпечує амбіційні, але реалістичні цілі, отримані шляхом моделювання

ЦПП щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) нового покоління (оновлення 2021 року) (6)

- пріоритет для тестування протитуберкульозних препаратів наразі включає тестування резистентності до фторхінолонів (FQ) та інших препаратів групи А, таких як бедаквілін (BDQ);
- цільова популяція є більш інклюзивною та охоплює осіб різного віку, які потребують оцінки медикаментозної резистентності;
- були переглянуті різні типи зразків для включення інших клінічно значущих зразків для виявлення ТБ;
- є нові міркування щодо часу досягнення результату, пов'язані з рішеннями щодо лікування

ВООЗ очікує, що ці зміни допоможуть інформувати та направляти зацікавлені сторони, які беруть участь у розробці діагностики ТБ, включаючи виробників діагностичного обладнання, партнерства з розробки продуктів, науковців, фінансуючих організацій та інших зацікавлених сторін.

Список літератури до короткого огляду змісту

1. Global tuberculosis report 2023 (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>).
2. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting, 28-29 April 2014 (WHO/HTM/TB/2014.18). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2014.18>).
3. The End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2015.19). Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTM-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1>).
4. Thirteenth general programme of work, 2019-2023: promote health, keep the world safe, serve the vulnerable (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications/i/item/thirteenth-general-programme-of-work-2019-2023>).
5. Target product profile for next-generation drug-susceptibility testing at peripheral centres (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343656/9789240032361-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).
6. MacLean EL, Miotto P, Gonzalez Angulo L, Chiacchiarretta M, Walker TM, Casenghi M et al. Updating the WHO target product profile for next-generation Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing at peripheral centres. PLoS Glob Public Health. 2023;3:e0001754. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001754>.



1. Вступ

Відповідно до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку на туберкульоз (ТБ) хворіє понад 10 мільйонів осіб (1). Глобальна захворюваність на ТБ невпинно знижується, а діагностика покращується, кількість бактеріологічно підтверджених випадків ТБ зростає; однак все ще спостерігається велика прогалина між розрахунковою захворюваністю на ТБ та кількістю вперше діагностованих випадків, при цьому близько 30 % випадків не враховуються. Останнім часом охоплення діагностикою ТБ також зросло, але лише 47 % із 7,5 мільйонів осіб, у яких у 2022 році вперше діагностували ТБ, пройшли тестування методами швидкої діагностики, рекомендованими ВООЗ (WRD), що застосовувались на початку. Серед осіб, у яких у 2022 році було бактеріологічно підтверджено легеневий ТБ, 73 % (2,9/4,0 мільйона) пройшли подальше тестування для визначення резистентності до рифампіцину (RIF), що демонструє підвищення з 69 % (2,4/3,5 мільйона) у 2021 році (1). Проблема ускладнюється тим, що медикаментозна резистентність залишається загрозою через неправильну діагностику та лікування, що, у свою чергу, призводить до неналежних схем лікування. Крім того, перебої у постачанні лікарських засобів або погана прихильність до лікування ще більше посилюють медикаментозну резистентність до *Mycobacterium tuberculosis* та поточний цикл передачі. Наприклад, у 2022 році лише у 43 % осіб, у яких розвинувся мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ (MP/Риф-ТБ), було встановлено діагноз та розпочато лікування (1).

Впровадження стратегії «світу, вільного від ТБ» вимагає своєчасної діагностики ТБ для коригування лікування та припинення передачі. Однак прогрес у розробці нових та кращих тестів був повільнішим, як і застосування існуючих WRD; наприклад, у деяких країнах з низьким та середнім рівнем доходу (КНСД) мікроскопічне дослідження мокротиння залишається основним інструментом діагностики ТБ. Крім того, незважаючи на те, що діагностика ТБ значно розширилась, все ще існує нагальна потреба прискорити глобальні заходи реагування шляхом оптимізації існуючих інструментів та інтенсифікації науково-дослідних робіт (НДР), як зазначено у перших цільових профілях продуктів (ЦПП) для діагностики ТБ, випущених у квітні 2014 року (2), а також відповідно до Стратегії подолання туберкульозу (3). У цьому контексті ВООЗ тісно співпрацювала з ключовими зацікавленими сторонами у встановленні пріоритетів НДР для діагностики ТБ, а також у розробці та оновленні цих глобальних ЦПП. ЦПП ВООЗ можуть стимулювати інновації, надаючи спонсорам та розробникам інформацію, що роз'яснює громадську охорону здоров'я та програмні перспективи щодо продуктивності та експлуатаційних характеристик терапевтичних засобів, вакцин, діагностичних препаратів та інших пристроїв. У свою чергу, це допомагає світовій спільноті фахівців з ТБ узгодити НДР із потребами спільноти фахівців з ТБ та уряду, глобальними цілями та пріоритетами (3, 4), щоб швидко виявляти *M. tuberculosis* та медикаментозну резистентність на більшості основних рівнях медичної допомоги. Крім того, ЦПП допомагають покращити співпрацю та координацію в розробці нових діагностичних підходів.

Цей документ замінює високопріоритетні ЦПП 2014 року для нової діагностики ТБ (2) та містить розділ про тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) нового покоління у периферійних центрах, що був випущений у 2021 році (6). Крім того, ці консолідовані ЦПП розраховані на 5 років розвитку та просування діагностики ТБ.

1.1 Мета та цільова аудиторія

ЦПП ВООЗ є стратегічними довідковими документами, призначеними для полегшення та прискорення розробки лікарських засобів та виробів медичного призначення, що відповідають найбільшим та нагальним потребам громадської охорони здоров'я. Таким чином, загальна мета цих ЦПП – узгодити продуктивність та експлуатаційні характеристики діагностичних тестів для виявлення ТБ на периферійному рівні системи охорони здоров'я з потребами користувачів.

Цільова аудиторія включає розробників та виробників тестів, зацікавлених у виході на ринок тестів для діагностики ТБ, органи державного регулювання та контролю, ВНЗ, науково-дослідні установи, партнерства з розробки продуктів, неурядові організації (НУО), громадські організації та донорів.

1.2 Загальна інформація

Швидка, більш чутлива та точна діагностика, що проводиться за місцем лікування, є основою сучасної медицини. Десятиліттями діагностичні тести для виявлення *M. tuberculosis* були недостатньо ефективними; однак останнім часом в рамках діагностики ТБ було розроблено нові молекулярні тести. Хоча більш чутлива діагностика – особливо тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК) низької та середньої складності – замінила звичайні мікробіологічні методи (7), ці технології, як правило, не призначені для універсального застосування на периферійному рівні, наприклад, у закладах ПМД. Потрібні діагностичні тести, що б краще реагували на зростаючі потреби у допомозі, орієнтованій на пацієнта; такі інструменти включають тести, призначені для найбільш децентралізованих рівнях медичної допомоги (тобто там, де люди вперше взаємодіють з системою охорони здоров'я) та доступні за ціною.

Швидкі діагностичні тести для виявлення малярії з'явилися на початку 1990-х років (8), а на ВІЛ-інфекцію на початку 2000-х років (9); навпаки, швидкі діагностичні тести для виявлення всіх передбачуваних випадків ТБ на периферійному рівні ще недоступні. У 2015 році ВООЗ рекомендувала застосування ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) для допомоги в діагностиці ТБ серед ВІЛ-інфікованих осіб в особливих умовах (10, 11). Незважаючи на те, що тест сечі LF-LAM став першим експрес-тестом для виявлення ТБ на основі біомаркерів через свою неоптимальну чутливість у інших субпопуляціях, його застосування було обмежено ВІЛ-позитивними особами з ознаками та симптомами ТБ або з пізньою стадією ВІЛ-інфекцією, або тяжкохворими (7, 10, 11).

Під час розробки інноваційної діагностики ТБ виникає багато проблем, починаючи від вродженої природи *M. tuberculosis* (тобто, повільний ріст) та закінчуючи проблемами діагностики ТБ у різних субпопуляціях (наприклад, позалегеновий, дитячий ТБ та люди, які живуть з ВІЛ, а також хворі на лікарсько-стійкий ТБ). Стосовно останнього пункту точне виявлення медикаментозної резистентності має свої проблеми, починаючи від складних вроджених та набутих механізмів резистентності *M. tuberculosis* до клінічних еталонних точок та надійних методів ТМЧ, особливо для нових сполук та нових схем лікування. Крім того, специфічні контекстуальні фактори ще більше посилюють прогалини у діагностиці; наприклад, у країнах з обмеженими ресурсами, у яких не вистачає інфраструктури, кваліфікованого персоналу та доступу до діагностичних інструментів.

Під час розробки нових та швидких діагностичних тестів для виявлення ТБ необхідно враховувати необхідність зниження втрат для подальшого спостереження під час першого звернення до медичних служб та протягом періоду між діагностикою та початком лікування ТБ. Таким чином, оптимальними були б тести, що виявляють *M. tuberculosis* та медикаментозну резистентність для подальшої підтримки належного початку лікування. Такі тести могли б покращити програми боротьби з ТБ та догляд за пацієнтами двома способами: по-перше, вони збільшили б кількість пацієнтів, яким встановлюється діагноз та які отримують ефективне лікування, та зменшили б передачу; по-друге, вони б знизили захворюваність та смертність, оскільки у пацієнтів буде встановлено діагноз та розпочато лікування раніше.

Незважаючи на те, що рівень складності є лише одним із елементів, що повинен керувати НДР, подальшим розгортанням та впровадженням тесту, через ситуації у країнах з важким тягарем епідемії ТБ, чим простішим, портативнішим та довговічнішим є тест, тим більш імовірно, що його буде впроваджено у периферійних центрах. Для таких тестів також необхідна спрощена підготовка зразків, мінімальні вимоги до експлуатації та технічного обслуговування, а також своєчасні результати, що легко тлумачити (щоб скоротити час виконання та знизити втрати під час подальшого спостереження).

1.21 Міркування щодо оновлення ЦПП щодо швидких діагностичних тестів для виявлення ТБ у периферійних центрах

З 2014 року ситуація сильно змінилась; ЦПП необхідно було оновити для виявлення ТБ, враховуючи розвиток нових діагностичних технологій, типів зразків, портативних приладів та інноваційних стратегій відбору зразків.

В усьому світі прибл. 40 % випадків легеневого ТБ не були підтверджені бактеріологічно,¹ що свідчить про надмірну довіру до клінічної діагностики за рахунок цілеспрямованих, своєчасних та ефективних схем лікування. Це підкреслює гостру потребу в експрес-тестах, особливо у периферійних центрах та серед важкодоступних груп населених, де є недостатній або відсутній доступ до WRD, механізми направлення непослідовні, а постачальники медичних послуг в основному залежать від клінічного діагнозу.

Цей оновлений ЦПП виходить за рамки поточного підходу до діагностики ТБ, переводячи переважно лабораторне тестування мокротиння на нелaboratorне тестування з використанням альтернативних типів зразків та технологій, що є менш чутливими, але більш доступними.

У 2023 році ВООЗ випустила стандарт загального доступу до методів швидкої діагностики ТБ, забезпечивши 12 проміжних оцінок у каскаді діагностики, що необхідно прийняти та відстежувати (12). Стандарт наголошував на необхідності охоплення всіх осіб, які потребують тестування, надання доступу до тестування в рамках ПМД за рахунок надання своєчасних послуг із гарантованою якістю та досягнення універсального ТМЧ.

Суттєвою перешкодою для доступу, незважаючи на наявність тестів низької складності, були розрахункові характеристики та вартість таких технологій для масштабного впровадження в закладах ПМД, де електроенергія може бути нестабільною, а умови навколишнього середовища неконтрольованими. Цей ЦПП вперше запровадив визначення ЕА та ЕА за місцем лікування, відносячи їх до існуючого класу діагностики низької складності. Оптимальним є тест, що можна використовувати там, де його потребують; або простий рутинний ЕА, подібний до експрес-тесту для виявлення ВІЛ, або, принаймні, ЕА за місцем лікування, що працює від акумулятора та має достатню продуктивність, щоб задовольнити очікуваний попит та бути доступним за ціною (рис. 1.1).

¹ Серед 6,2 мільйонів людей, у яких у 2022 році було діагностовано легеневий ТБ, ТБ був бактеріологічно підтверджений у 63 %.

Рис. 1.1. Діагностичні тести для виявлення ТБ – наближеність до медичних закладів та складність

	ЕА	ЕА за місцем лікування	Низька складність
Складність			
Обладнання	Ні ❌	Можливо, як правило, працюють від акумулятора	Так ✅
Інфраструктура	Ні ❌	Ні ❌	Основні лабораторні вимоги (тобто необхідне джерело живлення), але інфраструктура неспеціалізованої лабораторії
Жорсткі	Відсутні або мінімальні навички	Основні технічні навички (піпетування, прецизійність не критична)	Основні технічні навички (піпетування, прецизійність не критична)

ЕА: експрес-аналіз

^aВідсутні або мінімальні навички – це мінімальні вимоги до тестування. Очікується, що будь-яка особа, яка раніше не проводила жодного тесту, може виконати ці тести та тлумачити результати. Прикладами таких тестів є тест на вагітність та експрес-тест на COVID-19.

Додатковою перешкодою для тестування на ТБ на периферійному рівні є забір зразків. Тестування на ТБ, як правило, проводиться з використанням мокротиння; однак отримання зразків мокротиння високої якості, особливо у певних групах пацієнтів (наприклад, діти, хворі на ВІЛ-інфекцію або особи з підозрою на позалегеневий ТБ), було ускладненим. Крім того, забір та обробка мокротиння або інших дихальних проб (наприклад, бронхоальвеолярний лаваж) передбачає особливі міркування щодо біологічної безпеки для медичного та лабораторного персоналу, що збільшує навантаження на інфраструктуру охорони здоров'я. Таким чином, ефективність WRD для виявлення *M. tuberculosis* була обмежена застосуванням на необроблених (вихідних) або оброблених зразках мокротиння, що означає, що їхня діагностична точність для зразків, відмінних від зразків мокротиння, обмежена.

Діагностичні інструменти, такі як Xpert® MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra), рекомендується використовувати на зразках (спонтанно відхаркуваного або індукованого) мокротиння, аспірату носоглотки або шлункового аспірату; також з 2021 року до переліку зразків для діагностики ТБ у дітей додано зразки калу (13). Використання цих інструментів демонструє значний прогрес, але розширене використання неінвазивних або легкодоступних зразків зробить тестування більш доступним у країнах з обмеженими ресурсами та за відсутності складної інфраструктури. Спрощений забір зразків (або зразків, що забираються самостійно) був би зручнішим для пацієнта, зменшував би дискомфорт та покращував доступність, контакт з хворим, а також своєчасне лікування та догляд у периферійних центрах.

При розробці інноваційної діагностики ТБ розглядався позалегеневий ТБ, на який припадає прибл. 17 % усіх випадків ТБ в усьому світі (14). Як правило, позалегеневий ТБ був пов'язаний із затримкою діагностики, пов'язаною з недоступністю тестів, низькою олігобацилярністю у біологічних зразках та підвищенням віддаленої летальності.

1.22 Міркування щодо оновлення ЦПП щодо ТМЧ на *M. tuberculosis* нового покоління у периферійних центрах

Останніми роками підхід до лікування ТБ різко змінився завдяки відкриттю нових протитуберкульозних препаратів та нових комбінацій препаратів (іноді препаратів другого ряду), що призвели до більш ефективних схем лікування. Таким чином, є нагальна потреба визначити пріоритети НДР для усунення прогалин у виявленні медикаментозної резистентності.

У 2021 році ВООЗ оцінила нову схему лікування лікарсько-чутливого ТБ. Замість звичайної 6-місячної схеми на основі RIF, ізоніазиду (INH), піразинаміду (PZA) та етамбутолу (EMB) альтернативою є 4-місячна комбінована схема на основі фторхінолону (FQ) (15, 16).

Чутливий до RIF, резистентний до INH ТБ (тобто Нрез-ТБ) є більш поширеним, ніж МР/Риф-ТБ, та пов'язаний із гіршими результатами лікування (17). Однак Нрез-ТБ залишається недіагностованим через відсутність тестування на резистентність до INH. Крім того, Нрез-ТБ вимагає застосування FQ; таким чином, зростає потреба у початковому тестуванні резистентності до RIF, INH та FQ (18).

Схеми лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) помітно змінилися за останні 5 років із появою нових препаратів, таких як бедаквілін (BDQ), деламанід (DLM) та претоманід (Pa), а також із застосуванням перепрофільованих препаратів, таких як лінезолід (LZD) та клофазимін (CFZ) (18).

- Важливим прогресом у лікуванні та догляді за хворими на ЛС-ТБ є рекомендація щодо застосування ВРaL (BDQ, Pa та LZD) або ВРaLM (BDQ, Pa, LZD та моксифлоксацин [MXF]) як лікування першої лінії для всіх хворих на МР/Риф-ТБ, які відповідають критеріям прийнятності (18). Ця повністю пероральна 6-місячна схема продемонструвала чудові результати навіть у хворих на ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) та є економічно ефективною. Однак поява нових препаратів та занепокоєння щодо розвитку медикаментозної резистентності зробили швидкі молекулярні тести більш актуальними.
- 9-місячна схема лікування МР/Риф-ТБ все ще рекомендована для певних популяцій, які наразі не відповідають критеріям ВРaL/ВРaLM. У цій схемі ін'єкційний препарат було замінено на BDQ (застосовувався протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином (LFX)/MXF, етіонамідом (ЕТО), EMB, високодозованим INH, PZA та CFZ протягом 4 місяців в інтенсивній фазі. У осіб, які не відповідали критеріям прийнятності або у яких лікування не було успішним ні у 6-місячній, ні у 9-місячній схемі, можна підібрати індивідуальну схему на основі усіх доступних препаратів з відомою або можливою чутливістю (18).

Тест медикаментозної чутливості нового покоління на периферійному рівні потрібен для допомоги у виборі схеми; отже, цей ЦПП було оновлено, щоб керувати НДР та задовольнити нові потреби. Нові діагностичні тести, що будуть використовуватись на периферійному рівні, повинні перевіряти резистентність до RIF, INH, FQ (MFX та LFX) та BDQ, щоб полегшити вибір належної схеми лікування. Встановлення пріоритетів тестування цих препаратів засноване на оцінці важливості кожного протитуберкульозного препарату в рекомендованих наразі схемах.

Зміни у лікуванні вносились паралельно з новими стрімкими розробками діагностичних технологій. Перші молекулярні тести, рекомендовані ВООЗ для раннього виявлення медикаментозної резистентності, були засновані на технологіях зворотної гібридизації; вони забезпечували точне ТМЧ, але вимагали спеціалізованої інфраструктури та навичок. З того часу було розроблено молекулярні тести в режимі реального часу, що можуть виявити резистентність до RIF, а тепер і до інших препаратів (наприклад, INH та FQ). Ці тести можуть надати результати за лічені години, є автоматизованими (тому вимагають лише основних навичок) та не вимагають спеціалізованої лабораторної інфраструктури; отже, їх можна проводити у децентралізованих центрах, таких як лабораторії мікроскопії.

Зрештою, виявлення молекулярної медикаментозної резистентності залежить від бази даних про мутації, пов'язані з медикаментозною резистентністю, та їхньої відносної частоти у популяціях. Щоб вирішити цю проблему, ВООЗ

створила каталог мутацій та їхнього зв'язку з резистентністю, зіставивши велику колекцію даних про ізоляти із результатами фенотипічного ТМЧ та повногеномного секвенування. Каталог призначений для розробників та дослідників для розробки нових тестів та послідовного та надійного тлумачення мутацій для технологій секвенування (19).

Наразі ВООЗ рекомендує цілеспрямовані методи секвенування нового покоління (СНП), що можуть забезпечити комплексні профілі ТМЧ, що охоплюють кілька генів-мішеней з інформацією про резистентність на рівні нуклеотидів та впливають на прийняття клінічних рішень. Ці продукти можуть виявляти резистентність до нових та перепрофільованих препаратів, усуваючи велику прогалину. Технології СНП відрізняються за складністю та розміром, деякі з них достатньо малі та не портативні. Однак для спрощення процедур тестування та необхідної інфраструктури потрібен подальший прогрес.

З урахуванням змін у лікуванні та діагностиці, ВООЗ переглянула визначення ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) та ввела нове визначення пре-ШЛС-ТБ (20). Ці зміни також були зумовлені зміною пріоритетів ін'єкційних препаратів другої лінії, що більше не вважаються основними препаратами для лікування ЛС-ТБ. Амікацин (АМК) було віднесено до препарату групи С, тоді як канаміцин (KAN) та капреоміцин (CAP) більше не рекомендуються після перевірки доказових даних. Нове визначення також було оновлено для встановлення пріоритетів препаратів групи А, що наразі рекомендовані як основні препарати. Було переглянуто такі визначення:

- **пре-ШЛС-ТБ** – це ТБ, спричинений штамми *M. tuberculosis*, що відповідають визначенню МР/Риф-ТБ та також є резистентними до FQ; та
- **ШЛС-ТБ** – це ТБ, спричинений штамми *M. tuberculosis*, що відповідають визначенню МР/Риф-ТБ та також є резистентними до FQ та принаймні до ще одного препарату групи А.

Ці зміни ще більше підтверджують необхідність оновлення ЦПП через сувору вимогу щодо швидкого та точного тестування препаратів групи А та зниження пріоритетів ін'єкційних препаратів.

Поширеність медикаментозної резистентності у популяції може змінюватись внаслідок таких факторів, як попередній вплив, лікувальна практика в різних регіонах та частота первинної або набутієї медикаментозної резистентності. Дослідження у 5 країнах продемонструвало, що частота резистентності до FQ на основі популяції становила 4,4 % або менше у 4 країнах, але 11,1 % у п'ятій (21). Навпаки, серед хворих на Риф-ТБ частота резистентності до FQ була навіть вищою – 12,3-30,7 %. Наявність в анамнезі лікування також є важливим фактором, причому частота резистентності до RIF та INH є вищою серед осіб, які раніше отримували лікування, порівняно з тими, хто раніше не отримував лікування. Крім того, гетерорезистентність, що є незвичайною для більшості препаратів, добре описана для FQ, а тому є важливим фактором для розробників препаратів та діагностики. Також спостерігалась перехресна резистентність; така резистентність дозволяє приймати рішення щодо зміни лікування на користь кількох препаратів відповідно до одного гену-мішені. Таким чином, мутації у промоторній області *inhA* пов'язані з резистентністю до ETO та INH, тоді як мутації у гені *Rv0678* можуть призводити до резистентності як до BDQ, так і до CFZ (22, 23).

Іншим важливим фактором є наявність в анамнезі резистентності до одного або кількох препаратів, оскільки це може змінити перебіг резистентності до інших препаратів та вплинути на ефективність тесту, залежно від популяції, обраної для тестування. Наприклад, RIF є препаратом-індикатором: за наявності резистентності до RIF резистентність до інших протитуберкульозних препаратів буде більш імовірною. У міжнародному наглядовому дослідженні частота випадків Риф-ТБ була вище 40 % для PZA та вище 65 % для INH, але нижче 30 % для FQ (24).

Деякі фактори дозволяють приймати відповідні та специфічні стратегії впровадження будь-якого нового тесту для виявлення ТБ у процесі розробки. Такими факторами є різноманітність ресурсів та потреб у

різних країнах; географічна мінливість епідеміології ТБ та пов'язаних супутніх захворювань, а також ЛС-ТБ; та спеціалізований характер різних технічних процедур. Надання вказівок щодо стратегій впровадження виходить за рамки цього документа; однак характеристики, визначені у ЦПП, повинні враховувати ключові етапи у впровадженні та розширенні діагностичних інструментів (25).



2. Методика

Цей процес оновлення та консолідації просуває роботу, проведenu під час розробки перших високопріоритетних ЦПП щодо інноваційної діагностики ТБ (2). Ці ЦПП є результатом процесу консультації між багатьма зацікавленими сторонами у глобальному медичному та науковому середовищі. Опубліковано методологію для оновлення ЦПП щодо ТМЧ до *M. tuberculosis* нового покоління (6); важливо відзначити, що у процесі консолідації було внесено зміни у формат та незначні редакційні зміни; однак технічний зміст ЦПП щодо ТМЧ нового покоління залишився незмінним. За потреби застосовувались додаткові процеси розробки та оновлення кожного ЦПП; наприклад, у поточному оновленні для діагностичного тесту для виявлення *M. tuberculosis* у периферійних центрах (рис. 2.1), параметри, пов'язані з продуктивністю та витратами, були отримані за допомогою моделювання.

Переглянуті ЦПП розглядались на консультації методом Дельфі та повторно переглядались після кількох циклів зворотного зв'язку та консультацій. Проекти ЦПП також були доступні для відкритого обговорення на веб-сайті ВООЗ до доопрацювання під час консультацій, що включали зворотній зв'язок, зібраний протягом процесу. Див. детальну інформацію нижче.

Рис. 2.1. Огляд процесу розробки та оновлення цих ЦПП



НДР: науково-дослідні роботи; ЦПП: цільовий профіль продуктів; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

^aВарто зазначити, що моделювання було впроваджено лише в оновленні ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення

Mycobacterium tuberculosis на периферійному рівні.

2.1 Процес встановлення пріоритетів та підготовка ЦПП

З моменту випуску ЦПП у 2014 році була проведена подальша робота з розширення певних попередніх діагностичних потреб (26, 27); крім того, ВООЗ продовжувала залучати різних зацікавлених сторін та партнерів для збору зворотного зв'язку та оновлювати діагностичні пріоритети. Для поточного оновлення

були проведені консультації з різними зацікавленими сторонами щодо поточного стану діагностики ТБ та елементів, для яких необхідно встановити пріоритети, враховуючи основні розробки у діагностиці ТБ та нові потреби, зазначені раніше. Інформація та досвід фахівців з діагностики ТБ та клінічних лабораторних досліджень були невід'ємною частиною розробки, інформуючи про розмежування основних параметрів в рамках цих ЦПП.

2.2 Створення наукової групи з розробки ЦПП

Було створено наукову групу з розробки ЦПП щодо оновлення² ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні. Група включала фахівців з країн із високим та низьким тягарем ТБ, які мають досвід у сфері мікробіології, мікобактеріології, молекулярній біології, системах охорони здоров'я, ціноутворенні, закупівлі та регулюванні виробів медичного призначення, із збалансованим географічним та гендерним представництвом. До неї також увійшли фахівці з інфекційних захворювань та науковці або дослідники з великим досвідом діагностики ТБ. Крім того, щоб враховувати точки зору та потреби хворих на ТБ та їхніх громад, представники громадських організацій брали участь у цьому процесі.

Усі члени наукової групи з розробки ЦПП діяли від власного імені (тобто, вони не представляли інші сторонні організації, органи або уряди). Відповідно до стандартних процедур ВООЗ щодо повідомлення та оцінки інтересів, усі члени групи повинні були повідомити про будь-які фінансові інтереси, відносини або діяльність, що можуть впливати на їхню об'єктивність або прийняття рішень у контексті цієї роботи. Таким чином, усі члени заповнили форму заяви про наявність/відсутність зацікавленості ВООЗ та пройшли онлайн-опитування, під час якого можна було виявити конфлікт інтересів, що міг бути непоміченим або про який не повідомляли під час попередніх оцінок. Крім того, усім фахівцям порадили повідомляти ВООЗ про будь-які зміни у відповідних інтересах під час процесу. Не повідомлялось про суттєвий конфлікт інтересів у жодного з членів наукової групи з розробки ЦПП.

2.3 Моделювання значень точності діагностики

Було виконано моделювання для оцінки та кращого повідомлення про значення діагностичної точності, зазначені у ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні (28).

Модель була створена для визначення компромісів вибору між розширеною доступністю тестування та мінливою точністю нових діагностичних інструментів у сферах охорони здоров'я Індії, Кенії та Південної Африки (28). Ці країни були обрані, тому що у них різні плани ведення пацієнта, методи діагностики та характеристики популяції, що робить моделювання інноваційної діагностики в цих умовах актуальним в усьому світі. Три ключові діагностичні параметри – тип зразка (зразок мокротиння або зразок без мокротиння), тип тестування (ЕА, ЕА за місцем лікування та місце з доступом до тестування низької складності) та час отримання результату – були невід'ємними компонентами моделі. Базовий сценарій включав шлях пацієнта від появи симптомів до встановлення діагнозу, оцінюючи необхідні візити пацієнта та можливі відхилення від системи охорони здоров'я.

Результати цього моделювання відрізнялись у 3 країнах через відмінності у планах ведення пацієнта та існуючих стандартах лікування (Таблиця 2.1). Результати продемонстрували, що нові ЕА з мінімальною чутливістю при бл. 70 % та 78 % для зразків мокротиння та зразків без мокротиння, відповідно, можуть призводити до порівнянного або кращого виявлення випадків порівняно з поточним стандартом

²Для оновлення ЦПП щодо ТМЧ до *M. tuberculosis* нового покоління на периферійному рівні ВООЗ скликала групу з при бл. 70 фахівців з 25 країн під час консультації із зацікавленими сторонами у березні 2021 року. Додаткова інформація про фахівців, які брали участь у цьому процесі, доступна в іншому місці (6).

лікування у кожній країні (28). Мінімумально прийнятні значення чутливості тесту, отримані в результаті цієї моделі, розглядалися під час консультації методом Дельфі та процесу відкритого обговорення, а також додатково обговорювались під час консультацій із зацікавленими сторонами з науковою групою з розробки ЦПП (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1. Змодельовані мінімумально прийнятні значення чутливості

Країна	ЕА		ЕА за місцем лікування		Тести низької складності	
	З мокротинням	Без мокротинням	З мокротинням	Без мокротинням	З мокротинням	Без мокротинням
Індія	74 %	70 %	77 %	71 %	82 %	77 %
Південна Африка	78 %	65 %	86 %	70 %	91 %	75 %
Кенія	71 %	59 %	79 %	65 %	80 %	66 %
Запропонований мінімум	78 %	70 %	86 %	71 %	91 %	77 %

ЕА: експрес-аналіз.

Підхід до уникнення додаткових витрат застосовувався для створення різних моделей ціноутворення після першого введення зацікавленими сторонами. Методика передбачала використання попередньо встановленого бюджетного пакету або загальних витрат на тестування змодельованої групи за допомогою тесту низької складності з мокротинням вартістю 8 дол. США та поширеністю ТБ серед досліджуваної популяції 10 %. Значення чутливості для кожного типу тесту (з мокротинням або без мокротинням; ЕА, ЕА за місцем лікування або тести низької складності) та кількість людей, щодо яких очікувалось охоплення кожним типом діагностичного інструменту, були отримані на основі інформації, зібраної шляхом моделювання (28). Починаючи з вихідної вартості тесту низької складності з мокротинням у 8 дол. США, що відображає наразі наявні варіанти, тест повинен був визначити порогове ціноутворення без додаткових витрат для різних сценаріїв, враховуючи, що деякі типи тестування збільшать кількість проведених тестів. Для оптимального ціноутворення було прийнято амбіційний варіант, що передбачає, що витрати на тести низької складності з мокротинням будуть нижчими. Вихідну вартість тестів низької складності з мокротинням було зменшено вдвічі до 4 дол. США, що стало відправною точкою для подальшої стратифікації на основі різних типів зразків та закладів охорони здоров'я. Цей підхід не повинен був забезпечити стандартну ціну; це була відправна точка для сприяння плідним обговоренням та прийняттю рішень. Мета – визначити основні принципи ціноутворення та знайти справедливий баланс, враховуючи різні точки зору всередині групи.

Інша аналітична методика передбачала збереження бюджетного пакету за базового сценарію зі встановленням вартості 8 дол. США за тест низької складності з мокротинням, застосуванням тих самих значень чутливості моделювання та тієї самої захворюваності на ТБ в 10 % у досліджуваній популяції, але з підвищенням рівня виявлення на 30 %. Це збільшення рівня виявлення було засновано на припущенні, що нові тести збільшать кількість проведених тестів, залишаючись у межах бюджетного пакету. У попередній моделі основна увага була зосереджена на простій зміні ціноутворення для оптимальних сценаріїв шляхом її зниження з 8 дол. США до 4 дол. США, а потім на оцінці подальшої стратифікації. Однак, при застосуванні підходу до уникнення додаткових витрат та при досягненні збільшення виявлення випадків на 30 %, оптимальна ціна за тест низької складності з мокротинням становила 4,90 дол. США (див. Додаток 1 для отримання додаткової інформації).

24 Консультація методом Дельфі

Проекти документів щодо ЦПП були підготовлені для сприяння обговоренню між різними групами зацікавлених сторін. У період з 9 червня по 10 липня 2023 року проєкт документа щодо ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні було надано шляхом консультації методом Дельфі з фахівцями національних програм боротьби з ТБ, референс-лабораторій з ТБ, технічних установ

та дослідниками, виконавцями та клініцистами, фінансовими організаціями, представниками сфери промисловості та захисниками інтересів хворих. Консультація методом Дельфі щодо ЦПП щодо ТМЧ нового покоління проводилась з квітня по травень 2019 року з подібною аудиторією.

Для цього процесу визначенням консенсусу було 80 % згоди. Учасників попросили висловити свій рівень згоди із запропонованими характеристиками відповідно до попередньо визначеної шкали Лайкерта від 1 до 5 (1 – не згоден, 2 – переважно не згоден, 3 – маю нейтральну думку, 4 – здебільшого згоден та 5 – повністю згоден). Граничне значення 80 % було встановлено як порогове значення для вираження згоди з параметрами, викладеними у ЦПП під час процесу Дельфі. Учасників також попросили надати коментарі на підтримку своєї оцінки (особливо, коли вони не погоджувались та оцінили характеристику на 3 або нижче).

Загалом, результати процесу Дельфі продемонстрували високий рівень згоди для більшості показників, досліджених у цих ЦПП (див. **Додаток 1** та **Додаток 2**). У разі ЦПП щодо ТМЧ нового покоління не було досягнуто (початкової) згоди з мінімальними або оптимальними вимогами щодо таких характеристик: пріоритет протитуберкульозних препаратів для тестування, межа виявлення незначних варіантів та сумнівні результати під час виявлення (29). Крім того, у разі ЦПП щодо експрес-тесту найбільш обговорюваними питаннями було ціноутворення на окремі тести та капітальні витрати на прилад, а також попередньо запропоновані мінімальні періоди часу досягнення результату. Однак консенсус було досягнуто шляхом послідовних ітерацій під час оновлення цих ЦПП.

2.5 Медична консультація для населення та процес обговорення

Запропоновані переглянуті версії ЦПП (2), що включали зміни, внесені після відповідної консультації методом Дельфі, були надіслані в електронному вигляді з метою відкритого обговорення через форму даних ВООЗ. Період доступу до проєкту версії 0.1 кожного з цих ЦПП тривав принаймні³ 28 днів.

Цільова аудиторія включала керівників програм боротьби з ТБ, фахівців лабораторій, практикуючих лікарів, виконавців, дослідників, представників громадських організацій та сфери промисловості, а також захисників інтересів хворих. Коментарі були проаналізовані кількісно та згруповані за темами, за можливості. Результати процесу відкритого обговорення наведені у **Додатку 1** та **Додатку 2**.

2.6 Консультація наукової групи з розробки ЦПП

13-14 вересня 2023 року було організовано консультацію наукової групи з розробки ЦПП. Зворотній зв'язок, отриманий у процесі відкритого обговорення онлайн, та результати консультації методом Дельфі були представлені під час консультації для кожного ЦПП. Обговорення передбачало детальний аналіз зворотного зв'язку громадськості та запропонованих змін. Такий системний підхід сприяв обміну інформацією, точками зору та дозволив роз'яснити різні аспекти, забезпечивши комплексний та обґрунтований процес прийняття рішень. Зміни та пропозиції, внесені під час консультації із зацікавленими сторонами, були включені в остаточні ЦПП, представлені у **розділі 3**.

2.7 Параметри, що використовуються у ЦПП та компромісах вибору

Виробникам діагностичного обладнання потрібні ЦПП на ранній стадії процесу розробки, щоб вони могли отримати інформацію про цілі, технічні специфікації та результати діагностики продуктів. Ці параметри встановлюються в результаті серії процесів та консенсусу зацікавлених сторін, враховуючи

³У період з 31 липня по 31 серпня 2023 року проводились онлайн-консультації з громадськістю щодо ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні. Консультація щодо ЦПП щодо ТМЧ нового покоління на периферійному рівні проводилась у період з 6 січня по 4 лютого 2021 року.

мету ЦПП, їхню доцільність та користь для кінцевого користувача. Кожен ЦПП має специфічні характеристики щодо вимірюваної вимоги або специфікації (наприклад, специфічність діагностики, аспекти біологічної безпеки, можливість тлумачення даних та зберігання даних).

У цьому документі також містяться як «мінімальні», так і «оптимальні» результати для кожної характеристики у ЦПП (Таблиця 2.2). Мінімальні вимоги є найнижчим прийнятним результатом для цієї характеристики, тоді як оптимальні вимоги є більш амбіційними, але реалістичними результатами для цієї характеристики. Оптимальні та мінімальні характеристики визначають діапазон. В ідеалі продукти повинні відповідати всім мінімальним характеристикам та якомога більшій кількості оптимальних характеристик.

Таблиця 2.2. Визначення ЦПП щодо «мінімальних» та «оптимальних» характеристик

Терміни ^a	Визначення
Характеристика	Вимірювана вимога або специфікація.
Мінімальна	Для конкретної характеристики «мінімальна» означає найнижчий прийнятний результат для цієї характеристики. Для прийнятності рішення повинні відповідати мінімальним характеристикам. Однак тест все ще може бути прийнятним, якщо недоліки стосуються легких мішеней та якщо конкретні складні мішені (позначені зірочкою) пропущені лише у незначній мірі.
Оптимальна	Для конкретної характеристики «оптимальна» означає ідеальний результат, що вважається реалістичним. Відповідність оптимальним характеристикам забезпечить найбільший вплив на кінцевих користувачів, клініцистів та пацієнтів. В ідеалі розробники проектували та розробляли б свої рішення відповідно до оптимальних вимог за всіма характеристиками.

ЦПП: цільовий профіль продуктів.

^aОптимальні та мінімальні вимоги та характеристики визначають діапазон.

Потенційні діагностичні препарати повинні відповідати усім мінімальним вимогам до існуючих ЦПП та якомога більшій кількості оптимальних вимог. Однак потенційні компроміси вибору щодо ефективності, вартості, впливу та експлуатаційних характеристик необхідно враховувати в політиці ВООЗ; таким чином, описані критерії або вимоги є орієнтовними, а не абсолютними.

3. Цільові профілі продуктів

3.1 ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні

У Таблиці 3.1 розглядається ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні. Під час розробки діагностики ТБ нові довгоочікувані тести повинні надаватись на найбільш децентралізованих рівнях медичної допомоги, де пацієнти спочатку взаємодіють з системою охорони здоров'я та в межах громади. У цих тестах повинні використовуватись легкодоступні зразки та отримуватись результати протягом кількох хвилин або годин під час одного клінічного візиту, що полегшує процес прийняття рішень щодо лікування та знижує ризик вибуття пацієнта для подальшого спостереження.

Таблиця 3.1. ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *M. tuberculosis* на периферійному рівні

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Загальна інформація				
Призначення	Діагностичний тест для виявлення легеневого ТБ на периферійному рівні, щоб підтримати початок протитуберкульозної терапії під час клінічного візиту або в той самий день у периферійних центрах.	Діагностичний тест для виявлення легеневого та позалегового ТБ з виявленням медикаментозної резистентності на периферійному рівні, щоб підтримати початок протитуберкульозної терапії під час клінічного візиту в периферійних центрах.	При медикаментозній резистентності виробники повинні посилатись на ЦПП щодо ТМЧ та встановлювати пріоритети препаратів (окремо або в комбінації) на основі пріоритетності та послідовності їхньої появи у ЦПП щодо ТМЧ.	(6)
Цільова популяція	Дорослі та підлітки з підозрою на легеневий ТБ, незалежно від ВІЛ-статусу.	Дорослі, підлітки та діти з підозрою на легеневий або позалегенеєвий ТБ, незалежно від ВІЛ-статусу.	Діти не можуть надавати великі об'єми зразків з дихальних шляхів, що є звичайною вимогою для початкових валідаційних досліджень. Діагностика дитячого ТБ є важливою потребою в охороні здоров'я; отже, тест, що покращує діагностику ТБ у дітей, матиме суттєві переваги для окремих пацієнтів. Тому, за можливості, виробники повинні спробувати розширити свої початкові валідаційні дослідження у дітей.	-
Цільовий користувач тесту	Фахівці у сфері охорони здоров'я з основними технічними навичками (наприклад, неточне піпетування та мінімальна обробка зразків).	Медперсонал громади або особи, які здійснюють догляд, з мінімальною підготовкою.	Самотестування було б корисним, якщо тест для виявлення ТБ простий у виконанні, дає швидкий результат та не вимагає лабораторної інфраструктури. Таке тестування передбачає тестування вдома або в окремому медичному приміщенні, що може зменшити стигму.	-
Умови (рівень системи охорони здоров'я)	Центри периферичної мікроскопії та клініки первинної медичної допомоги.	Клініки первинної медичної допомоги без лабораторій на рівні громади.	Щоб охопити хворих на ТБ та зменшити прогалини у діагностиці в каскаді лікування ТБ, важливо децентралізувати тестування та мати рутинні ЕА, що можна проводити без спеціального лабораторного обладнання або технічних навичок. Крім того, щоб своєчасно розпочати лікування, ці результати тестів повинні бути доступні під час того з клінічного візиту.	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Ціноутворення				
Вартість окремих тестів (вартість лише реактивів; на належному рівні; відпускна ціна)				
Тест низької складності	≤ 8 дол. США	≤ 5 дол. США	Зазначена вартість означає вартість тесту, включаючи вартість реактивів та витратних матеріалів, але без вартості доставки та імпорту, а також будь-якої максимальної ціни (тобто, дії уряду щодо контролю за цінами). Ці ціни були встановлені шляхом моделювання, а потім округлені (див. розділ «Методика»); вони є орієнтовними, а не абсолютними. В ідеалі вартість тестів повинна бути заснована на доказах фактичної вартості товарів та орієнтовних обсягів, а також норми розумного прибутку. Наразі вартість картриджу Xpert Ultra становить 7,97 дол. США, а Molbio Truenat®MTB – 7,90 дол. США. Вартість, що перевищує доступні технології, є виправданою, лише якщо вартість заснована на доказах, а новий тест принесе значну додаткову цінність у плані покращення продуктивності, більшої придатності для децентралізації, клінічної користі (тобто, покращує процес прийняття рішень) та кількості протитуберкульозних препаратів, для яких тест може виявити резистентність. Зрештою, під час аналізу співвідношення витрати/ефективність розглядається, чи демонструє продукт співвідношення витрати/ефективність; таким чином, це має більше значення, ніж проста ціна. Однак економічно ефективний продукт може бути недоступним за ціною, особливо у країнах з важким тягарем епідемії ТБ, з низьким та середнім рівнем доходу, тому надання орієнтовної ціни є корисним. В ідеалі вартість тестів повинна бути заснована на доказах фактичної вартості товарів та орієнтовних обсягів, а також норми розумного прибутку. Обґрунтоване ціноутворення може допомогти забезпечити доступ до тестів при збереженні комерційних інтересів. Таке ціноутворення вимагає прозорості щодо вартості товарів та орієнтовних обсягів, а також норми розумного прибутку.	(28)
ЕА за місцем лікування	≤ 6 дол. США	≤ 4 дол. США		
ЕА	≤ 4 дол. США	≤ 2 дол. США		

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Капітальна вартість приладу	< 2000 дол. США	Відсутній (в оптимальному варіанті ЕА)	<p>Чим нижче капітальна вартість приладу, тим нижче початкова вартість, а отже, тим меншою буде перешкода для впровадження, особливо з огляду на значну кількість приладів, доставлених в периферійні центри. Вартість приладу повинна бути заснована на доказах та включати гарантії, контракти на технічне обслуговування та технічну підтримку. Аналіз співвідношення витрати/ефективність необхідно провести під час впровадження, відповідно до простоти застосування, необхідного технічного обслуговування та підтримки, а також запропонованих методів лікування.</p> <p>Розробники та виробники тестів можуть також пропонувати різні моделі закупівель, наприклад, договір оренди реактивів або модель вартості за результат. Договір оренди реактивів дозволить країнам або кінцевим користувачам купувати тест за встановленою ціною за тест, включаючи транспортування, обслуговування, технічне обслуговування та підтримку. Вартість залежатиме від обсягу тестів, включаючи тести для різних показань на приладах мультиплексування, тоді як модель вартості за результат включає вищезазначені тести плюс будь-які тести, що не дають дієві результати (наприклад, недійсні тести).</p>	-
Продуктивність				
Діагностична чутливість виявлення ТБ				
Тест низької складності з мокротинням	90 %	≥ 95 %	<p>Точність діагностичних тестів для виявлення ТБ оцінювали шляхом моделювання, що оцінювало компроміси вибору між точністю тесту та розширеним доступом до тестування; оцінка надавала докази для повідомлення про цей документ про ЦПП. Доступ до тестування було змодельовано за типом зразка (зразок мокротиння або зразок без мокротиння) та рівнем закладу охорони здоров'я</p> <p>(ЕА, ЕА за місцем лікування та тест низької складності). Наприклад, надання тестів без мокротиння розширить доступ до тестування для осіб, які не можуть надати мокротиння (наприклад, діти або люди, які живуть з ВІЛ).</p>	(28)
ЕА за місцем лікування з мокротинням	85 %			
ЕА з мокротинням	75 %			
Тест низької складності без мокротиння	80 %			
ЕА за місцем лікування без мокротиння	75 %			
ЕА без мокротиння	65 %			
Специфічність діагностики для виявлення ТБ	> 98 % для одного тесту порівняно з рідкою культурою.			
Результати, що не вимагають вживання заходів реагування (невизначені + недійсні).	< 5 %	< 3 %	Результати, що не вимагають вживання заходів реагування, включають будь-які результати тестів, що не можна використовувати для прийняття клінічного рішення. Результати, що містять помилки через такі фактори, як збій обладнання або обробка зразка, не вимагають вживання заходів реагування	

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Можливість моніторингу лікування	Не вимагається	Бажаний	Доступний за ціною тест, що може замінити мікроскопію мазка або конверсію посіву для моніторингу лікування (наприклад, може розрізняти життєздатні бактерії), може бути прийнятим та повністю замінити мікроскопію мазка та матиме більший ринок. Складність можливості моніторингу лікування описано в окремому ЦПП (27).	-
Комплексна платформа	Ні	Так	Будь-яка технологія, що виходить на цей ринок, повинна дозволяти діагностувати інші захворювання, крім ТБ. Цільовими захворюваннями повинні бути захворювання, включені до списку ВОЗ хвороб бідності; наприклад, інфекційні захворювання (наприклад, SARS-CoV2, ВІЛ, малярія та ВГС) та резистентність до протимікробних препаратів (тобто, пріоритетні патогени). Повинні існувати належні стратегії впровадження, щоб обрати додаткові захворювання, на які слід звернути увагу. Процедури забезпечення якості необхідно виконувати для кожного захворювання в рамках платформи; таким чином, мультиплексне тестування на одному зразку або можливість використання однієї платформи для різних тестів може підвищити прийнятність нового тесту.	-
Експлуатаційні характеристики				
Вимоги щодо зразків та обладнання				
Тип зразка	Зразки мокротиння або зразки без мокротиння, отримати які легше, ніж мокротиння.	Клінічні зразки, що забираються самостійно.	Додатковими клінічно значущими зразками на виявлення ТБ можуть бути альтернативні типи зразків, що можна легко забрати (особливо для різних категорій осіб, у яких важко взяти мокротиння), та зразки для виявлення позалегеневого ТБ. Якщо потрібна обробка зразків, вона повинна бути мінімальною. Оптимальним варіантом є зразки, що можна забрати самостійно у цій категорії, що не потребують ізоляції та легко забрати у поліклініці без лабораторії.	-
Підготовка зразків вручну (етапи після отримання зразка)	До 3 етапів попередньої обробки та виконання тесту. Відсутність вимог щодо точного вимірювання та відбору зразків.	Комплексна підготовка та виявлення зразків у закритій системі з мінімальними технічними складовими.	Немає потреби в точному регулюванні обсягу та часу. Для проведення тестів потрібні лише основні лабораторні навички, а не спеціальні аналітичні методики на основі додаткових приладів (наприклад, кількісне визначення ДНК, гель-електрофорез та послідовні розведення). В ідеалі методика повинна бути повністю автоматизована.	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Час досягнення результату	< 60 хв	< 15 хв	На потребу у швидкій обробці впливають продуктивність, підготовка зразків та час аналізу. Швидкий час обробки має вирішальне значення для зниження ймовірності втрати зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження перед лікуванням. Подібного результату можна досягти різними способами; наприклад, шляхом групування кількох зразків для тих самих тестів або кількох зразків для різних тестів, або використання випадкової вибірки для тестування. Ідеальний час отримання результату (включаючи час підготовки та обробки зразків) не досліджувався та може суттєво відрізнятись у різних країнах та умовах, де пацієнти проходять тестування; однак експрес-тест можна інтегрувати у робочий процес та застосовувати для прийняття рішень під час того самого візиту. Цей параметр застосовується лише до часу, необхідного для забору зразків, обробки та отримання результатів тесту. Подальші етапи (наприклад, передача результатів пацієнту або постачальнику медичних послуг) є етапами впровадження та відрізнятимуться залежно від закладу охорони здоров'я та країни.	-
Щоденна продуктивність	≥ 8 тестів.		Щоденна продуктивність, необхідна в більшості периферійних центрів, становить < 10 тестів/добу. Вимоги щодо щоденної продуктивності необхідно враховувати з урахуванням часу досягнення результату та обсягу зразків, оскільки ці характеристики тісно взаємопов'язані. У разі EA, що мають швидкий час досягнення результату, ця кількість може бути вищою або незастосовною.	-
Обсяг зразків та продуктивність	Необхідно одночасно тестувати декілька зразків та використовувати випадкову вибірку для тестування.		В ідеалі один зразок, завантажений на прилад, не повинен заважати приладу обробляти інші зразки (тобто, необхідно використовувати випадкову вибірку або проводити паралельний аналіз). Якщо платформа є мультиплексною, необхідно одночасно виконувати різні тести.	-
Знаходження персоналу біля приладу	Після розміщення зразка на тест або в систему потрібно не більше 2 етапів втручання оператора.	Прилад не потрібен.	Після завантаження зразка в прилад подальше втручання оператора не потрібне до виявлення. Це пов'язано з характеристиками підготовки зразків та обробки тесту (тобто етапів після отримання зразка).	-
Біологічна безпека	Вимоги такі ж, як і для мікроскопії мазка (лабораторії з діагностики ТБ низького ризику).	Мінімальний ризик інфекційного аерозолю.	На периферійному рівні інфраструктура, необхідна для біологічної безпеки, повинна бути мінімальною. Технологія повинна становити низький ризик для безпеки (порівняний із мікроскопією) для фахівців у сфері охорони здоров'я та інших осіб у закладі. Мінімальні вимоги щодо біологічної безпеки описані у керівництві ВООЗ щодо біологічної безпеки лабораторії з діагностики ТБ.	(30, 31)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Утилізація твердих відходів	Вимагає лише поточні тести для виявлення ТБ, схвалені ВООЗ на периферійному рівні.	Вимагає менше, ніж поточні швидкі молекулярні тести для виявлення ТБ, придатні для багаторазового застосування або з непластиковими альтернативами одноразовим матеріалам.	Див. додаткову інформацію у керівництві ВООЗ щодо біологічної безпеки лабораторії з діагностики ТБ. В ідеалі необхідно уникати збільшення кількості відходів порівняно з відходами, що утворюються під час мікроскопії мазка. Екологічну упаковку, що мінімізує вплив на навколишнє середовище, необхідно розглядати протягом усього життєвого циклу продукту.	(30, 31)
Утилізація інфекційних відходів	Вимоги такі ж, як і для мікроскопії мазка (лабораторії з діагностики ТБ низького ризику).	Вимоги менші, ніж для мікроскопії мазка (лабораторії з діагностики ТБ низького ризику).	Лабораторії з діагностики ТБ низького ризику описані у керівництві ВООЗ щодо біологічної безпеки лабораторії з діагностики ТБ. Вихідний ризик біологічної безпеки при поводженні з інфекційними відходами на периферійному рівні не повинен підвищуватись.	(30, 31)
Прилад	Для тестів на основі приладів створіть модульний принцип, що дозволяє адаптувати потреби та оновлювати або додавати функції в будь-який час.	Прилад не потрібен.	Тести необхідно проводити принаймні за допомогою приладів, що можна розмістити в периферійних центрах з основною лабораторною інфраструктурою (наприклад, тести низької складності або ЕА, такі як тест із зчитувачем, що працює від акумулятора). В оптимальному варіанті, щоб тести були ЕА без приладів.	-
Вимоги до живлення	Стандартні робочі струми з вбудованим ДБЖ у місцях зі змінною потужністю. Бажано використовувати платформи, що працюють від акумулятора, або інші види відновлюваної енергії (наприклад, сонячну енергію).	Не застосовується.	Безперебійне живлення не завжди можливе, а в умовах переривчастого живлення може бути важко знайти відповідне ДБЖ для конкретного приладу. ДБЖ повинно постачатись разом із приладом, а виробники повинні надати ДБЖ, що може забезпечувати достатню потужність для завершення циклу. Крім того, в оптимальному варіанті необхідно перемикає систему на пристрій, що працює від акумулятора, що можна заряджати, можливо, за допомогою сонячної енергії (або іншого відновлюваного джерела енергії, за можливості).	-
Технічне обслуговування та калібрування	Профілактичне технічне обслуговування через 1 рік або після > 1000 зразків або після сигналу про необхідність технічного обслуговування. Технік з мінімальною підготовкою повинен проводити щорічне калібрування на місці, інакше прилад повинен відкалібруватись самостійно.	Відсутність технічного обслуговування; замість цього замініть допоміжні пристрої, за необхідності. Можна калібрувати дистанційно або калібрування не потрібне.	Технічне обслуговування та калібрування є двома спірними моментами будь-якого пристрою на периферійному рівні. Сигнал про необхідність технічного обслуговування потрібен для забезпечення належного функціонування в умовах, де різні люди можуть працювати з пристроєм та де можливі труднощі з веденням записів про тривалість застосування.	-
Регуляторні вимоги	Виробництво тесту та системи повинно відповідати стандартам ISO 13485 та ISO 14971 або вищим стандартам або положенням, а також відповідати IEC 62304; виробничі потужності повинні бути оцінені за класифікацією високого ризику та сертифіковані для використання одним із регуляторних органів членів-засновників Міжнародного форуму органів реєстрації виробів медичного призначення (раніше відомого як спеціальна група з глобальної гармонізації); а тест повинен бути зареєстрований для діагностики in vitro.		Див. такі публікації ISO: IEC 62304:2006 Програмне забезпечення, що є виробом медичного призначення - процеси життєвого циклу програмного забезпечення ISO 13485:2016 Системи управління якістю ISO 14971:2019 Застосування управління ризиками до виробів медичного призначення	(32-35)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Операційне середовище, температура та рівень вологості	Від +5 °С до +40 °С з вологістю до 70 %. У цих умовах важливо належним чином захистити оптичні вироби від пилу.	Від +5 °С до +50 °С з вологістю до 90 %.	Високі температури навколишнього середовища та висока вологість часто спостерігаються у країнах з важким тягарем епідемії ТБ. При плануванні тестів виробники повинні враховувати робочі температури та рівні вологості для запланованих умов. Діагностичні прилади або пристрої повинні бути доступні для застосування в таких умовах.	-
Транспортування наборів реактивів	Холодовий ланцюг не потрібен, а зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури від -15 °С до +40 °С.	Холодовий ланцюг не потрібен, а зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 96 год за температури від -25 °С до +50 °С.	Перевезення холодильним транспортом є дорогим та часто не може гарантувати весь процес транспортування. Затримки в транспортуванні є поширеними явищами.	-
Зберігання та стабільність наборів реактивів	12 місяців за температури від +5 °С до +35 °С при вологості до 70 %; зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури +40 °С; холодний ланцюг не потрібен.	2 роки за температури від +5 °С до +40 °С при вологості до 90 %; зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури +50 °С; холодний ланцюг не потрібен.	Високі температури навколишнього середовища та висока вологість часто спостерігаються у країнах з важким тягарем епідемії ТБ; вони становлять особливі проблеми під час транспортування реактивів та систем. Для нових продуктів 12 місяців є прийнятним терміном, оскільки докази, що підтверджують довший термін зберігання, спочатку недоступні.	-
Підготовка та навчання	1 день для персоналу, який може виконувати тести низької складності.	Відсутність підготовки та навчання або < 1 дня для осіб, які здійснюють догляд, або медперсоналу громади з мінімальною підготовкою.	-	-
Вплив на навколишнє середовище	Мінімізуйте негативний вплив на навколишнє середовище.	Тести та будь-які пов'язані прилади повинні мінімізувати негативний вплив на навколишнє середовище; наприклад, шляхом проведення тестів на місцевому рівні, мінімізації відходів та максимального повторного використання та переробки відходів, використання комплексних платформ, приладів для переробки після завершення терміну придатності та зменшення витрат енергії та викидів радіації.	-	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Вимоги щодо даних				
Вбудована аналітика (для тестів на основі приладів)	Аналітика приладів та даних тесту повинна бути вбудована в прилад; ПК не потрібен.		Вихідні дані (наприклад, про тенденції, коди помилок, причини збоїв та внутрішній контроль) повинні бути вбудовані в прилад, щоб допомогти у виявленні будь-яких проблем із приладом або прогонами тестів. В ідеалі для ЕА з допоміжним приладом, таким як смартфон або зчитувач, бажано також мати вбудовані функції для аналізу даних.	-
Документування результатів, відображення даних	Необхідно включити цифрові показання для відображення інформації про тест (у т.ч. екран результатів), а також можливість зберігати та експортувати результати.	Необхідно включити доступ до інформації про тест (наприклад, двовимірний штрих-код на тестовому пристрої або ЕА для реєстрації та повідомлення про дані у цифровому форматі).	Результати повинні бути простими для тлумачення (в ідеалі автоматично), документування та відображення. В ідеалі прилад не потрібен; однак, якщо в ЕА є додаткові зчитувачі або прилади, вони повинні давати прості цифрові показання для документування та повідомлення про результати.	-
Підключення	Усі дані про тест та пристрій можуть безпечно передаватись через стандартний інтерфейс кабельного підключення (USB, Ethernet) або бездротове підключення, включаючи принаймні один з пунктів нижче: Bluetooth, Wi-Fi або бездротовий модем (вбудований або зовнішній). Дані з приладів повинні бути сумісні з різними інформаційними системами на рівні закладу охорони здоров'я за допомогою стандартних форматів у галузі або протоколів.	Для тестів на основі пристроїв зберігання даних на зовнішніх запам'ятовуючих пристроях повинно забезпечуватись до 3 місяців; воно повинно здійснюватись через WLAN та системи управління інформацією. Тести, не засновані на пристроях, можуть включати допоміжні зчитувачі та інші додатки для збору даних.	Рекомендується поєднання комунікаційного інтерфейсу та каналу, враховуючи те, що параметри тестування та інфраструктура закладів у периферійних центрах будуть відрізнятись. Повна функціональність тестового пристрою не повинна залежати від наявності з'єднувальних роз'ємів або рішень. Підключення діагностичних пристроїв повинно забезпечувати видимість даних для повідомлення як на місцевому, так і на національному рівнях для подальшого покращення національних програм. Підключення приладів повинно передбачати вбудовувати зовнішні рішення без впливу на функціональність приладу.	-
Стандарти сумісності та формат	Дані (наприклад, дані про використання пристрою, частота помилок та кількість недійсних тестів) можна експортувати у стандартні формати, такі як XML, CSV або сторонні прилади (наприклад, USB).	Крім того, передані дані (включаючи результати) від пристроїв повинні бути закодовані з використанням стандартів HIE, включаючи FHIR HL7.	Стандарти сумісності – це набір правил та специфікацій для обміну електронними даними про охорону здоров'я та включають стандарти HL7 та FHIR, щоб забезпечити обмін даними між різними інформаційними системами охорони здоров'я. ВООЗ включила FHIR HL7 в основу керівництва ВООЗ SMART як динамічний спосіб переконання існуючих керівництв, заснованих на доказових даних, для інформування країн про інвестиції в цифрові системи.	(36)
Обслуговування програмного забезпечення та ОС	Залежно від обставин, програмне забезпечення або ОС пристрою для ЕА повинно здійснюватись регулярно (автоматично або вручну).		Підключені пристрої повинні мати оновлюватись автоматично або вручну у зручний для користувача час, але з мінімальним часом очікування, щоб це не вплинуло на продуктивність.	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Посилання
Зберігання даних	Установа (міністерство охорони здоров'я або програма боротьби з ТБ), що керує центрами тестування, повинна визначити або домовитись про місце зберігання даних про пристрій без впливу на підтримку та оптимальне використання пристрою.		Політики управління даними (наприклад, політики, що забезпечують захист конфіденційності, повторне виявлення та анонімізацію) виробників тестів та адміністративних установ повинні узгоджуватись.	-
Право власності на дані	Дані про тести, управління та право власності на них повинні відповідати місцевим нормативним вимогам.		-	-
Безпека та конфіденційність	Щоб спростувати використання програмами охорони здоров'я відповідно до вимог законодавства, положень та політик відповідно до їхніх умов та належних практик, пристрій повинен забезпечувати конфігуровані функції, щоб особисті дані: <ul style="list-style-type: none"> • збирались прозоро для користувачів та осіб, які проходять тести, забезпечуючи згоду; • збираються та обробляються лише для цілей, сумісних із цілями програми охорони здоров'я; • обмежуються актуальними та необхідними даними; • збираються достовірно; • зберігаються в ідентифікованій формі не довше, ніж це необхідно; та • є безпечними та конфіденційними із шифруванням під час зберігання та під час передачі. 		Ключові моменти взяті зі статті 5, розділу 1 Загального регламенту щодо захисту даних Європейського Союзу 2016/679 (GDPR).	(37)
Підтримка мов	Для кожної країни, у якій розгортається тест, необхідно використовувати одну основну мову (наприклад, офіційну або державну мову, схвалену де-факто), а також будь-яку мову, передбачену місцевими регуляторними вимогами або вимогами щодо контролю за дотриманням вимог торгівлі.	Крім того, використовуються інші мови, що використовують інші резиденти місця дислокації.	-	-

CSV: значення, розділені комами; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ВГС: вірус гепатиту С; НІЕ: обмін медичною інформацією; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; FHIR HL7: ресурси швидкої взаємодії у сфері охорони здоров'я Health Level Seven, Inc.; ІЕС: Міжнародна електротехнічна комісія; ІСО: Міжнародна організація зі стандартизації; ОС: операційна система; ПК: персональний комп'ютер; ЕА: експрес-аналіз; SARS-CoV2: тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2; SMART [з посиланням на керівництво ВООЗ SMART]: на основі стандартів, розпізнається машиною, адаптивний, заснований на вимогах та придатний до тестування; ТБ: туберкульоз; ЦПП: цільовий профіль продуктів; ДБЖ: джерело безперебійного живлення; USB: універсальна послідовна шина; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; WLAN: бездротова локальна мережа; XML: розширювана мова розмітки.

3.2 ЦПП щодо ТМЧ до *M. tuberculosis* нового покоління на периферійному рівні

При розробці інноваційної діагностики нові підходи можуть розглядати одне рішення для виявлення ТБ та ТМЧ. Цей ЦПП враховує точку зору розробників, припускаючи, що нові протитуберкульозні препарати та схеми лікування будуть впроваджені та доступні паралельно з поточними схемами стандартного лікування, принаймні спочатку. Цей ЦПП також повинен забезпечити своєчасне та ефективне лікування ТБ в контексті розгортання нових протитуберкульозних препаратів та схем лікування, а також забезпечити характеристики та якість тесту з досить швидким часом обробки для виявлення ТБ, та надати дані про ТМЧ, що можна використовувати для прийняття рішень щодо лікування.

Таблиця 3.2. ЦПП щодо ТМЧ до *M. tuberculosis* нового покоління на периферійному рівні

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Загальна інформація				
Призначення	Діагностика ТБ та виявлення медикаментозної резистентності для швидкого вибору тактики лікування пацієнтів та визначення належної схеми лікування (лікування першої лінії та лікування другої лінії).	Діагностика ТБ та виявлення медикаментозної резистентності для прийняття рішення щодо оптимальної (індивідуалізованої) схеми.	Ринок тестів для виявлення ТБ та ТМЧ включає осіб з підозрою на ТБ, що приблизно у 10 разів перевищує кількість виявлених випадків, або прибіл. 60-70 мільйонів пацієнтів. Якби ТМЧ проводили на другому етапі, ринок включав б усіх осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ (прибіл. 7 мільйонів осіб). Ринок тестів для виявлення резистентності до BDQ відрізняється, оскільки поточні досяжні характеристики продуктивності молекулярного тесту для виявлення резистентності до BDQ все ще невизначені. Крім того, BDQ наразі рекомендований лише для хворих на МР/Риф-ТБ; отже, тест для виявлення резистентності до BDQ може застосовуватись для подальшого тестування, лише якщо резистентність до RIF була підтверджена (оскільки вища частота резистентності призводить до підвищення ПЦПР для виявлення резистентності до конкретного протитуберкульозного препарату). Таким чином, ринок тестів для виявлення резистентності до BDQ такий же великий, як і кількість пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ, що становила прибіл. 206 000 осіб у 2019 році, хоча розрахована кількість була набагато більшою, прибіл. 465 000 випадків МР/Риф-ТБ.	-
Цільова популяція	Особи різного віку, які потребують обстеження на ТБ, та особи, які потребують обстеження на медикаментозну резистентність.		Діти у віці < 11 років не можуть надати мокротиння для тестування; тому цільовою популяцією початкових валідаційних досліджень повинні бути дорослі та підлітки.	-
Цільовий користувач тесту ^a	Фахівці у сфері охорони здоров'я з мінімальною або середньою підготовкою.	Фахівці у сфері охорони здоров'я з мінімальною підготовкою.	Мінімальна підготовка: користувачі – це фахівці у сфері охорони здоров'я з обмеженими або відсутніми лабораторними навичками (початківці). Середня підготовка: користувачі – це фахівці у сфері охорони здоров'я з мінімальними або помірними лабораторними навичками (компетентні або досвідчені користувачі). Публікація «Керівництво щодо компетенції для фахівців санітарно-гігієнічних лабораторій» використовувалась для надання сфери компетенції.	(38)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Умови (рівень системи охорони здоров'я)	Периферійний рівень системи охорони здоров'я.	Експрес-аналіз.	<p>Впровадження на периферійному рівні можливе за допомогою наведених специфікацій. Це дозволить включити тест в інфраструктуру, що заснована на мікроскопії мазка. Однак тест також можна застосовувати на вищих рівнях медичної допомоги. Тестування на резистентність до протитуберкульозних препаратів для другої лінії лікування можна було б включити в окремі реакції, але в ідеалі можна було б провести цей тест на тому самому зразку.</p> <p>Для дотримання оптимальних вимог пропонується проводити ЕА з негайним доступом для пацієнтів (наприклад, біля ліжка хворого).</p>	(39-42)
Пріоритет протитуберкульозних препаратів для тестування ^a	RIF + INH + FQ + BDQ (див. інформацію про BDQ у примітках). (FQ завжди включають LFX та MFX.)	<p>У порядку зниження важливості: Мінімальні вимоги +</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PZA+ LZD + Pa/DLM + CFZ 2. AMK + DCS 3. Будь-який додатковий препарат, описаний у керівництві ВООЗ щодо лікування. 	<p>При встановленні пріоритетів препаратів враховується необхідність загального доступу до ТМЧ (відповідно до Стратегії подолання туберкульозу), а також те, що лікування ТБ може бути ефективним лише на основі результатів тестування чутливості. Це загальний принцип, що є особливо важливим для лікування ЛС-ТБ.</p> <p>Запропоноване встановлення пріоритетів для мінімальних вимог передбачає:</p> <p>Вплив невиявленої резистентності до RIF та INH на результати пацієнтів.</p> <p>FQ включають до схем лікування як першої, так і другої лінії, а резистентність до цих препаратів є центральною для оновлених визначень пре-ШЛС-ТБ та ШЛС-ТБ.</p> <p>Наразі BDQ є одним з препаратів, що визначають ШЛС-ТБ; це препарат групи А, включений до всіх схем лікування ЛС-ТБ (у т.ч. з поточними коротшими схемами лікування МР/Риф-ТБ). Нові тести повинні сприяти прийняттю рішень щодо більш коротких та нових схем лікування МР/Риф-ТБ.</p> <p>Диференціація резистентності до різних FQ більше залежить від тлумачення мутацій (тобто оцінки ієрархічної структури мутацій), ніж від виявлення різних мутацій.</p> <p>BDQ є високопріоритетним препаратом, але відповідні мутації, пов'язані з резистентністю, наразі не повністю досліджені. У найближчі роки очікуються зміни. Крім того, ТМЧ до цього препарату на периферійному рівні може вимагати альтернативних технологічних підходів порівняно з підходами, що застосовуються до інших препаратів (наприклад, RIF). Оптимальні вимоги повинні узгоджуватись з новим керівництвом ВООЗ та враховувати перехресну резистентність конкретних препаратів (наприклад, BDQ та CFZ).</p>	(15, 20, 43)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Дизайн тесту	Тест повинен бути розроблений таким чином, щоб додавання або видалення аналітів не вимагало повторної розгорнутої аналітичної та клінічної перевірки та повторної валідації тесту.		<p>Послідовність виявлення ТБ та тестування медикаментозної резистентності: Частка пацієнтів із діагностованим ТБ, з якими було втрачено зв'язок для подальшого спостереження перед лікуванням, становить 4-38 %. Цей сценарій може суттєво відрізнятись у різних країнах. Спочатку тестування на ТБ та ТМЧ можна проводити за рахунок чутливості виявлення ТБ, залежно від платформи та вартості тесту. Однак затримка ТМЧ може призвести до невідповідного лікування пацієнтів. Тим часом можлива передача захворювання. Прийнятність довшого часу очікування може відрізнятись у різних країнах, а повідомлення про результати в той самий день, якщо результат недоступний під час першого візиту, може бути пов'язане з великими витратами.</p> <p>Тест повинен бути розроблений таким чином, щоб у нього можна було вносити зміни або оновлювати за потреби з мінімальною потребою у повторній розробці. Для тестів на основі секвенування необхідно коригувати тлумачення послідовності для нових препаратів.</p> <p>Це не регуляторна вимога; це стосується адаптивності тесту для оновлення та додавання нових аналітів.</p>	-
Ціноутворення				
Вартість індивідуального тесту, застосовна до всіх державних програм, НУО, міжнародних організацій у КНСД (включає вартість лише реактивів та витратних матеріалів, після збільшення масштабу, відпускна ціна; без урахування доставки та цінних субсидій. Максимальна ціна ^a	RIF + INH + FQ: 10-15 дол. США. Додавання BDQ (вартість не визначена - див. примітки).	RIF + INH + FQ: макс. 5 дол. США. PZA + LZD + Pa/DLM + CFZ (вартість не визначена - див. примітки). AMK + DCS (вартість не визначена - див. примітки).	<p>Право на охорону здоров'я передбачає доступ до базового медичного обслуговування; сюди входить своєчасний доступ до інструментів для діагностики ТБ та виявлення медикаментозної резистентності. Вартість тесту впливає на доступ та потребує належного перегляду. В ідеалі потрібен аналіз співвідношення витрати/ефективність, оскільки результати є основою для порівняння витрат та переваг продукту з відповідними компараторами, включаючи поточну практику. Зрештою, під час аналізу співвідношення витрати/ефективність розглядається, чи демонструє продукт співвідношення витрати/ефективність; таким чином, це має більше значення, ніж проста ціна.</p> <p>Однак економічно ефективний продукт може бути недоступним за ціною, особливо у країнах з важким тягарем епідемії ТБ, з низьким та середнім рівнем доходу, тому надання орієнтовної ціни є корисним. Діапазон цін надається для мінімальних вимог з ТМЧ до RIF, INH та FQ, але ці діапазони є орієнтовними, а не абсолютними. В ідеалі вартість тестів повинна бути заснована на доказах фактичної вартості товарів та орієнтовних обсягів, а також нормі розумного прибутку. Наразі вартість одного тесту Xpert XDR-TB (для INH, FQ, ін'єкційних препаратів другого ряду та етіонаміду) становить прибіл. 20 дол. США. Цей тест спочатку був призначений для хворих на МР/Риф-ТБ, але поширення цього тесту для всіх хворих на ТБ або на всі випадки підозри на ТБ суттєво збільшило б ринок. Вартість, що перевищує доступні технології, є виправданною, лише якщо вартість заснована на доказах, а новий тест принесе значну додаткову цінність у плані покращення продуктивності, більшої придатності для децентралізації, клінічної користі (тобто, покращує процес прийняття рішень) та кількості протитуберкульозних препаратів, для яких тест може виявити резистентність.</p>	(44-49)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Капітальна вартість приладу (максимальні ціни)	Менше 20 000 дол. США (у т.ч. з гарантіями, контрактами на технічне обслуговування та технічною підтримкою – принаймні протягом 3 років).	Менше 5000 дол. США (у т.ч. з гарантіями, контрактами на технічне обслуговування та технічною підтримкою – принаймні протягом 3 років).	<p>Додавання до тесту функції виявлення резистентності до BDQ потребувало б особливої уваги, оскільки можуть знадобитися нові технології, а молекулярна основа резистентності не була повністю досліджена; таким чином, орієнтовну ціну досі не вдалось визначити. Крім того, діапазон цін на тести, що охоплюють «оптимальний» перелік пріоритетних препаратів, також не було надано, оскільки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вартість може змінюватись залежно від кількості розглянутих препаратів; та • відсутні дані для прогнозування вартості тестів на нові препарати, такі як DLM, LZD та CFZ. <p>Вартість фенотипового ТМЧ до препаратів першого та другого ряду оцінюється в діапазоні 50-100 дол. США ($\pm 30\%$). В ідеалі вартість нового тесту повинна бути нижчою, заснованою на доказах вартості товарів та орієнтовних обсягів, а також розумному прибутку. Ціна в тому ж діапазоні або вище повинна бути заснована на доказах та може бути обґрунтована результатами аналізу співвідношення витрати/ефективність.</p> <p>Доступ до тестів при збереженні комерційних інтересів можна забезпечити шляхом справедливого ціноутворення, що вимагає прозорості вартості товарів та орієнтовних обсягів, з нормою розумного прибутку.</p> <p>Чим нижче капітальна вартість приладу, тим нижче початкова вартість, а отже, тим меншою буде перешкода для впровадження, особливо з огляду на значний обсяг приладів, доставлених в периферійні центри. Вартість приладу повинна бути заснована на доказах та також включати гарантії, контракти на технічне обслуговування та технічну підтримку. Потім необхідно провести аналіз співвідношення витрати/ефективність під час впровадження відповідно до кількості препаратів та мішеней, що може охопити ця технологія, мультиплексування тесту та запропонованих багатоцільових варіантів.</p> <p>Крім того, розробники та виробники тестів можуть також пропонувати різні моделі закупівель, наприклад, договір оренди реактивів або модель вартості за результат. Договір оренди реактивів дозволить країнам або кінцевим користувачам купувати тест за встановленою ціною за тест, включаючи транспортування, обслуговування, технічне обслуговування та підтримку (з вартістю залежно від обсягу тестів, в тому числі тестів за різними показаннями на приладах мультиплексування), тоді як модель вартості за результат включає вищезазначені тести плюс будь-які тести, що не дають дієві результати (наприклад, недійсні тести).</p>	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Продуктивність				
Діагностична чутливість виявлення ТБ ^a	Чутливість повинна становити > 80 % для одного тесту порівняно з 2 рідкими культурами; для ТБ з негативним мазком вона повинна становити > 60 %, а для ТБ з позитивним мазком – 99 %.	Чутливість виявлення ТБ повинна становити > 95 % для одного тесту порівняно з 2 рідкими культурами; для ТБ з негативним мазком вона повинна становити > 68 %, а для ТБ з позитивним мазком – 99 %.	Зазначена чутливість враховує наразі доступні технології як вихідний рівень.	(50)
Специфічність діагностики для виявлення ТБ ^a	Специфічність повинна становити > 98 % для одного тесту порівняно з культурою.	Специфічність повинна становити > 98 % для одного тесту порівняно з культурою.	-	(51-53)
Межа виявлення – для ТМЧ	$\leq 10^4$ КУО/мл мокротиння (або клінічно значущі зразки).	$\leq 10^2$ КУО/мл мокротиння (або клінічно значущі зразки).	Як точка відліку для КУО/мл, відповідний статус мазка для мінімальних вимог – це 1+ зразок позитивного мазка, а для оптимальних вимог – зразок негативного мазка та зразок з позитивним результатом на ТБ (олігобацилярні зразки). Необхідно провести випробування межі виявлення, як зазначено у керівництві FDA США. Для RIF, INH та FQ також необхідно виявляти принаймні зразки негативних мазків, оскільки поточні тести вже досягають цього.	(54, 55)
Аналітична чутливість для ТМЧ порівняно з генетичним секвенуванням як стандартний зразок ^a	Чутливість повинна становити > 98 % для виявлення цільових SNP на резистентність порівняно з генетичним секвенуванням.		Для діагностичних тестів на основі технології СНП наразі немає чітких керівництв щодо еталонного стандарту для таких тестів. Загалом валідація результатів СНП за допомогою різних платформ та різних асортиментів тестів вважається прийнятною.	(51-53)
Діагностична чутливість для ТМЧ порівняно з фенотиповим ТМЧ як стандартний зразок ^a	RIF: > 95 % чутливість виявлення фенотипової резистентності; INH, FQ: > 90 % чутливість виявлення фенотипової резистентності; BDQ, LZD, CFZ, DLM, Pa, AMK, PZA: ≥ 80 % чутливість виявлення фенотипової резистентності.	RIF, INH, FQs, BDQ, LZD, CFZ, DLM, Pa, AMK, PZA: > 95 % чутливість виявлення фенотипової резистентності.	Дані моделювання вказують на те, що для того, щоб швидкий ТМЧ був економічно ефективнішим, ніж посів на наразі доступній платформі, він повинен досягти сукупної чутливості 88 % для всіх клінічно значущих мутацій. Нижча чутливість можлива для тесту з високою специфічністю, особливо якщо поширеність та ймовірність наявності захворювання до проведення тесту є високою. Чутливість щодо фенотипового міжнародно визнаного еталонного стандарту (наприклад, ВООЗ, поправки до програм удосконалення клінічних лабораторних досліджень) буде настільки ж високою, як і цільові мутації (тобто, навіть якщо всі відомі мутації, що виявляють резистентність до INH, виявлені зі 100 % чутливістю порівняно з еталонним стандартом секвенування, 100 % чутливість щодо фенотипового еталонного стандарту неможлива, оскільки інформація про усі молекулярні мішені, що виявляють резистентність, є неповною). Частота мутацій у різних лікарсько-стійких локусах може відрізнятись залежно від різних факторів (наприклад, географічного регіону, епідеміології на місцевому рівні та спалахів); таким чином, при впровадженні молекулярних тестів необхідно враховувати епідеміологію на місцевому рівні для досягнення необхідної чутливості.	(51-53)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Аналітична специфічність для ТМЧ порівняно з генетичним секвенуванням як еталонний стандарт ^a	Специфічність повинна становити $\geq 98\%$ для будь-якого протитуберкульозного препарату, до якого тест може виявити резистентність порівняно з генетичним секвенуванням як еталонний стандарт.		Якщо доступні альтернативні схеми ефективні, безпечні та не надто незручні, то нижча ПЦПР може бути допустимою. Оскільки ймовірність наявності захворювання до проведення тесту є низькою, коли особи без додаткових факторів ризику проходять тестування в умовах із низьким рівнем частоти резистентності, специфічність повинна бути дуже високою. Наприклад, якщо за даними спостережень частота резистентності становить прибіл. 3 %, то специфічність 99 % призводить до ПЦПР 74 %. Тому для досягнення ПЦПР $> 90\%$ необхідна дуже висока специфічність (наприклад, $\geq 99,7\%$). Якщо частота резистентності становить $\geq 20\%$ (наприклад, коли резистентність до RIF є індикатором або коли тестування проводиться лише у пацієнтів групи високого ризику), специфічність $> 97\%$ є достатньою для досягнення ПЦПР 90 %. Деякі мутації, що виявляють резистентність, не виявляються систематично поточними фенотиповими методами еталонного стандарту, а деякі мутації не пов'язані з фенотиповою резистентністю (56).	(57, 58)
Діагностична специфічність для ТМЧ порівняно з фенотиповим ТМЧ як еталонний стандарт ^a	Специфічність для мутацій, включених до будь-якого протитуберкульозного препарату, до якого тест може виявляти резистентність, повинна становити $\geq 98\%$ порівняно з фенотиповим еталонним стандартом, рекомендованим для кожного протитуберкульозного препарату.		Результати специфічності для молекулярних тестів порівняно з фенотиповим тестуванням як еталонним стандартом можуть бути хибно низькими, оскільки еталонний стандарт має обмежену чутливість. Тому для порівняння слід використовувати оптимізований фенотиповий еталонний стандарт із гарантованою якістю препарату. Деякі мутації, що виявляють резистентність, не виявляються систематично поточними фенотиповими методами еталонного стандарту, а деякі мутації не пов'язані з фенотиповою резистентністю (56).	(51-53)
Межа виявлення незначних варіантів	$\leq 20\%$ (тобто, 20 резистентних бактерій зі 100).	$\leq 3\%$ (тобто, менше 3 резистентних бактерій зі 100).	Цей параметр залежить від бацилярного навантаження. Клінічна значущість незначних варіантів не повністю досліджена.	-
Аналітична специфічність для виявлення ТБ	Відсутність перехресної реактивності з іншими мікроорганізмами, включаючи нетуберкульозні мікобактерії.		-	-
Невизначені результати під час ТМЧ ^a	$< 10\%$	$< 3\%$	Невизначені: неоднозначні результати, що є дійсними; тобто, коли було отримано належний результат тесту, але результат не є чітко позитивним або негативним. Недійсні: неоднозначні результати, що є недійсними; тобто ключові діагностичні можливості неможливо тлумачити або фактичний результат відсутній.	-
Відтворюваність для ТМЧ	Коефіцієнт міжсерійної варіації повинен становити $\leq 10\%$ при високих та низьких межах ТМЧ.		Це стосується випадків, коли кількісні результати тесту можна виміряти (наприклад, межа виявлення та значення порогового циклу).	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Інтерферуючі речовини	Речовини, що містяться у дихальних шляхах та легенях людини, у т.ч. з кров'ю, що може інгібувати тест (наприклад, ПЛР), та речовини, що використовуються для лікування або полегшення респіраторних захворювань або симптомів, не повинні впливати на результати тестування.	Матеріал для забору мазків та альтернативних зразків дітей (наприклад, кал) не повинен впливати на результати тестування.	-	-
Можливість моніторингу лікування	Не вимагається	Бажано	Тест, що може замінити мікроскопію мазка для моніторингу лікування (наприклад, шляхом виявлення життєздатних бактерій), може бути прийнятим та повністю замінити мікроскопію мазка та матиме більший ринок.	-
Комплексна платформа	Так (досягнуто)	Так (продемонстровано)	Будь-яка технологія, що виходить на цей ринок, повинна дозволяти діагностувати відповідні захворювання, крім ТБ. Цільовими захворюваннями повинні бути захворювання, включені до списку ВООЗ хвороб бідності; наприклад, інфекційні захворювання (наприклад, SARS-CoV2, ВІЛ, малярія та ВГС) та резистентність до протимікробних препаратів (тобто, пріоритетні патогени). Повинні існувати належні стратегії впровадження, щоб обрати додаткові захворювання, на які слід звернути увагу. Для кожного захворювання, включеного в платформу, необхідно здійснити процедури забезпечення якості; мультиплексне тестування або можливість використовувати платформу для виконання різних тестів може підвищити прийнятність нового тесту.	-
Експлуатаційні характеристики				
Тип зразка	Мокротиння та інші клінічно значущі зразки для виявлення ТБ, включаючи, зокрема, шлунковий аспірат, індуковане мокротиння, аспірат носоглотки та кал.	Необроблене мокротиння та додаткові клінічно значущі зразки для виявлення ТБ або інших цільових захворювань (див. «Комплексна платформа»).	Додатковими клінічно значущими зразками для виявлення ТБ можуть бути альтернативні типи зразків, що можна легко забрати (особливо для категорій пацієнтів, у яких важко отримати мокротиння), та зразки для виявлення позалегенового ТБ. За необхідності, можлива мінімальна обробка зразків.	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Обсяг зразка, обробленого в рамках тесту	0,5-2 мл	0,1-10 мл	Найменший можливий об'єм для всіх типів зразків в ідеалі становить 0,1 мл, особливо тому, що ВІЛ-позитивним пацієнтам та дітям важко надавати зразок. Подібним чином, у разі більшого об'єму тест повинен витримувати цей об'єм, якщо це підвищить чутливість. Це особливо стосується зразків для виявлення позалегенового ТБ, для яких може знадобитися додаткова концентрація перед тестуванням. Однак як для зразків великого, так і малого об'єму продуктивність не повинна досягатись за рахунок зниження чутливості. Як мінімум, тест повинен виконувати вимоги до продуктивності клінічно значущих зразків об'ємом 0,5-2 мл, як у поточних тестах. Під час тесту необхідно використовувати лише 1 зразок. Будь-які подальші етапи або реакції не повинні вимагати додаткових зразків.	-
Підготовка зразків вручну (етапи після отримання зразка) ^a	≤ 5 етапів.	≤ 1 етапу.	Немає потреби в точному регулюванні обсягу та часу. Лише тести, що вимагають основних та простих лабораторних навичок, підходять для центрів периферійного рівня; не потрібні спеціальні аналітичні методики, засновані на додаткових приладах (наприклад, кількісне визначення ДНК, гель-електрофорез та послідовні розведення). Методика повинна бути автоматизованою.	(41, 42)
Інтеграція реактивів	Відсутні показання; «Зберігання стабільність реактивів» ознайомлення обмеженнями.	конкретні див. та наборів для з	Усі реактиви повинні знаходитись в одному приладі.	-
Час досягнення результату ^a	< 6 год для виявлення та ТМЧ; приймати рішення щодо лікування наступного дня.	< 30 хв для виявлення та ТМЧ (< 2 год є прийнятним часом); приймати рішення щодо лікування наступного дня.	На потребу у швидкій обробці впливають продуктивність та тривалість тестування. Швидкий час обробки має вирішальне значення для зниження ймовірності втрати зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження перед лікуванням. Подібного результату можна досягти різними способами; наприклад, шляхом групування кількох зразків для тих самих тестів або кількох зразків для різних тестів, або використання випадкової вибірки для тестування. Час досягнення результату (визначається як час обробки зразків до завершення тесту, за винятком часу зберігання для групування) є одним з найважливіших параметром, оскільки тривале подовження часу очікування може призвести до втрати зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження. Мінімальний критерій було збільшено, враховуючи нові технології, такі як СВП, що наразі не можуть відповідати попередньому критерію < 2 год, але забезпечать ТМЧ до кількох препаратів одночасно. Найближчим часом всі технології зможуть надавати результати тестування за < 6 год; це критично, оскільки периферійні центри, як правило, передбачають 6-8-годинний робочий день. Таким чином, оскільки пацієнти навряд чи чекатимуть на результат тесту довше 30 хвилин, будь-який подовжений час очікування, як правило, призведе до отримання результатів наступного дня.	(59, 60)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Щоденна продуктивність	≥ 10 тестів.	≥ 25 тестів.	Щоденна продуктивність, необхідна в більшості периферійних центрів, становить < 10 тестів/добу. Вимоги щодо щоденної продуктивності необхідно враховувати з урахуванням часу досягнення результату та обсягу зразків, оскільки ці характеристики тісно взаємопов'язані.	-
Обсяг зразків та продуктивність	Необхідне групування.	Кілька зразків необхідно тестувати одночасно; необхідно використовувати випадкову вибірку.	В ідеалі один зразок не повинен заважати приладу обробляти інші зразки (тобто, необхідно використовувати випадкову вибірку або проводити паралельний аналіз). Якщо платформа є мультиплексною, необхідно одночасно виконувати різні тести.	-
Знаходження персоналу біля приладу	Після розміщення зразка в систему потрібно не більше 1 етапу втручання оператора.	Ці функції є обов'язковими; немає необхідності у втручанні оператора після розміщення зразка в або на прилад.	Після завантаження зразка в прилад подальше втручання оператора не потрібне до виявлення. Ця характеристика пов'язана з характеристиками підготовки зразків та обробки тесту (тобто етапів після отримання зразка).	-
Біологічна безпека	Вимоги такі ж, як і для мікроскопії мазка (лабораторії з діагностики ТБ низького ризику).		На периферійному рівні інфраструктура, необхідна для біологічної безпеки, повинна бути мінімальною. Бокси біологічної безпеки є недоступними. Технологія повинна становити низький ризик для безпеки (порівняний із мікроскопією) для фахівців у сфері охорони здоров'я та інших осіб у закладі. Див. мінімальні вимоги щодо біологічної безпеки у керівництві ВООЗ щодо біологічної безпеки лабораторії з діагностики ТБ.	(30, 61)
Утилізація твердих відходів	Вимагає лише поточні тести для виявлення ТБ, схвалені ВООЗ на периферійному рівні.	Вимагає менше, ніж поточні швидкі молекулярні тести для виявлення ТБ, придатні для багаторазового застосування або з непластиковими альтернативами одноразовим матеріалам.	Див. додаткову інформацію у керівництві ВООЗ щодо біологічної безпеки лабораторії з діагностики ТБ (30). В ідеалі необхідно уникати збільшення кількості відходів порівняно з відходами, що утворюються під час мікроскопії мазка. Екологічну упаковку, що мінімізує вплив на навколишнє середовище, необхідно розглядати протягом усього життєвого циклу продукту.	(30)
Утилізація інфекційних відходів	Вимоги такі ж, як і для мікроскопії мазка (лабораторії з діагностики ТБ низького ризику).		Лабораторії з діагностики ТБ низького ризику описані у керівництві ВООЗ щодо біологічної безпеки лабораторії з діагностики ТБ (30). Вихідний ризик біологічної безпеки при поводженні з інфекційними відходами на периферійному рівні не повинен підвищуватись.	(30)
Прилад	Для тестів на основі приладів створить модульний принцип, що дозволяє адаптувати потреби та оновлювати або додавати функції в будь-який час.	Для тестів на основі приладів це єдина інтегрована система, що є модульною для збільшення продуктивності, за необхідності.	Ця характеристика застосовується лише до тестів на основі приладів. Тест не обов'язкового повинен бути заснований на приладах. В ідеалі перевага віддається одному пристрою, але модульні рішення були б прийнятними (наприклад, для окремої обробки зразків та виявлення).	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Вимоги до живлення ^a	Робота від електроенергії та сертифікованого ДБЖ, що входить до комплексу поставки, щоб забезпечити завершення циклу у разі відключення електроенергії; в систему повинен бути вбудований пристрій захисту електронних схем; ДБЖ необхідно інтегрувати в систему, за можливості; а система повинна перемикатись на пристрій, що працює від акумулятора, та працювати принаймні 1 день від акумулятора та з можливістю підзарядки.	Робота від електроенергії та сертифікованого ДБЖ, що входить до комплексу поставки, щоб забезпечити завершення циклу у разі відключення електроенергії; ДБЖ та пристрій захисту електронних схем повинні бути інтегровані в систему; а система повинна перемикатись на пристрій, що працює від акумулятора, та працювати принаймні 1 день від акумулятора та з можливістю підзарядки (наприклад, за допомогою сонячної енергії).	Безперебійне живлення не завжди доступне на рівні периферійного центру, а використання електричних пристроїв у місцях, де електропостачання може бути переривчастим, було проблемним з точки зору пошуку відповідних ДБЖ, сумісних з конкретним приладом. ДБЖ повинно постачатись разом із приладом, а виробники повинні надати ДБЖ, що може забезпечувати достатню потужність для завершення циклу. Крім того, в оптимальному варіанті необхідно перемикати систему на пристрій, що працює від акумулятора, що можна заряджати, можливо, за допомогою сонячної енергії (або іншого відновлюваного джерела енергії, за можливості).	(41, 42)
Технічне обслуговування та калібрування ^a	Періодичність профілактичного технічного обслуговування не повинна перевищувати один раз на рік. Користувачі повинні контролювати стан приладу незалежно від втручання виробників в рамках відповідного внутрішнього або зовнішнього контролю; результати такого контролю можуть бути передані виробникам або відповідним інспекційним органам для планування відповідного втручання на вимогу (технічне обслуговування або калібрування); необхідно включити сигнал про необхідність технічного обслуговування відповідно до вказівок виробника; оновлення програмного забезпечення повинні здійснюватись віддалено.	Періодичність профілактичного технічного обслуговування не повинна перевищувати один раз на 2 роки. Користувачі повинні контролювати стан приладу незалежно від втручання виробників в рамках відповідного внутрішнього або зовнішнього контролю; результати такого контролю можуть бути передані виробникам або відповідним інспекційним органам для планування відповідного втручання на вимогу (технічне обслуговування або калібрування); необхідно включити сигнал про необхідність технічного обслуговування відповідно до вказівок виробника; оновлення програмного забезпечення повинні здійснюватись віддалено.	Технічне обслуговування та калібрування є двома спірними моментами будь-якого пристрою на периферійному рівні. Сигнал про необхідність технічного обслуговування повинен забезпечувати належне функціонування, коли малоімовірно, що одна й та сама особа завжди працюватиме з пристроєм, та що будуть зберігатись записи про тривалість використання. Для проведення технічного обслуговування потрібні лише прості інструменти та мінімальний досвід, враховуючи кількість використовуваних пристроїв; крім того, за межами міста сервісне обслуговування на території клієнта є малоімовірним. Вартість технічного обслуговування повинна бути низькою, а контракти на технічне обслуговування повинні бути включені у вартість.	-

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Аналіз даних	Експортовані дані повинні бути доступні для аналізу на окремому або підключеному до мережі ПК.	Аналіз даних повинен бути інтегрований у пристрій; ПК не потрібен; експортовані дані повинні бути придатні для аналізу на окремому або підключеному до мережі ПК.	-	-
Документування результатів, відображення даних	Необхідно включити екран узагальнених результатів та можливість зберігати результати; пристрій повинен мати стандартний порт інтерфейсу (наприклад, USB- або USB-с-порт).	Необхідно включити екран узагальнених результатів та можливість зберігати та друкувати результати; пристрій повинен мати стандартний порт інтерфейсу (наприклад, USB- або USB-с-порт).	Результати повинні бути простими для тлумачення (наприклад, позитивний та негативний результат ТБ або присутня та відсутня медикаментозна резистентність). Повинна бути доступна інформація, що детальніше тлумачить результати (наприклад, інформація про виявлені мутації) для спостереження або більш диференційованого прийняття клінічних рішень; однак за потреби має бути можливість приховати цю інформацію.	-
Регуляторні вимоги	Виробництво тесту та системи повинно відповідати стандартам ISO 13485 та ISO 14971 або вищим стандартам або положенням, а також відповідати IEC 62304 (Системи даних про виробництво медичного призначення); виробничі потужності повинні бути оцінені за класифікацією високого ризику та сертифіковані для використання одним із регуляторних органів членів-засновників Міжнародного форуму органів реєстрації виробів медичного призначення (раніше відомого як спеціальна група з глобальної гармонізації); а тест повинен бути зареєстрований для діагностики in vitro.		-	(35, 62, 63)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Експорт даних (підключення та сумісність)	Повинна передбачатись можливість безпечного експорту всіх даних із пристрою в зручному для користувача форматі (включаючи дані про використання пристрою, частота помилок або кількість недійсних тестів та неперсоналізовані результати) через USB-порт; підключення до Bluetooth також має бути доступним, та повинна бути можливість імпортувати дані (наприклад, програмне забезпечення для оновлення правил тлумачення або баз даних).	Усі дані повинні безпечно експортуватись (у т.ч. з даними про використання пристрою, частоту помилок та кількість недійсних тестів, а також персоналізовані захищені результати) через USB-порт та мережу; мережеве підключення повинно бути доступним через мережу Ethernet, Wi-Fi або бездротовий модем GSM/UMTS або їхню комбінацію; результати повинні бути закодовані за допомогою документального стандарту (наприклад, HL7) та відформатовані як текст JSON; дані JSON необхідно передавати через HTTP або S-HTTP на локальний або віддалений сервер, коли генеруються результати; результати повинні зберігатися локально та переходити у чергу під час перебоїв у мережі, щоб надсилатися як пакет після відновлення підключення; підключення до Bluetooth також має бути доступним; та повинна бути можливість імпортувати дані (наприклад, програмне забезпечення для оновлення правил тлумачення або баз даних).	Пам'ять мобільного телефону часто доступна навіть на рівні периферійних центрів. Її можна використовувати для експорту даних, контролю якості, управління ланцюгами поставок та спостереження. Оскільки системи будуть впроваджені у периферійних центрах, підключення даних необхідно адаптувати до конкретної ситуації (передача даних не може залежати від високошвидкісного підключення до мережі Інтернет, а формат даних необхідно адаптувати необхідним чином). Експорт даних повинен включати вихідні дані та тлумачені результати, що дозволяє проводити подальший повторний аналіз у разі оновлення керівництв щодо тлумачення. Підключення приладів не повинно бути захищеним, щоб можна було включати зовнішні рішення. Якщо включені хмарні сховища (або сервер сторонньої організації), вони повинні відповідати постановам країни та вимикатись, не впливаючи на функціональність приладу.	(61, 64, 65)
Електронне обладнання та програмне забезпечення	Вони повинні бути інтегровані у прилад.		Якщо потрібен зовнішній пристрій (наприклад, окремий ПК, планшет або смартфон), це може обмежити оновлення програмного забезпечення, оскільки не всі периферійні центри мають персонал із навичками, необхідними для роботи з ПК. Крім того, можлива крадіжка або неправильне розміщення, а окремі ПК повинні мати механізм для безпечного розміщення.	
Операційне середовище, температура та рівень вологості	Від +5 °C до +40 °C з вологістю до 70 %. У цих умовах важливо належним чином захистити оптичні вироби від пилу.	Від +5 °C до +50 °C з вологістю до 90 %.	Високі температури навколишнього середовища та висока вологість часто спостерігаються у країнах з важким тягарем епідемії ТБ. Прилади або пристрої, що працюють в умовах тропічного клімату, повинні бути доступні для використання в таких умовах.	(61, 66)

Характеристика	Мінімальні вимоги	Оптимальні вимоги	Примітки	Список літератури
Транспортування наборів реактивів	Холодовий ланцюг не потрібен; зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури від -15 °C до +40 °C.	Холодовий ланцюг не потрібен; зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури від -15 °C до +50 °C.	Перевезення холодильним транспортом є дорогим та часто не може гарантувати весь процес транспортування. Затримки в транспортуванні є поширеними явищами.	(41, 42, 67)
Зберігання та стабільність наборів реактивів	12 місяців за температури від +5 °C до +35 °C при вологості до 70 %; зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури +40 °C; холодний ланцюг не потрібен.	2 роки за температури від +5 °C до +40 °C при вологості до 90 %; зразки повинні витримувати навантаження під час транспортування протягом принаймні 72 год за температури +50 °C; холодний ланцюг не потрібен.	Високі температури навколишнього середовища та висока вологість часто спостерігаються у країнах з важким тягарем епідемії ТБ; вони становлять особливі проблеми під час транспортування реактивів та систем. Для нових продуктів 12 місяців є прийнятним терміном, оскільки докази, що підтверджують довший термін зберігання, спочатку недоступні.	(61, 66)
Додаткові матеріали (не входять в комплект поставки)	Жодного	Жодного	-	-
Внутрішній контроль якості	Необхідно включити повний контроль для обробки зразків, ампліфікації та виявлення ТБ та будь-якої мішені для виявлення резистентності; необхідно включити внутрішній контроль для аналізу та звітування (наприклад, версія програмного забезпечення); необхідно також розглянути систему моніторингу (дистанційну систему) для перевірки результатів контролю.		Система повинна бути відповідати вимогам зовнішнього контролю.	(66, 68)
Підготовка та навчання	3 дні (або 24 робочі години) для лаборантів.	6 робочих годин для техніків з мікроскопії.	Підготовка повинна бути розроблена відповідно до моделей підвищення кваліфікації та навчання та індивідуальних програм навчання, щоб гарантувати, що лише належним чином підготовлені, акредитовані фахівці можуть виконувати тест. Повинні бути доступні системи інтернет-підтримки та дистанційної підтримки для перепідготовки, моніторингу або оцінювання та оновлення курсу навчання (підвищення кваліфікації). Усі етапи підготовки повинні бути належним чином задокументовані. Підготовка та інструкції з експлуатації повинні бути представлені англійською мовою, а в ідеалі кількома іншими мовами.	-

АМК: амікацин; BDQ: бедаквілін; КУО: колонієутворююча одиниця; CFZ: клофазимін; DCS: D-циклосерин; DLM: деляманід; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ЛС-ТБ: лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; FDA: Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів; FQ: фторхінолон; GSM: глобальна система мобільного зв'язку; ВГС: вірус гепатиту С; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; HTTP: протокол передачі гіпертексту; IEC: Міжнародна електротехнічна комісія; ІНН: ізоніазид; ІСО: Міжнародна організація стандартизації; JSON: нотація об'єктів JavaScript; LFX: левофлоксацин; КНСД: країни цінності позитивного результату; пре-ШЛС-ТБ: туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю; PZA: піразинамід; RIF: рифампіцин; S-HTTP: захищений протокол передачі гіпертексту; SARS-CoV2: тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2; SNP: однонуклеотидний поліморфізм; ТБ: туберкульоз; ЦПП: цільовий профіль продуктів; UMTS: універсальна система мобільного зв'язку; ДБЖ: джерело безперебійного живлення; США: Сполучені Штати Америки; USB: універсальна послідовна шина; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; ШЛС-ТБ: туберкульоз із широкою лікарською стійкістю.

^aЦі характеристики вважались найважливішими.

4. Висновок

Дуже важливо прийняти поточні WRD; однак цього буде недостатньо для повного досягнення стандарту ВООЗ щодо загального доступу до швидкої діагностики ТБ (12). Технології на рівні ПМД разом з альтернативними типами зразків можуть стати критично важливими в майбутньому. Для розробки нових продуктів для виявлення ТБ та медикаментозної резистентності на периферійному рівні системи охорони здоров'я ВООЗ оновила ці ЦПП, щоб керувати цілями НДР та пріоритетами для спонсорів та розробників.

Пошук інноваційних інструментів для діагностики ТБ підкреслюється спільним зобов'язанням подолати тривалий вплив ТБ, що характеризується високою смертністю, якій можна запобігти. Забезпечення нових ефективних інструментів вимагає постійної співпраці, досліджень та інновацій для покращення діагностики та лікування. Таким чином, швидке виявлення ТБ, медикаментозної резистентності та своєчасне надання належного лікування є ключовими елементами для розширення порядку денного щодо охорони здоров'я. Незважаючи на те, що останніми роками спостерігався прогрес у діагностиці та виявленні *M. tuberculosis* та медикаментозної резистентності, залишаються значні прогалини. Таким чином, існує потреба у покращенні існуючих або в розробці нових технологій, що можна застосовувати за місцем лікування, є доступними за ціною у КНСД та можуть забезпечити точні, швидкі та комплексні рішення для діагностики ТБ та ТМЧ.

Крім того, ефективне та стабільне вирішення поточних проблем вимагає багатопрофільної стратегії, що об'єднує технологічні інновації з міркуваннями масштабності, доступності та адаптації до різноманітних клінічних проявів ТБ, приділяючи увагу конкретним популяціям. При оптимальному сценарії діагностичні тести для виявлення ТБ та медикаментозну резистентність задовольняли б усі визначені потреби та вимоги, викладені у цих ЦПП; однак досягнення на такому рівні узгодженості між кількома зацікавленими сторонами та кінцевими користувачами було б нереалістичним. Дотримуючись основних принципів загального охоплення послугами охорони здоров'я та враховуючи можливі компроміси вибору, оновлені ЦПП повинні керувати розробкою інструментів для діагностики ТБ, що є не лише технічно обґрунтованими та практичними, але й доступними, справедливими та узгодженими з ширшими глобальними цілями охорони здоров'я.

Таким чином, важливо визнати, що критерії, викладені у цих ЦПП, є орієнтовними, а не абсолютними. В майбутньому співпраця між зацікавленими сторонами, тривалі дослідження та стійкі інновації будуть життєво важливими для вирішення проблем та реалізації амбітних цілей у сфері діагностики та лікування ТБ. Це підкреслює динамічний характер розвитку охорони здоров'я, де реагування на зростаючі потреби та контексти є невід'ємною частиною, а критерії є орієнтирами, а не жорсткими обмеженнями.

Список літератури

1. Global tuberculosis report 2023 (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>).
2. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting, 28-29 April 2014 (WHO/HTM/TB/2014.18). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2014.18>).
3. The End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2015.19). Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTM-TB-2015.19-eng.pdf>).
4. Thirteenth general programme of work, 2019-2023: promote health, keep the world safe, serve the vulnerable (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications/i/item/thirteenth-general-programme-of-work-2019-2023>).
5. Target product profile for next-generation drug-susceptibility testing at peripheral centres (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343656/9789240032361-eng.pdf>).
6. MacLean EL, Miotto P, Gonzalez Angulo L, Chiacchiarretta M, Walker TM, Casenghi M et al. Updating the WHO target product profile for next-generation *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing at peripheral centres. PLoS Glob Public Health. 2023;3:e0001754. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001754>.
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342331/9789240029415-eng.pdf?sequence=1>).
8. Kavanaugh M, Azzam S, Rockabrand D. Malaria rapid diagnostic tests: literary review and recommendation for a quality assurance, quality control algorithm. Diagnostics (Basel). 2021;11:768. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050768>.
9. United States Centers for Disease Control and Prevention. Approval of a new rapid test for HIV antibody. MMWR. 2002;51:1051-2.
10. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance (WHO/HTM/TB/2015.25). Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/193633>).
11. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 2019 (WHO/CDS/TB/2019.16). Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>).
12. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240071315>).
13. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344382/9789240033450-eng.pdf>).
14. Tuberculosis profile: global [In WHO's global TB database, 2023 report] [website]. 2023 (https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&group_code=%22global%22&entity_type=%22group%22&lan=%22EN%22).
15. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/341729/9789240028678-eng.pdf>).

16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353829/9789240048126-eng.pdf>).
17. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: a multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med.* 2020;17:e1003008. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf>).
19. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410>).
20. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>).
21. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1185-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6).
22. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).
23. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339275/9789240017283-eng.pdf>).
24. Zignol M, Cabibbe AM, Dean AS, Glaziou P, Alikhanova N, Ama C et al. Genetic sequencing for surveillance of drug resistance in tuberculosis in highly endemic countries: a multi-country population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:675-83. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30073-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30073-2)
25. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342369/9789240030589-eng.pdf>).
26. Consensus meeting report: development of a target product profile and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease (WHO/HTM/TB/2017.18). Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259176/WHO-HTM-TB-2017.18-eng.pdf>).
27. Target product profiles for tests for tuberculosis treatment monitoring and optimization. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373422/9789240081178-eng.pdf>).
28. de Nooy A, Ockhuisen T, Ismail N, Korobitsyn A, Khan S, Ruhwald M et al. Trade-offs between clinical performance and test accessibility in tuberculosis diagnosis: a multi-country modelling approach for target product profile development. *Lancet* (preprint). 2023. doi: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4601304>.
29. Target product profile survey: next-generation drug susceptibility testing at peripheral centres. Geneva: Working Group on New TB Drugs, Stop TB Partnership; 2019 (http://www.stoptb.org/wg/new_diagnostics/assets/documents/NDWG_TPP_microscopy%20centres_REPORT%20SURVEY%202019_ver21Jun2019.pdf).
30. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337956/9789240011311-eng.pdf>).
31. GLI laboratory safety handbook. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2019 (<https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-tb-laboratory-safety-handbook>).

32. Medical device software—Software life cycle processes (ISO/TC 210 Standard No. IEC 62304:2006). Geneva: International Organization for Standardization; 2006 (<https://www.iso.org/standard/38421.html>).
33. Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes (ISO 13485:2016). Geneva: International Organization for Standardization; 2016 (<https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:59752:en>).
34. Medical devices – Application of risk management to medical devices (ISO 14971:2019). Geneva: International Organization for Standardization; 2019 (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14971:ed-3:v1:en>).
35. International medical device regulators forum [website]. 2011 (<http://www.imdrf.org/index.asp>).
36. SMART guidelines. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/digital-health-and-innovation/smart-guidelines>).
37. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). OJEU, 2016 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32016R0679>).
38. Ned-Sykes R, Johnson C, Ridderhof JC, Perlman E, Pollock A, DeBoy JM. Competency guidelines for public health laboratory professionals. *MMWR Suppl.* 2015;64:1-81. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974716/>.
39. Keeler E, Perkins MD, Small P, Hanson C, Reed S, Cunningham J et al. Reducing the global burden of tuberculosis: the contribution of improved diagnostics. *Nature.* 2006;444:49-57. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05446>.
40. Cobelens F, van den Hof S, Pai M, Squire SB, Ramsay A, Kimerling ME. Which new diagnostics for tuberculosis, and when? *J Infect Dis.* 2012;205:S191-S8. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis188>.
41. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine.* 2015;2:182-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.01.018>.
42. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis.* 2015;211:S21-S8. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu803>.
43. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf>).
44. Dowdy DW, Hoog A, Shah M, Cobelens F. Cost-effectiveness of rapid susceptibility testing against second-line drugs for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:647-54. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0776>
45. Van't Hoog A, Bergval I, Tukvadze N, Sengstake S, Aspindzelashvili R, Anthony R et al. The potential of a multiplex high-throughput molecular assay for early detection of first and second line tuberculosis drug resistance mutations to improve infection control and reduce costs: a decision analytical modeling study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:1-13. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1205-4>.
46. Pantoja A, Kik SV, Denkinger CM. Costs of novel tuberculosis diagnostics—will countries be able to afford it? *J Infect Dis.* 2015;211:S67-S77. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu820>.
47. Padmasawitri TA, Frederix GW, Alisjahbana B, Klungel O, Hövels AM. Disparities in model-based cost-effectiveness analyses of tuberculosis diagnosis: a systematic review. *PloS one.* 2018;13:e0193293. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193293>.
48. Adepoyibi T, Lilis L, Greb H, Boyle D. Which attributes within target product profiles for tuberculosis diagnostics are the most important to focus on? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:425-8. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0312>
49. Cocco P, Ayaz-Shah A, Messenger MP, West RM, Shinkins B. Target product profiles for medical tests: a systematic review of current methods. *BMC Med.* 2020;18:1-12. doi: <https://doi.org/10.5518/781>.

50. Sun AY, Pai M, Salje H, Satyanarayana S, Deo S, Dowdy DW. Modeling the impact of alternative strategies for rapid molecular diagnosis of tuberculosis in Southeast Asia. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1740-9. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwt210>.
51. Nathavitharana RR, Hillemann D, Schumacher SG, Schlueter B, Ismail N, Omar SV et al. Multicenter noninferiority evaluation of Hain GenoType MTBDR plus version 2 and Nipro NTM+MDRTB line probe assays for detection of rifampin and isoniazid resistance. *J Clin Microbiol.* 2016;54:1624-30. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00251-16>.
52. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf>)
53. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF (WHO/HTM/TB/2017.04). Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf>).
54. Nucleic acid-based in vitro diagnostic devices for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens - Class II special controls guideline for industry and Food and Drug Administration staff. White Oak, Maryland: United States Food and Drug Administration; 2014 (<https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm357617.htm>).
55. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010;48:229-37. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01463-09>.
56. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>).
57. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, Caoili JC, Cho S-N et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet.* 2012;380:1406-17. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
58. Horne DJ, Pinto LM, Arentz M, Lin S-YG, Desmond E, Flores LL et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of WHO-endorsed phenotypic drug susceptibility testing methods for first-line and second-line antituberculosis drugs. *J Clin Microbiol.* 2013;51:393-401. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02724-12>.
59. Claassens M, Du Toit E, Dunbar R, Lombard C, Enarson D, Beyers N et al. Tuberculosis patients in primary care do not start treatment. What role do health system delays play? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:603-7. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0505>
60. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis.* 2009;9:1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-91>.
61. Denkinger CM, Nicolau I, Ramsay A, Chedore P, Pai M. Are peripheral microscopy centres ready for next generation molecular tuberculosis diagnostics? *Eur Respir J.* 2013;42:544-7. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00081113>.
62. WHO quality assurance policy for the procurement of essential medicines and other health products (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/procurement-of-essential-medicine-policy-1junel2021-web.pdf>).
63. Quality assurance policy for diagnostic products (amended 15 November 2023). Geneva: The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2010 (https://www.theglobalfund.org/media/5885/psm_qadiagnostics_policy_en.pdf).

64. Andre E, Isaacs C, Affolabi D, Alagna R, Brockmann D, de Jong BC et al. Connectivity of diagnostic technologies: improving surveillance and accelerating tuberculosis elimination. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:999-1003. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0015>.
65. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solutions. Geneva: Global Laboratory Initiative Core Group; 2016 (<https://www.stoptb.org/gli-guidance-and-tools/gli-quick-guide-to-tb-diagnostics-connectivity-solutions>).
66. Banoo S, Bell D, Bossuyt P, Herring A, Mabey D, Poole F et al. Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:S21-S31. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1570>.
67. Kuupiel D, Bawontuo V, Mashamba-Thompson TP. Improving the accessibility and efficiency of point-of-care diagnostics services in low-and middle-income countries: lean and agile supply chain management. *Diagnostics.* 2017;07:58. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics7040058>.
68. Parsons LM, Somoskövi Á, Gutierrez C, Lee E, Paramasivan C, Abimiku AI et al. Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:314-50. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00059-10>.



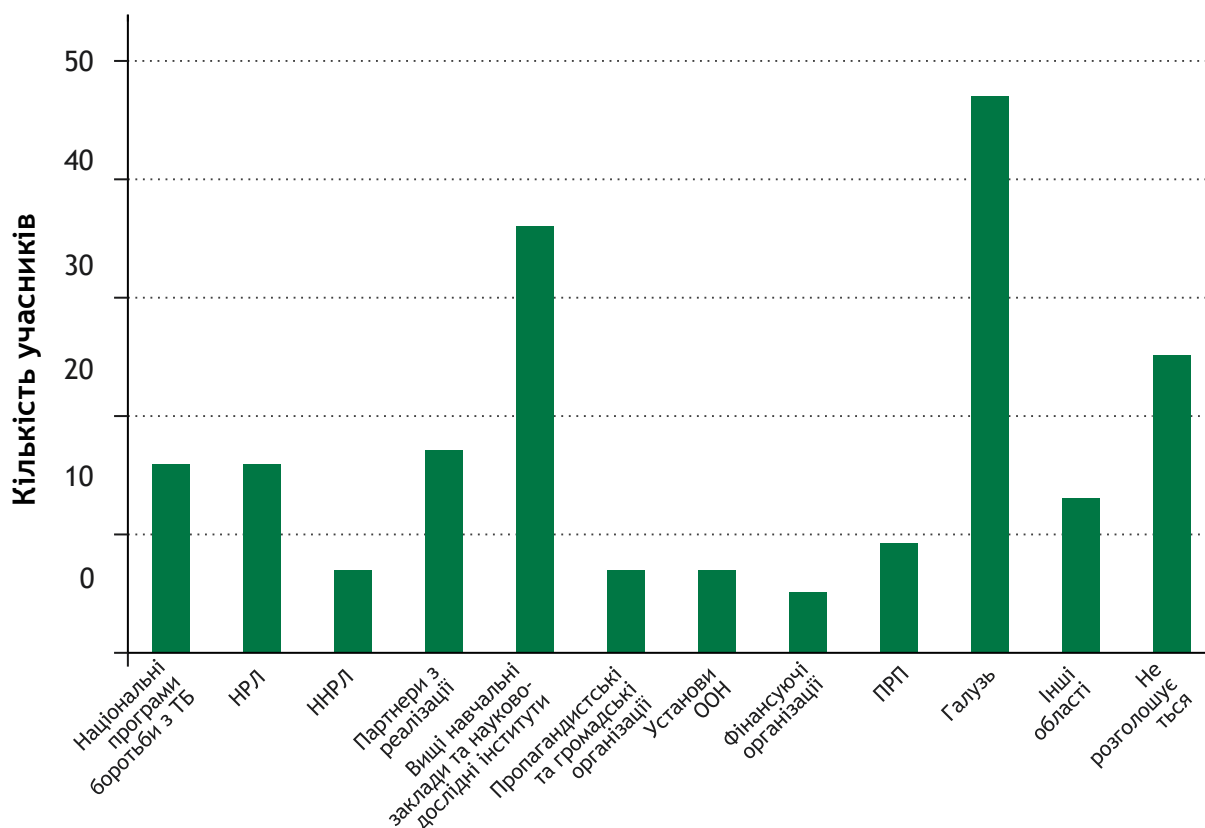
Додатки

Додаток 1. Огляд результатів консультації методом Дельфі та процесу відкритого обговорення ВООЗ для ЦПП щодо експрес-тесту для виявлення *Mycobacterium tuberculosis* на периферійному рівні

Початковий проєкт цільового профілю продуктів (ЦПП) щодо експрес-тесту для виявлення *Mycobacterium tuberculosis* на периферійному рівні обговорювався під час консультації методом Дельфі та процесу відкритого обговорення ВООЗ, щоб сприяти досягненню консенсусу. 49 фахівців взяли участь у консультації методом Дельфі, а 362 особи висловили зацікавленість в участі в процесі відкритого обговорення та отримали доступ до ЦПП. З тих, хто отримав доступ до платформи відкритого обговорення, 57 % (205 осіб) дали згоду на участь та зробили свій внесок (рис. А1.1).

Під час ретельного процесу консолідації було виділено ключові теми з окремих коментарів, зібраних в рамках консультації методом Дельфі та процесу відкритого обговорення онлайн. Загалом учасники продемонстрували високий рівень консенсусу протягом усього процесу. Нижче узагальнені ключові теми обговорення та подальші зміни до проєкту ЦПП.

Рис. А1.1. Огляд участі та розподіл відповідей за секторами (n = 205)



НРЛ: національна референс-лабораторія; ПРП: партнерство з розробки продуктів; ННРЛ: наднаціональна референс-лабораторія; ТБ: туберкульоз; ООН: Організація Об'єднаних Націй.

Коментарі

Загалом, зворотний зв'язок, зібраний в рамках цих процесів, узгоджувалися з більшістю запропонованих характеристик у цьому ТРР, з невеликими відхиленнями. Для деяких характеристик було кілька винятків, де деякі респонденти висловлювали різні точки зору на конкретні області ЦПП; вони описані нижче.

Загальна інформація

Зворотній зв'язок продемонстрував 85 % згоду з мінімальними характеристиками та 91 % згоду з оптимальними характеристиками для ключових припущень у цьому ЦПП та 100 % згоду зі специфікацією згідно з обґрунтуванням та метою ЦПП. Однак респонденти на платформі відкритого обговорення вимагали роз'яснень щодо включення виявлення позалегенового ТБ, а також щодо групування зразків⁴ та міркувань щодо медикаментозної резистентності.⁵ У відповідь наукова група з розробки ЦПП додатково переглянула цей розділ та об'єднала ключові припущення, обґрунтування та цілі у розділі «Призначення».

⁴Оскільки групування зразків у периферійних центрах вважається неоптимальним, члени наукової групи з розробки ЦПП вирішили видалити термін «групування».

⁵Стосовно міркувань щодо медикаментозної резистентності (як представлено в обґрунтуванні), це слід розглядати виключно за амбіційним (оптимальним) сценарієм; також існує окремий ЦПП щодо тестування медикаментозної чутливості нового покоління.

Цільова популяція

Запропонована цільова популяція спочатку включала дорослих з підозрою на легеневий ТБ, незалежно від ВІЛ-статусу, як мінімальну вимогу, тоді як діти та особи з позалегеновим ТБ вважались оптимальними вимогами. Результати процесу Дельфі продемонстрували 83-92 % згоду з цими вимогами. Однак необхідно було уточнити визначення підозри на ТБ. Група запропонувала додати підлітків до мінімальних вимог (через схожість проявів ТБ у підлітків та дорослих) та приділити увагу дітям (з наголосом на валідаційних дослідженнях та індивідуальних нормативних показаннях).

Характеристики продуктивності

Початкове моделювання підтвердило точність значень, зазначених у ЦПП, з мінімальними критеріями в діапазоні від 70 % для зразків без мокротиння, взятих в рамках експрес-аналізу (ЕА), до 90 % для зразків з мокротинням, що випробовуються в рамках тестів низької складності. Амбіційне порогове значення 95 % або вище було встановлено як оптимальну ціль (Таблиця А1.1). Однією з цільових областей було посилення на високі мінімальні стандарти, що могло стати проблемою для виробників діагностичного обладнання, які намагались досягти цих цілей. Група обговорювала мінімально прийнятне значення чутливості, що не ставить під загрозу основну мету точного виявлення та підтвердження хворих на ТБ. Переглянуті значення чутливості наведено у Таблиці А1.1.

Таблиця А1.1. Основні зміни, запропоновані для областей у розділі «Продуктивність»

Діагностична чутливість виявлення ТБ	Попередньо запропоновані значення		Переглянуті значення	
	Мінімальна	Оптимальна	Мінімальна	Оптимальна
Тест низької складності з мокротинням	90 %		90 %	
ЕА за місцем лікування з мокротинням	85 %		85 %	
ЕА з мокротинням	80 %	≥ 95 %	75 %	≥ 95 %
Тест низької складності без мокротиння	80 %		80 %	
ЕА за місцем лікування без мокротиння	75 %		75 %	
ЕА без мокротиння	70 %		65 %	

ЕА: експрес-аналіз; ТБ: туберкульоз.

Комплексне тестування обговорювалось під час проведення тесту. Під час консультації методом Дельфі було досягнуто 81 % та 87 % згоди для мінімальних та оптимальних цілей відповідно. Хоча таке тестування є бажаним, у групі були сумніви через відсутність доказів використання платформ та тестів. Група підтвердила, що для мінімального профілю комплексне тестування не потрібне.

Експлуатаційні характеристики

Під час обговорення експлуатаційних характеристик було підкреслило потребу в тестах, що є швидкими та простими у використанні, та зразках, що легко забрати та є клінічно значущими. Під час цього процесу було досягнуто консенсусу щодо типів зразків: 87 % згоди як для зразків з мокротинням, так і для зразків без мокротиння як мінімальних вимог, та 94 % згоди для неінвазивних клінічних зразків, що забираються самостійно в оптимальних умовах. Однак виникли питання щодо крові як зразка та проблем, пов'язаних із забором зразків для виявлення позалегенового ТБ. Група внесла додаткові зміни до запропонованого тексту з метою уточнення та спрощення. Додаткові коментарі або міркування щодо використання зразків без мокротиння наведені у примітках до ЦПП.

Стосовно підготовки зразків вручну, було досягнуто лише 77 % згоди з мінімальними вимогами, при цьому у зворотному зв'язку підкреслювалась необхідність оптимізації етапів після забору зразків,

причому для досягнення оптимальної ефективності віддавали перевагу 2-3 етапам; група виступала за скорочення процесу лише до 2-3 етапів.

Під час активних дискусій обговорювався прийнятний час досягнення результату за обома сценаріями. Було досягнуто значної згоди (85 %) щодо оптимального часу досягнення результату менше 30 хв. Однак було досягнуто лише 56 % згоди із запропонованим мінімальним періодом часу 3-4 год. Група закликала до додаткового скорочення мінімальних вимог, зокрема, схваливши період часу менше 60 хв. Крім того, за оптимальним сценарієм рекомендацію було розширено для досягнення результатів менш ніж за 15 хв. У проєкті тексту ЦПП спочатку вказувалось, що як мінімальні, так і оптимальні вимоги щодо щоденної продуктивності тестування повинні становити або перевищувати 10 тестів/добу. Наукова група з розробки ЦПП переглянула попередньо запропоновану щоденну продуктивність тестування в 10 тестів через побоювання щодо неможливості досягнення цього протягом 8-годинного робочого дня, погодивши її з мінімальним часом виконання менше 60 хв. Отже, щоденну продуктивність було змінено до 8 тестів/добу для забезпечення послідовності. Стосовно «технічного обслуговування та калібрування», результати консультації методом Дельфі продемонстрували 85 % згоду із запропонованими мінімальними вимогами та 77 % згоду з оптимальними вимогами. Параметри технічного обслуговування та калібрування із 85 % згодою з мінімальними вимогами та 77 % згодою з оптимальними сценаріями були додатково уточнені, щоб визначити періодичність технічного обслуговування та щорічні вимоги щодо калібрування на місці в рамках мінімальних вимог; також для оптимальних сценаріїв було введено підхід без технічного обслуговування.

Ціноутворення

Попередньо запропонована вартість окремих тестів змінювалась залежно від типу зразка та умов, починаючи з вихідної вартості 8 дол. США для тестів низької складності з мокротинням та знижуючи вартість ЕА без мокротиння (Таблиця А1.2). Результати консультації методом Дельфі продемонстрували прибіл. 50-60 % згоди із запропонованими цінами, а зворотний зв'язок вказує на необхідність округлити запропоновані значення та знизити вартість, особливо для ЕА. Під час процесу відкритого обговорення онлайн ці результати було підтверджено із зазначенням, що ціни вважаються надто високими та їх необхідно знизити до 5 дол. США, особливо для тестів з мокротинням. Однак інші відгуки демонструють, що вартість тестів без мокротиння повинна бути відповідати вартості тестів з мокротинням або бути вищою. Група намагалась узгодити ці точки зору, забезпечуючи справедливі ціни для стимулювання інновацій. Під час цього обговорення застосовувався підхід до уникнення додаткових витрат, описаний у розділі «Методика». Вимоги щодо ціноутворення були додатково змінені, як показано у Таблиці А1.2. Крім того, група підкреслила, що вартість повинна бути пов'язана з витратами на виробництво або вартістю товарів, та що лише високі витрати на виробництво можуть виправдати вищі ціни.

Таблиця А1.2. Основні зміни, запропоновані до розділу «Ціноутворення»

Попередньо запропонований текст, заснований на підході до уникнення додаткових витрат (представлений в рамках консультації методом Дельфі)		
Вартість	Мінімальна	Оптимальна
Тест низької складності з мокротинням	8,00 дол. США	4,00 дол. США
ЕА за місцем лікування з мокротинням	7,70 дол. США	3,80 дол. США
ЕА з мокротинням	7,00 дол. США	3,60 дол. США
Тест низької складності без мокротиння	6,80 дол. США	3,50 дол. США
ЕА за місцем лікування без мокротиння	6,30 дол. США	3,30 дол. США
ЕА без мокротиння	5,70 дол. США	2,80 дол. США
Примітки: Ціни, вказані вище, були результатом підходу до уникнення додаткових витрат; пізніше вони були переглянуті, як показано нижче, щоб включити пропозиції та коментарі фахівців.		
Переглянутий текст після консультації методом Дельфі		
Діагностична чутливість виявлення ТБ	Мінімальна	Оптимальна
Тест низької складності з мокротинням	8,00 дол. США	4,00 дол. США (4,92 дол. США)
ЕА за місцем лікування з мокротинням	7,50 дол. США	3,50 дол. США (4,65 дол. США)
ЕА з мокротинням	7,00 дол. США	3,00 дол. США (4,38 дол. США)
Тест низької складності без мокротиння	6,00 дол. США	3,00 дол. США (4,92 дол. США)
ЕА за місцем лікування без мокротиння	5,00 дол. США	2,50 дол. США (4,10 дол. США)
ЕА без мокротиння	4,00 дол. США	2,00 дол. США (3,83 дол. США)
Примітки: Ціни, вказані вище, були скориговані після консультації методом Дельфі та процесу відкритого обговорення. Значення у дужках, що відповідають оптимальному сценарію, відображають вторинний підхід до уникнення додаткових витрат, що передбачав збільшення частоти виявлення випадків на 30 %, що підвищило загальну вартість тесту.		
Кінцеві ціни, включені у ЦПП щодо виявлення ТБ		
Діагностична чутливість виявлення ТБ	Мінімальна	Оптимальна
Тест низької складності	8,00 дол. США	5,00 дол. США
ЕА за місцем лікування	6,00 дол. США	4,00 дол. США
ЕА	4,00 дол. США	2,00 дол. США

ЕА: експрес-аналіз; ТБ: туберкульоз; ЦПП: цільовий профіль продуктів.

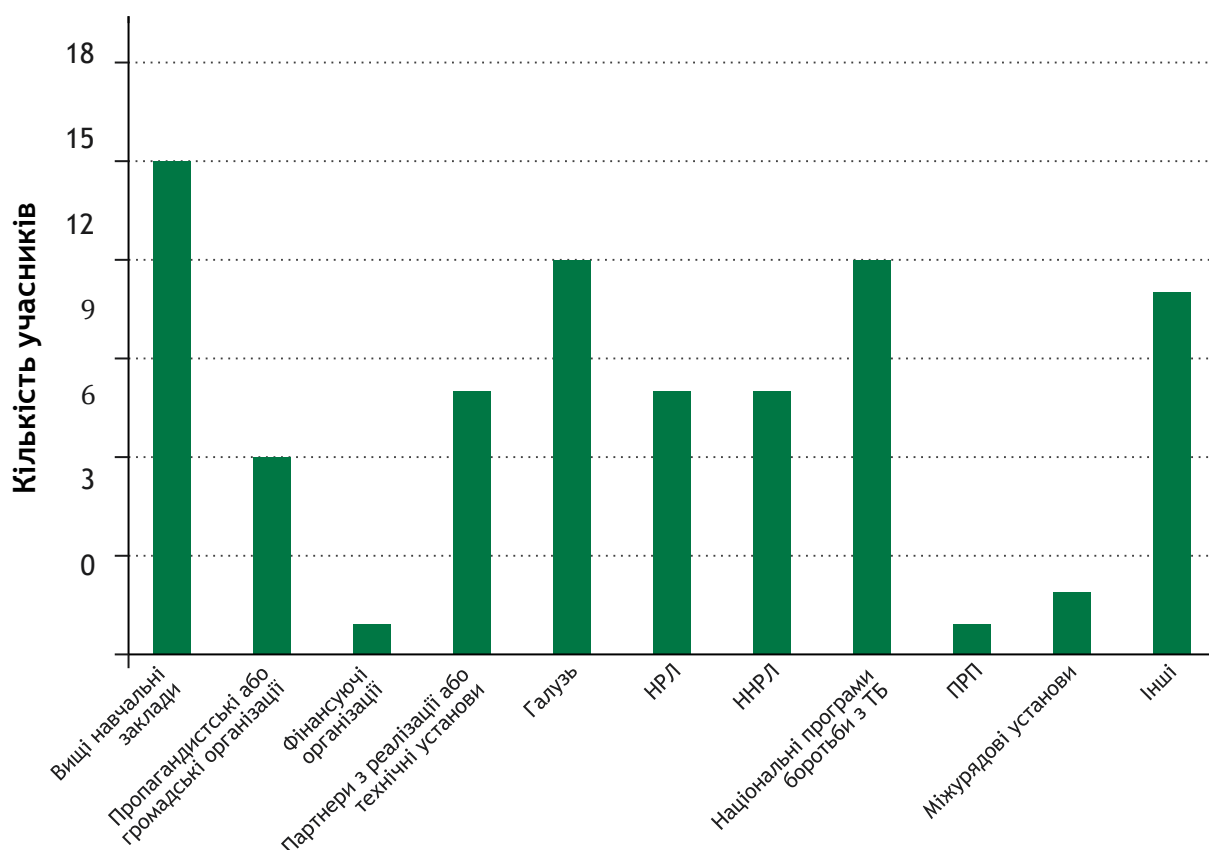
Стосовно вартості приладу, в контексті мінімальних вимог було зазначено, що капітальна вартість може становити до 1000 дол. США. І навпаки, за оптимальним сценарієм передбачалось, що не буде витрат, пов'язаних з приладом, що узгоджується з бажанням проводити ЕА без приладів. Результати консультації методом Дельфі продемонстрували лише 52 % згоди з вказаною вартістю. Під час відкритого обговорення також припускали, що початковий діапазон у 1000 дол. США для мінімальних вимог був нереалістичним, а рекомендації пропонували ширший діапазон, від 3000 до 7000 дол. США. Група визнала складність встановлення відповідного діапазону цін приладу, підкресливши його залежність від таких факторів, як обсяг, витратні матеріали та робочі аспекти. Ці фактори були належним чином досліджені та відображені у переглянутій капітальній вартості приладу відповідно до мінімальних вимог.

Додаток 2. Огляд результатів процесу відкритого обговорення ВООЗ для ЦПП щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до *Mycobacterium tuberculosis* нового покоління на периферійному рівні

Щоб доопрацювати переглянутий документ про ЦПП, у січні 2021 року ВООЗ розпочала процес відкритого обговорення онлайн, щоб отримати зворотній зв'язок від зацікавлених сторін. Процес передбачав, що запропоновані зміни повинні бути об'єктивними та збалансованими з точки зору потреб та цінностей пацієнтів та інших кінцевих користувачів, а також галузі.

У ході цього процесу зацікавлених сторін запросили прокоментувати та поділитись своїми думками щодо обсягу, цільових користувачів або умов використання, ціноутворення, проведення тесту та експлуатаційних характеристик. Зацікавленим сторонам також було запропоновано надати додаткові коментарі та запитання щодо запропонованого оновленого ЦПП. Загалом 128 осіб отримали доступ до процесу відкритого обговорення, з яких 82 погодились на участь. На рис. А2.1 представлено огляд секторів, представлених учасниками.

Рис. А2.1. Розподіл відповідей за секторами ($n = 82$)



НРЛ: національна референс-лабораторія; ПРП: партнерство з розробки продуктів; ННРЛ: наднаціональна референс-лабораторія; ТБ: туберкульоз.

Коментарі

Загалом коментарі в рамках опитування не сильно відрізнялись від запропонованого ЦПП, та більшість з них були відносно незначними. Багато респондентів висловили різні погляди щодо кількох конкретних областей ЦПП; ці області включали:

- віддавання більшого пріоритету новим препаратам, зокрема піразинамід (PZA), оскільки ЦПП призначений для надання вказівок на 5 років;
- розширення цільової популяції, щоб включити дітей, за рахунок використання дитячих зразків, такі як кал, за необхідності; та
- спрощення критеріїв ціноутворення до рівнів, більш реалістичних для країн з низьким рівнем доходу.

Таким чином, було надано кілька коментарів щодо результатів діагностики, що також потребують уваги.

Загальна інформація

5 респондентів заявили, що PZA повинен бути більш важливим, враховуючи його роль у багатьох схемах, у тому числі для людей, які живуть з ВІЛ. 1 респондент зазначив, що «оптимальні вимоги» першого рівня також повинні включати бедаквілін (BDQ), лінезолід (LZD), клофазимін (CFZ) та PZA. 2 респонденти заявили, що претоманід (Pa) повинен замінити CFZ на оптимальному другому рівні, тоді як 3 респонденти заявили, що його необхідно просто додати до схеми. 1 респондент запропонував включити деламанід (DLM) з BDQ, LZD та CFZ до оптимального другого рівня, враховуючи його роль у скорочених дитячих схемах; інший респондент запропонував додати D-циклосерин до оптимального третього рівня. Стосовно «мінімальних вимог», 1 респондент заявив, що перший рівень повинен включати фторхінолони (FQ), 4 респонденти заявили, що комбінація BDQ ± LZD повинна замінити амікацин (AMK) на третьому рівні, а інший респондент заявив, що необхідно включити BDQ та CFZ, з LZD або без нього.

Цільова популяція

4 респонденти заявили, що цільова популяція повинна бути розширена, щоб включити дітей із зазначенням, що кал є належним зразком. 5 респондентів запропонували включити та згадати у примітках зразки калу та інші зразки для виявлення позалегенового ТБ, рекомендовані ВООЗ.

Характеристики продуктивності

3 респонденти запропонували змінити оптимальну межу виявлення до 10 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл для узгодження з тестом Xpert® MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra), а 1 респондент зазначив, що межа виявлення 10^4 КУО/мл є надто високою для багатьох людей, які живуть з ВІЛ.

Стосовно чутливості виявлення ТБ, зазначені критерії вважались надто низькими. Респонденти зазначили, що чутливість повинна відповідати чутливості тесту Xpert Ultra та бути вищою, ніж в існуючих тестах (та набагато вищою у разі негативного мазка). Однак 1 респондент запропонував, щоб критерій мінімального позитивного мазка становив принаймні 95 %. Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) порівняно з еталонним стандартом секвенування відрізнятиметься для кожного препарату, тому єдина вимога може бути неможливою. Порівняно з фенотиповим еталонним стандартом, чутливість ТМЧ понад 95 % для всіх препаратів є неможливою; натомість кращим було б оновлювати цілі в міру виявлення генетичної інформації (2 респонденти). У виняткових випадках чутливість до рифампіцину (RIF) повинна перевищувати 98 %, а мінімальна чутливість до PZA повинна перевищувати 90 %.

Стосовно специфічності ТМЧ, критерії ефективності необхідні у разі комбінованих еталонних стандартів (фенотиповий еталонний стандарт та еталонний стандарт секвенування). Стосовно аналітичної специфічності, респонденти як схвально, так і неоднозначно поставились до нетуберкульозних мікобактерій.

Оптимальна межа виявлення для незначних варіантів повинна знизитись до 1 %, узгоджуючись з індикатором росту мікобактерій (MGIT™), та знизитись до менше ніж 5 % для мінімальних вимог, оскільки це важливо для розуміння ефективності лікування (3 респонденти).

Стосовно невизначених результатів ТМЧ, 1 респондент заявив, що оптимальне значення повинно знизитись до менше ніж 1 %, тоді як інший вважав, що ці суворі значення негативно вплинуть на розробку тесту. 1 респондент запропонував включити різні значення у разі позитивного та негативного мазка. 3 респонденти заявили, що критерії відтворюваності повинні знизитись до менше 5 %.

Експлуатаційні характеристики

5 респондентів (з ВНЗ, партнерів з реалізації та професійних медичних товариств) висловили занепокоєння щодо можливого підвищення витрат, якщо щоденна продуктивність низька, та запропонували визначити різні варіанти для країн з низьким та високим тягарем епідемії ТБ. Оптимальні вимоги повинні бути зменшені до 10 тестів або менше, а мінімальні вимоги – до 11-25 тестів. 3 респонденти-партнери з реалізації не хотіли розглядати групування, посилаючись на занепокоєння щодо очікування результатів тестування.

Ціноутворення

6 респондентів з Індії, Японії, Королівства Нідерландів та Сполучених Штатів Америки (США), які є представниками ВНЗ, пропагандистських організацій, партнерів з реалізації та галузі, вважали ціни на окремі тести надто високими для країн з низьким та середнім рівнем доходу (КНСД). Ціноутворення повинно бути засновано на вартості та обсязі проданих товарів, а не на платоспроможності (2 респондента з ВНЗ та пропагандистських організацій). Рекомендовані мінімальні ціни на RIF/INH становили 10-15 дол. США (1 респондент, пропагандистська організація) та 18-25 дол. США (1 респондент, галузь). Запропоновані оптимальні ціни на RIF/INH становили менше 5 дол. США (2 респонденти, пропагандистська організація та галузь) та менше 5 дол. США (1 респондент, галузь). Рекомендовані оптимальні ціни на RIF/INH/FQ/AMK становили менше 10 дол. США (2 респонденти, пропагандистська організація та галузь) та 15-20 дол. США (1 респондент, галузь).

1 респондент у галузі не погодився з підходом до встановлення мінімальних цін, оскільки це може негативно вплинути на інновації. 1 респондент з пропагандистської організації заявив, що ціни на ТМЧ без культури є необґрунтованими; натомість ціноутворення повинно бути засноване на вартості існуючих молекулярних тестів.

Враховуючи обмежену платоспроможність у країнах з низьким рівнем доходу, 4 респонденти (з ВНЗ, уряду, у галузі та партнерів з реалізації) заявили, що вартість приладів повинна зменшитись, а 3 наголосили на необхідності віддавати пріоритет загальним або універсальним приладам, що вимагатимуть лише обмеженого оновлення. Можна розглянути нові моделі обслуговування та доставки; наприклад, моделі оренди реактивів, що включають прилади та технічне обслуговування, розподілене на великий обсяг тестів. 1 респондент у галузі зазначив, що ціни є надто низькими для окремих тестів та надто високими для обладнання, технічного обслуговування та гарантій.

Додаткові коментарі

2 респонденти підкреслили неоднозначність щодо мінімального цільового користувача із зазначенням, що необхідний рівень кваліфікації залежить від проведення тесту (наприклад, фахівець у сфері охорони здоров'я) або тлумачення результатів (наприклад, лабораторний персонал або інший фахівець у сфері охорони здоров'я); це було додатково уточнено в процесі консенсусу. 2 респонденти заявили, що можливість моніторингу лікування була непотрібною. Також респонденти просили надати чіткі специфікації ефективності для безсимптомних та симптоматичних пацієнтів, а також розширити список інтерферуючих речовин, щоб включити інші респіраторні патогени та мікрофлору, транспортні середовища та қал. 1 респондент запропонував додати вказівки щодо терміну придатності продукту. Інший припустив, що прилад повинен працювати

за температур без кондиціонування, а інший заявив, що він повинен витримувати високий рівень пилу в навколишньому середовищі. 1 респондент вказав, що мінімальний заряд акумулятора повинен становити 24 год.

Час обробки необхідно скоротити, а метою повинен бути швидкий формат тесту, наприклад, ЕА або ЕА за місцем лікування. 5 респондентів вважають, що мінімальний час досягнення результату надто довгий, запропонували час 4-6 год (1 респондент) та менше 2 год (3 респонденти); також оптимальний час повинен бути меншим ніж 30 хв.

Респонденти також відзначили, що технічне обслуговування повинно бути недорогим, доступним для місцевого персоналу та входити у вартість обладнання; також, що виробники обладнання повинні мати принаймні одного представника служби підтримки в кожному регіоні ВООЗ. Інший респондент вважав, що ці критерії є необґрунтованими. Стосовно підготовки, 3 респонденти запропонували скоротити мінімальний час до 2 днів або менше, а один вказав на необхідність підготовки до технічного обслуговування та оновлення програмного забезпечення.

4 респонденти хотіли б користуватись непластиковими альтернативами одноразовим матеріалам, придатними для багаторазового застосування. 1 респондент запропонував змінити вимоги щодо біологічної безпеки та усі вимоги щодо утилізації відходів на вимоги щодо швидких молекулярних тестів, а не мікроскопії. Інший запропонував посилатись на основне лабораторне обладнання (наприклад, піпетки та таймер), що можуть бути недоступні у периферійних центрах. 1 респондент запропонував додати критерій експорту даних для повідомлення про результати клієнтам, тоді як 2 респонденти запропонували додати вимоги щодо захисту від вірусів або шкідливих програм та безпеки даних.



За додатковою інформацією звертайтеся:

Глобальна програма по боротьбі з

туберкульозом

Всесвітня організація охорони здоров'я

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Веб-сайт: www.who.int/tb

