

## СІРТУРО

бедаквілін

100 мг таблетки



# Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)

**Склад діючої речовини:** bedaquiline fumarate; 1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Антимікобактеріальні засоби. Засоби для лікування туберкульозу. Інші засоби для лікування туберкульозу. Бедаквілін. Код АТХ J04A K05.

**Показання.** Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів та підлітків (віком від 12 до 18 років і вагою не менше 30 кг), якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

**Спосіб застосування та дози.** Лікування Сіртуро має розпочинати та контролювати лікар з досвідом лікування мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати у комбінації принаймні з трьома лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта, є чутливим *in vitro*. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

**Діти.** Безпека та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком < 12 років або вагою менше 30 кг ще не встановлені. Дані відсутні.

**Побічні реакції.** Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань фази ІІb (як контрольованих, так і неконтрольованих), за участю 335 пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази І та фази ІІа у дорослих пацієнтів. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року та змін до реєстраційного посвідчення, затверджених наказом МОЗ України від 22.02.2021 р. №302.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2; тел. (044) 498 08 88, факс (044) 498 73 92.

Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних заходах.

Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, яку затверджено і яка діє на території відповідної країни.

Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».





S. Koirala (Непал), S. Borisov (Російська Федерація), E. Danila (Литва) та ін.

# Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз за допомогою бедаквіліну і деламаїду

**Поширення мультирезистентних форм туберкульозу (ТБ) має тенденцію до прогресування, тому пошук дієвіших схем лікування і нових препаратів є пріоритетним завданням національних систем охорони здоров'я. У цьому дослідженні наведено проспективну оцінку ефективності схем терапії мультирезистентного ТБ (МР ТБ), до складу яких входять нові перспективні протитуберкульозні препарати бедаквілін і/або деламаїд.**

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, лікування мультирезистентного туберкульозу, бедаквілін, Сіртуро

2019 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) заявила, що майже 500 тис людей в усьому світі страждають на МР або рифампіцин-резистентний (РР) ТБ. Із цього числа лише 38% отримали доступ до лікування, і 57% із них були успішно виліковані.

Ефективне лікування, якому передувала швидка й точна діагностика, як чутливих, так і стійких до лікарських засобів (ЛЗ) випадків ТБ (МР ТБ і ШЛС-ТБ [ТБ із широкою лікарською стійкістю, тобто МР-ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів і будь-якого з ін'єкційних препаратів другого ряду]) надзвичайно важливе для стримування епідемії ТБ і запобігання подальшій появі і передачі стійких до ЛЗ штамів *Mycobacterium tuberculosis*.

Нові протитуберкульозні ЛЗ (деламаїд і бедаквілін) нещодавно отримали ліцензію на лікування МР ТБ і ШЛС-ТБ; їх було включено до нової класифікації ЛЗ ВООЗ, де бедаквілін належить до групи А, а деламаїд – до групи С.

Незважаючи на те що завдяки експериментальним і спостережним дослідженням з'являється все більше даних щодо ефективності і результативності лікування новими ЛЗ, програмна інформація й досі є неповною в усьому світі. Новий проект Глобальної мережі з боротьби з ТБ (The Global Tuberculosis Network, GTN), який нещодавно повідомив про ефективність і безпеку бедаквіліну і деламаїду, надав можливість оцінити їхню ефективність у великій когорті пацієнтів.

## Дизайн дослідження

Після пілотного випробування, проведеного в 2015 р. для попередньої перевірки доцільності реалізації проекту, було проведено масштабне спостережне проспективне дослідження, яке базувалося на даних, що їх надавали центри GTN двічі на рік.

В усіх країнах – учасниках дослідження пацієнтів лікували згідно з рекомендаціями ВООЗ і національними настановами під наглядом координаційної групи, яка контролювала ведення пацієнтів і перевіряла отримані результати для забезпечення їх точності перед фінальним аналізом.

Дані були зібрані за допомогою спеціально розробленої форми збору в електронному форматі. Зібрана інформація охоплювала анонімізовані демографічні дані пацієнта, дані щодо його бактеріологічного і рентгенологічного обстеження, клінічного стану, деталей бактеріологічної конверсії, а також кінцевих результатів лікування.

## Результати

Загалом участь у дослідженні взяли 52 центри з 29 країн/регіонів з усіх континентів. Дані 883 пацієнтів із МР ТБ станом на 31 січня 2021 року були передані з Аргентини, Австралії, Бразилії, Болгарії, Есватіні, Чилі, Китаю, Греції, Індії, Латвії, Литви, Мексики, Непалу, Нідерландів, Нігеру, Парагваю, Португалії, Румунії, Російської Федерації, Словаччини, Іспанії, Судану, Швеції, Швейцарії, Білорусі, Бельгії, Італії, Перу і Великої Британії.

Усі залучені в дослідження пацієнти отримували лікування бедаквіліном і/або деламаїдом, 477 із них отримали повний курс лікування, яке було успішним. Більшість пацієнтів були чоловіки (n=602; 68,2% у загальній когорті та n=333; 69,8% із кінцевим результатом), середній вік становив 38 (28-49) років для всієї когорти і 30-50 років для осіб, які отримали кінцевий результат.

Легеневий ТБ було діагностовано в 97% пацієнтів, при цьому каверни виявлено на понад 60% рентгенограм. Усього було 575/883 (65%) пацієнтів із МР ТБ/РР-ТБ у загальній когорті, із них 300/477 (62,9%) досягли кінцевого результату. Серед них випадків ШЛС-ТБ було, відповідно, 289/883 (32,7%) і 169/477 (35,4%). Інші типи

резистентності були лише в 19/883 (2,2%) і 8/477 (1,7%) пацієнтів відповідно. Середня кількість препаратів, до яких була виявлена резистентність, дорівнювала 5 (3-7) у загальній когорті і 6 (4-8) – в учасників, які досягли кінцевого результату.

Бедаквілін було призначено 782/883 (88,6%) пацієнтам, із них 416/477 (87,2%) – із кінцевим результатом. Пацієнтів, які лікувалися за допомогою деламаїду, було, відповідно, 167/883 (18,9%) і 94/477 (19,7%), деякі з них також отримували лікування бедаквіліном. Середня тривалість протитуберкульозного лікування становила 18 міс (13-23), тобто 553 (385-678) дні в пацієнтів із кінцевим результатом. Бедаквілін призначали впродовж 180 (168-264) днів пацієнтам у загальній когорті і 183 (168-364) дні – учасникам з остаточним результатом. Деламаїд призначали впродовж 168 (144-184) днів в усій когорті і 168 (136-186) – пацієнтам із кінцевим результатом. Частина пацієнтів, які досягли конверсії мокротиння та культури, становила 93,4% в усій когорті і 89,3% – у пацієнтів із кінцевим результатом. Середній час конверсії мокротиння становив 58 (30-90) днів для всієї когорти і 60 (30-100) – для учасників із кінцевим результатом і, відповідно, 55 (30-90) і 60 (30-90) днів – для конверсії культури. 344 з 477 (72,1%) пацієнтів досягли успіху в лікуванні, 38 (8%) учасників померли, у 20 (4,2%) лікування виявилось неуспішним і 75 (15,7%) були втрачені для подальшого спостереження. Серед 383 пацієнтів, які отримували бедаквілін, але не деламаїд, 284 (74,2%) особи досягли успіху в лікуванні, тоді як 25 (6,5%) померли, в 11 (2,9%) лікування виявилось неефективним, 63 (16,5%) учасники були втрачені для подальшого спостереження.

## Обговорення

Метою дослідження було проспективне оцінювання результатів загальної когорти пацієнтів, які отримали нові протитуберкульозні ЛЗ. Це перше глобальне випробування, яке надало максимально детальну інформацію щодо результатів лікування бедаквіліном і деламаїдом.

У результаті дослідження 90% пацієнтів із серйозною картиною стійкості до протитуберкульозних ЛЗ (>30% ШЛС-ТБ; середнє число резистентності: 5-6 препаратів) змогли досягти конверсії мазка мокротиння і культури впродовж 60 днів лікування новими протитуберкульозними ЛЗ. Досягнуті показники успішності становили 72,1% у загальній когорті (пацієнти з кінцевим результатом) і 74,2% – у пацієнтів, які отримували бедаквілін. Останній результат представляє особливий інтерес для міжнародних порівнянь. Важливо, що в цій конкретній групі пацієнтів летальність становила 6,5%, рівень невдач – 2,9% і частка випадків втрати для подальшого спостереження – 16,5% (під час аналізу цих результатів варто враховувати, що цією когортою програмно управляли в багатьох умовах, із порівняно низькою поширеністю ВІЛ-інфекції – 5,7%). У попередньому дослідженні GTN у пацієнтів, які отримували бедаквілін [9], показник конверсії культури був подібним (90%), як і показник загального успіху лікування – 76,9%.

Після стратифікації показників успіху лікування за географічними районами виявилось, що в Південній Африці (де спостерігається висока поширеність ВІЛ-інфекції) успіх був нижчим (64,6%), ніж у Нігері (76,5%), де поширеність ВІЛ-інфекції низька, в Європі (76,5%) та інших країнах (77,6%). Зокрема, у хворих на ШЛС-ТБ рівень успіху становив 77,6% в Африці, 80,4% – в Європі і 77,7% – в інших країнах. Більший успіх лікування в пацієнтів із ШЛС-ТБ, ніж у хворих на МР ТБ, пояснюється тим, що пацієнти з ШЛС-ТБ мали доступ до кращих ЛЗ (наприклад, лінезоліду, клофазиміну), які не в усіх країнах були доступні (на час дослідження) для хворих на МР ТБ. Із січня 2021 року

ВООЗ оновила визначення резистентного ТБ, додавши термін пре-ШЛС-ТБ (МР ТБ, додатково стійкий до фторхінолону останнього покоління). Визначення МР ТБ залишилося без змін. Так само летальність була набагато вищою в Африці (23,9%), ніж у Європі (3,5%) і в інших країнах (6,1%).

Результати масштабного дослідження GTN загалом узгоджуються з даними інших випробувань. В аналізі підгрупи з 57 тяжких пацієнтів, які потребували ад'ювантної хірургії, коефіцієнт конверсії культури дорівнював 90%, а загальний показник успішності – 69,1%. Південно-африканське дослідження (n=19617) показало зниження втричі смертності від усіх причин в осіб, які лікувалися за допомогою бедаквіліну, проти тих, хто отримував лікування без нових препаратів. У великому метааналізі (n=12030) даних пацієнтів із МР ТБ тільки невелика частка осіб отримувала бедаквілін. 431 особа з 491 (87,8%) хворого досягла успіху в лікуванні. Попередні результати проекту Challenge-TB продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували бедаквілін, на 6-му міс терапії в 71% відбулася конверсія культури, при цьому успішність лікування становила 58,8%. Померло 23,5% пацієнтів, в 11,8% лікування було невдалим, 4,7% учасників було втрачено для подальшого спостереження. Звіт з Індії (проміжний аналіз) показав 83% конверсії культури в середньому впродовж 60 днів у пацієнтів, які отримували бедаквілін. В Есватіні між 2015 та 2018 роками 355 пацієнтів розпочали лікування новими ЛЗ (бедаквілін і/або деламаїд), з яких 109 отримували лише бедаквілін із кінцевими результатами. Зі 109 пацієнтів у 80 лікування виявилось успішним (73,4%), результат узгоджується з результатами дослідження GTN), 18 (16,5%) померли (цей показник перевищує рівень смертності, за даними GTN, але в Есватіні була вищою поширеність ВІЛ-інфекції – 72,3%), в 1 пацієнта лікування було неуспішним, 1 (0,9%) учасник був втрачений для подальшого спостереження, а 9 (8,3%) все ще перебували на лікуванні через 24 міс терапії.

Дослідження GTN мало кілька сильних сторін, зокрема кількість країн-учасниць (29) з усіх континентів, великий обсяг вибірки (наскільки відомо, це одне з найбільших таких досліджень), проспективний дизайн і точність зібраної інформації. Також дуже важливим моментом є те, що більшість країн/штатів/регіонів (24/29) надали дані про всіх пацієнтів, які отримували бедаквілін і деламаїд упродовж досліджуваного періоду.

Одним із обмежень (загальним для всіх подібних випробувань) є неможливість приписування результатів до конкретного препарату, оскільки схеми лікування за своєю суттю є поліфармакологічними. Другим обмеженням було включення в дослідження малої кількості педіатричних пацієнтів (27 осіб віком до 18 років) і хворих на ВІЛ-інфекцію (n=67; 7,7%), що не дало можливості провести конкретний субаналіз.

Дослідження надалі оцінюватиме ранні й остаточні результати лікування відповідно до періодичного оновлення даних, доки «когорта» залишатиметься «жива». Адже вона дає можливість оцінити нові методи лікування та їх комбінації за порівняно короткий час, що особливо важливо, з огляду на суттєві варіації в міжнародних настановах і персоналізовану терапію МР ТБ. Цей підхід допоможе країнам-учасникам оцінити якість лікувальних послуг, які надаються хворим на ТБ, мінімізувати ризик побічних ефектів лікування, зменшити рівень втрати працездатності і покращити якість життя пацієнтів.

**Таким чином, результати дослідження Глобальної туберкульозної мережі показує важливість доступу пацієнтів в усьому світі до таких ефективних препаратів, як бедаквілін. Він дає можливість застосовувати пероральний, менш токсичний і коротший, режим терапії у хворих на МР ТБ, що значуще покращує виживаність пацієнтів.**

Реферативний огляд Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. Pulmonology, <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006>

Підготувала Анастасія Романова

CP-240409