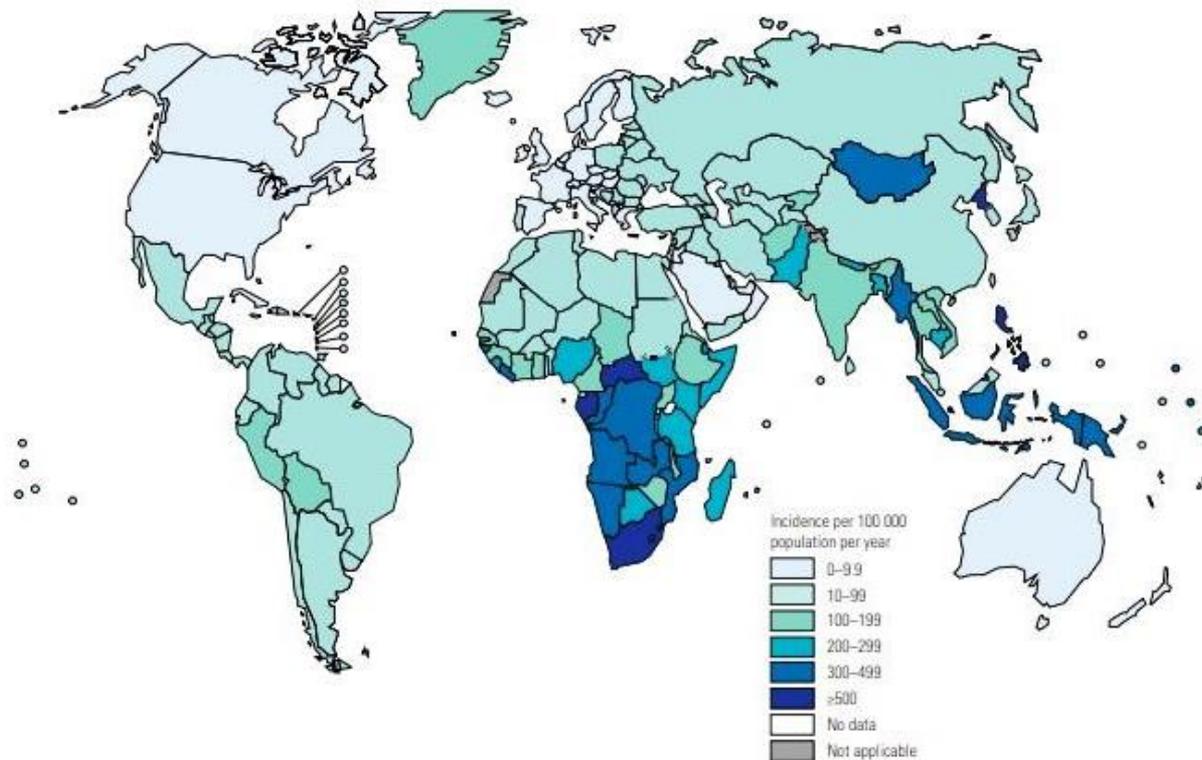


**НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ
МРТБ/РРТБ: ПЕРСПЕКТИВЫ НАСТОЯЩЕГО
ВРЕМЕНИ**

**Подготовила:
Врач-фтизиатр ГПТД г. Макеевки
Кукурика А.В.**

Глобальное бремя туберкулеза – одна из самых приоритетных проблем общественного здравоохранения многих стран



Устойчивость МБТ к ПТП – основная проблема противотуберкулезных программ во всем мире

01 

Вторичная резистентность МБТ
(генетические мутации)

03 

РУТБ/МРТБ/РРТБ

Передача резистентных штаммов МБТ
от человека к человеку

02 

Заболеваемость РУТБ/МРТБ

2018

Заболеваемость ТБ – 10 млн.

РУТБ – 558 000, МРТБ – 82%, из них РРТБ – 8,5%
3,5% новых и 18% повторных

2019

Заболеваемость ТБ – 10 млн.

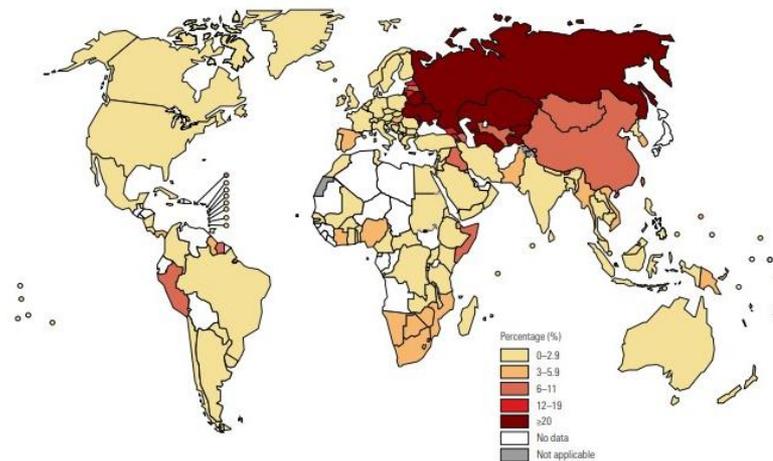
РУТБ – 500 000, МРТБ – 78%
3,4% новых и 18% повторных

2020

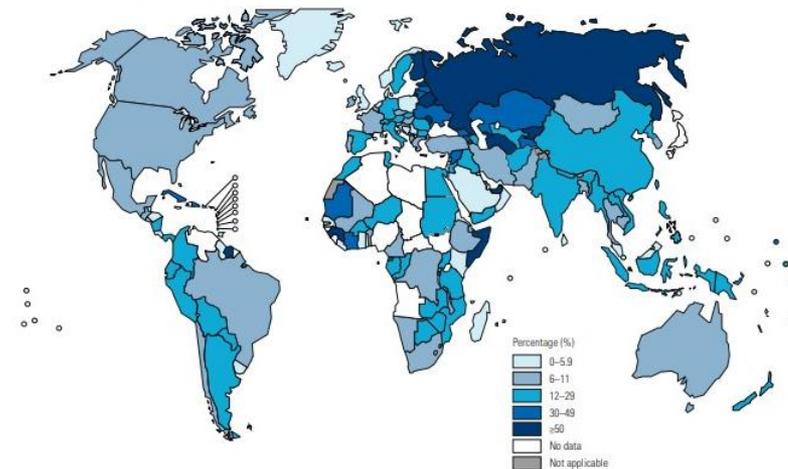
Заболеваемость ТБ – 10 млн.

РУТБ – 500 000, МРТБ – 78%
3,3% новых и 17,7% повторных

МРТБ среди новых случаев



МРТБ среди повторных случаев



Смертность от ТБ и ТБ/ВИЧ

2018

1,3 млн. – ТБ
300 000 – ТБ/ВИЧ

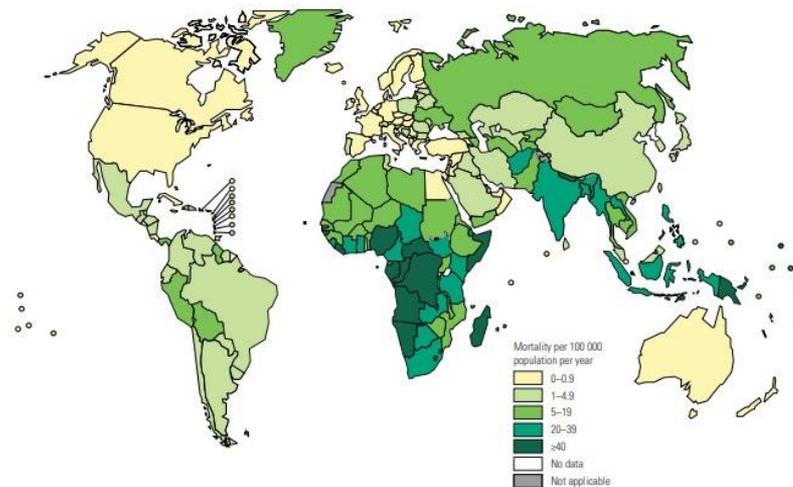
2019

1,2 млн. – ТБ
251 000 – ТБ/ВИЧ

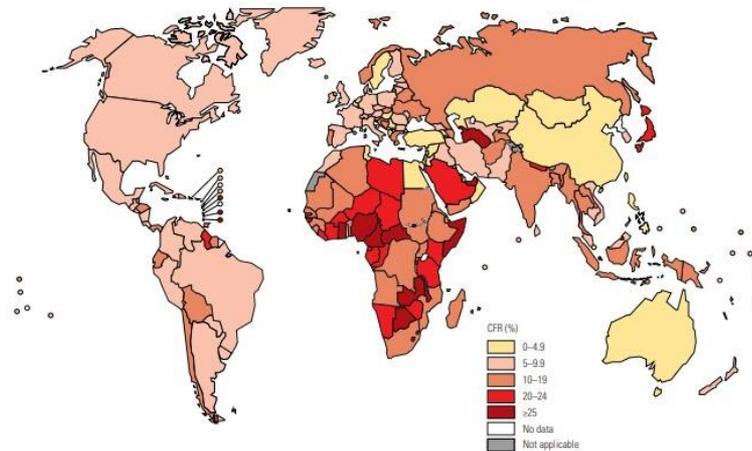
2020

1,2 млн. – ТБ
Снижение на 1,7 млн. по сравнению с 2000 г.
208 000 – ТБ/ВИЧ
Снижение на 678 000 по сравнению с 2000 г.

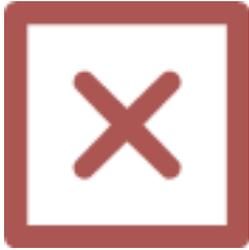
Смертность от ТБ



Смертность от ТБ и ТБ/ВИЧ



Возможность элиминации ТБ



Распространение
РУТБ/МРТБ/РРТБ



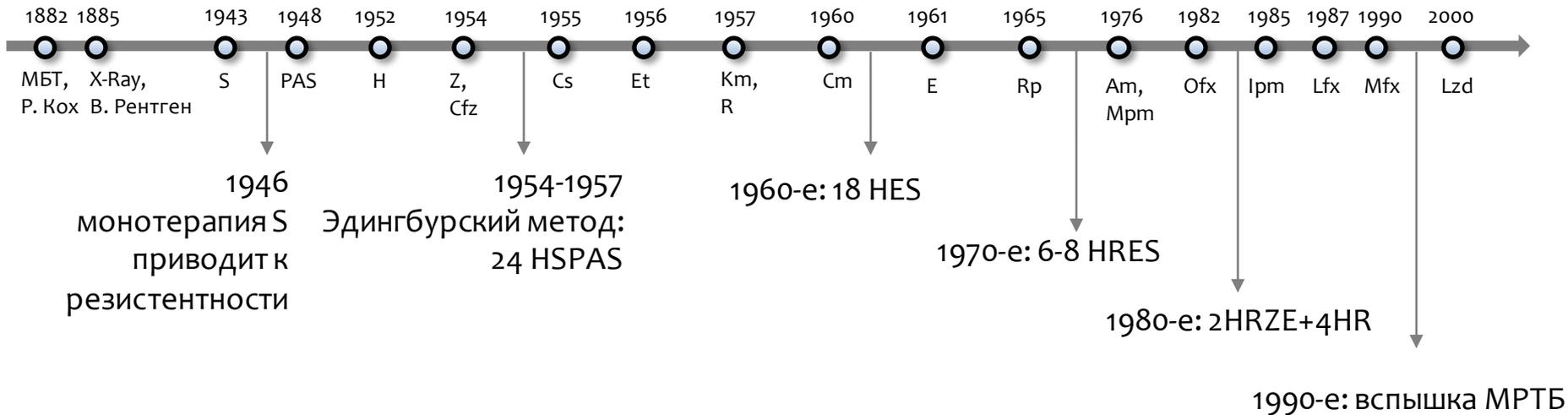
Разработка ПТП с новым
механизмом действия и поиск
актуальных схем лечения

Перспективы открытия новых ПТП и перепрофилированных лекарственных средств (ПЛС)

	ПТП	ПЛС
Короткие полностью пероральные схемы (удобство применения, сокращение сроков лечения, ресурсов здравоохранения, повышение приверженности к лечению)		
Высокая эффективность лечения МРТБ/РРТБ		
Благоприятный профиль безопасности, позволяющий ограниченный мониторинг, снижение рисков ПР		

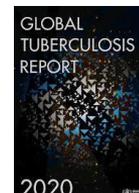
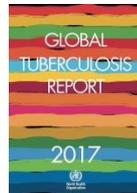
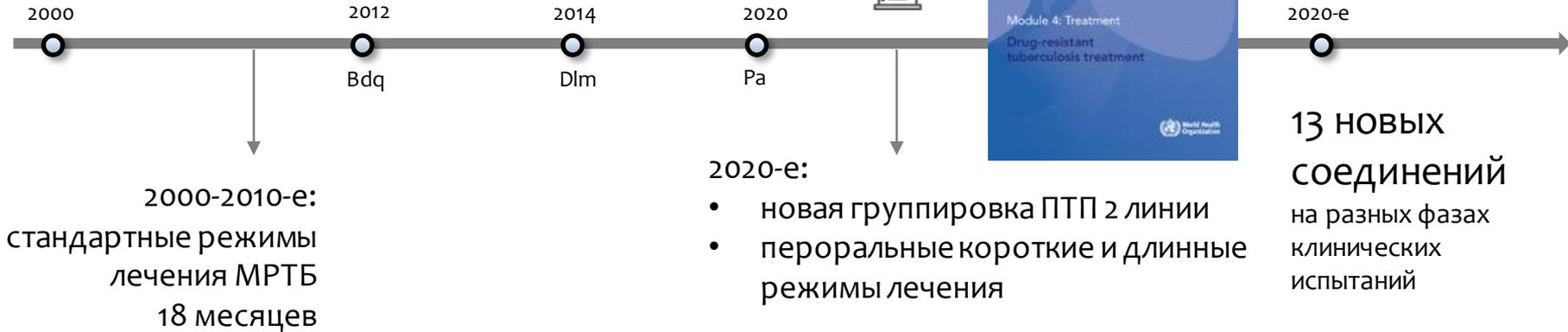
Хронология открытия ПТП до 2000г.

20 лет
2HRZE+4HR

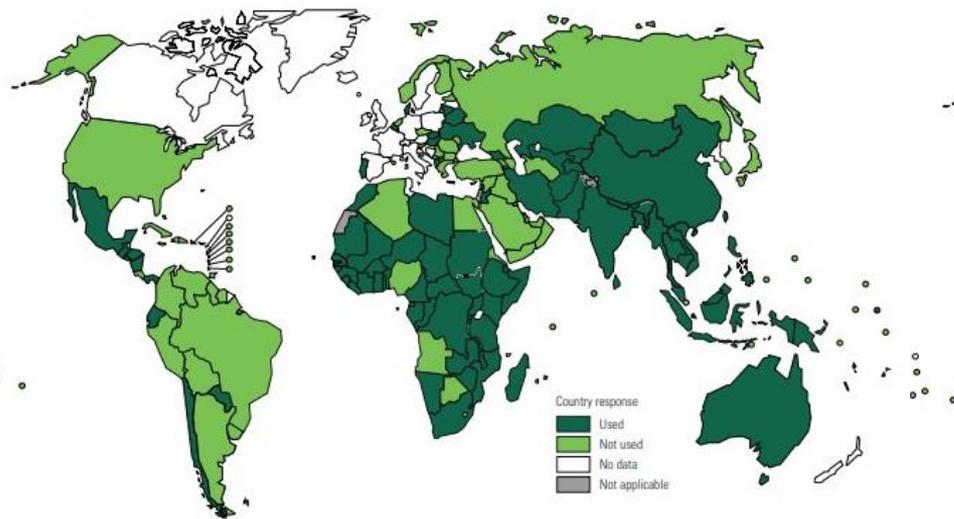


Хронология открытия ПТП после 2000г.

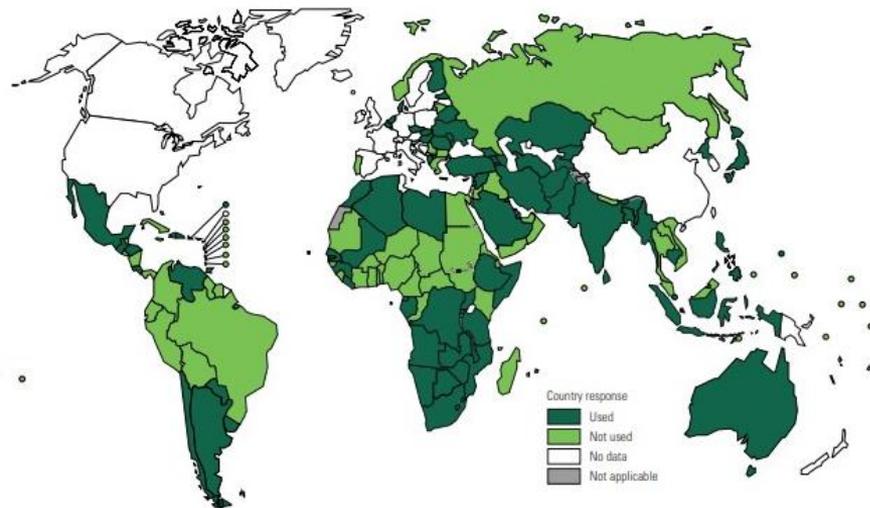
40 лет –
3 новых ПТП



Короткие режимы лечения МРТБ/РРТБ к концу 2019г.



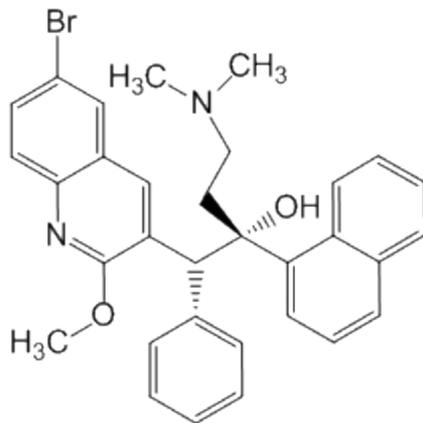
Пероральные длинные режимы лечения МРТБ/РРТБ к концу 2019г.



**НОВЫЕ ПТП, ПОЛУЧИВШИЕ
УСКОРЕННОЕ ОДОБРЕНИЕ РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ**

Бедаквилин

 **Sirturo**[™]
bedaquiline
100mg tablets



Bdq

Международная
аббревиатура

Sirturo

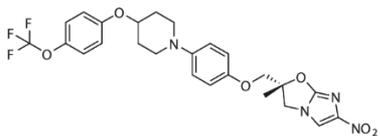
Торговое название

Janssen

Компания-
производитель

- ✓ диарилхинолон
- ✓ ингибитор АТФ-синтазы
- ✓ мишени:
 - rv0678
 - atpE
 - pepQ

Деламанид, претоманид



Dlm

Международная
аббревиатура

Pa

Deltiba

Торговое название

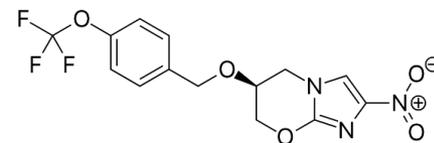
Pretomanid

Otsuka

Компания-
производитель

Mylan

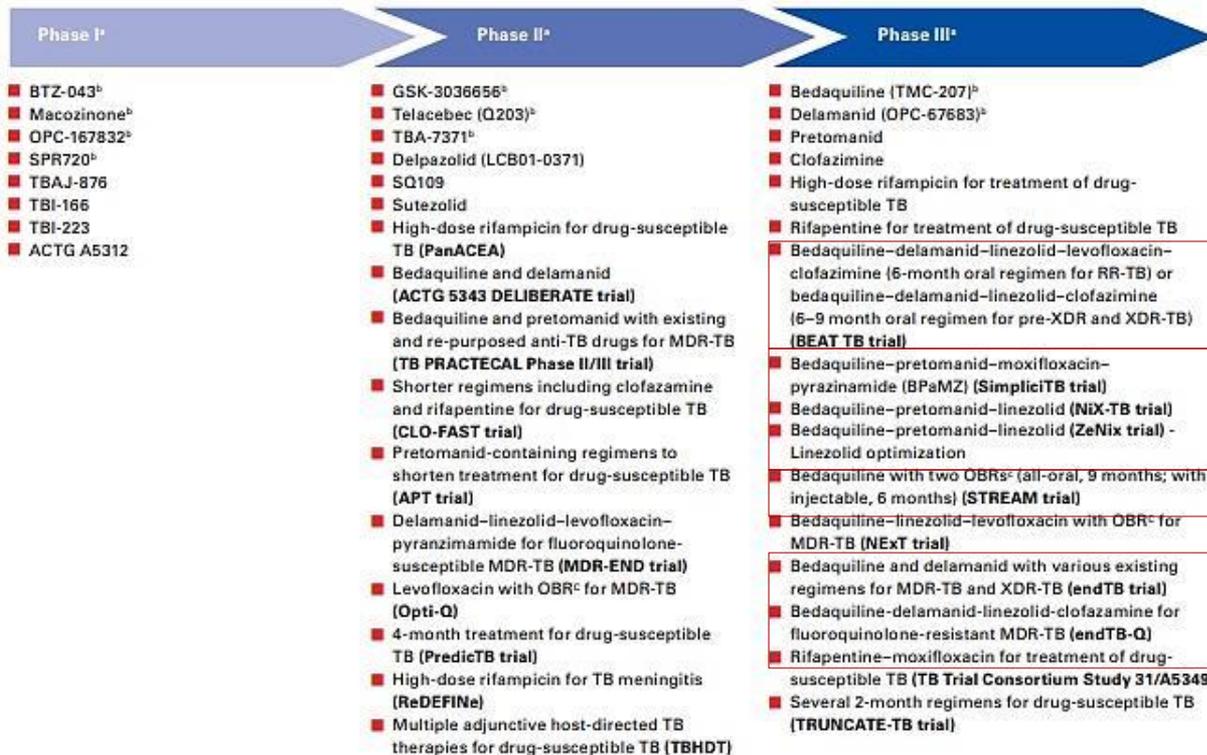
- ✓ нитроимидазолы
- ✓ ингибиторы синтеза миколиновой кислоты клеточной стенки МБТ
- ✓ мишени: • fbiA • fgd1
• fbiB • ddn
• fbiC



ПТП	Компания	Стоимость в мес.	Географический охват
Бедаквилин	Johnson & Johnson(J&J)/ Janssen (владелец патента)	Для взрослых: LMIC: 45-57\$, HIC: 5000 \$	Весь мир (кроме Грузии и стран СНГ)
	Фармстандарт (лицензиат)	CIS: 246 \$	РФ, Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Казахстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан
Деламанид	Otsuka (владелец патента)	LMIC: 283 \$ HIC: 5000 \$	Австралия, Канада, Китай, Египет, Европейский Союз, Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Швейцария, Гонконг, Индонезия, Япония, Мьянма, Филиппины, Южная Корея, Сингапур, Тайвань, Таиланд, Турция, Соединенные Штаты Америки, Вьетнам
	Р-Фарм Россия/ R-Pharm Germany (лицензиат)	Неизвестна	РФ, Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Казахстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Украина, Узбекистан
	Mylan (лицензиат)	LMIC: 283 \$ ЮАР: 157 \$	Весь мир (кроме территорий компаний Otsuka + R-Pharm)
Претоманид	TB Alliance (владелец патента)	-	Нет планов на прямую коммерциализацию
	Mylan (лицензиат)	LMIC: 61 \$ HIC: 600 \$	214 стран (исключены 70) – см. medspal.org
	Macleods (лицензиат)	Неизвестна	143 страны – см. medspal.org
	Hongqi Pharma (лицензиат)	Неизвестна	Китай, Тайвань, Гонконг, Макао

Многообещающие новые схемы лечения

The global clinical development pipeline for new anti-TB drugs and drug regimens to treat TB disease, August 2020



III фаза
клинических
испытаний
Лечение
МРТБ/РРТБ

PARTICIPANT STATS

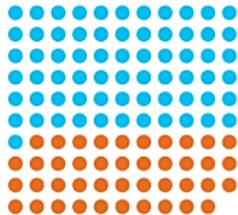
109 participants with confirmed TB

71 with XDR TB

65%

38 with MDR TB*

34%



THE RESULTS

Favourable outcomes

with XDR TB

89%
79-95 (95% CI)

with MDR TB*

92%
79-98 (95% CI)

90% of all participants had favourable outcomes

95% CI (83-95)

Clinical resolution
6 months after therapy



- ✓ 81% - периферическая и оптическая нейропатия
- ✓ 48% - миелосупрессия
- ✓ 37% - анемия (Lzd)

*Treatment intolerant or non-responsive MDR-TB



- ✓ результаты – основа рекомендаций ВОЗ
- ✓ стабилизация в течение 6 мес.
- ✓ 90% – благоприятный исход, 10% – неблагоприятный (7 смертей, 1 отзыв согласия на лечение, 2 рецидива во время наблюдения и 1 отрыв от лечения)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary TB

NIX-TB, AN OPEN-LABEL, SINGLE-GROUP STUDY

109 Patients
with confirmed tuberculosis



Three-drug regimen (26 wk)

Bedaquiline



Pretomanid
(recently approved)



Linezolid



XDR
tuberculosis

N=71
(65%)

Nonresponsive or
treatment-intolerant
MDR tuberculosis

N=38
(34%)

Clinical resolution at
6 mo after therapy

90% of all patients had favourable outcomes
95% CI, 83–95

89%

95% CI, 79–95

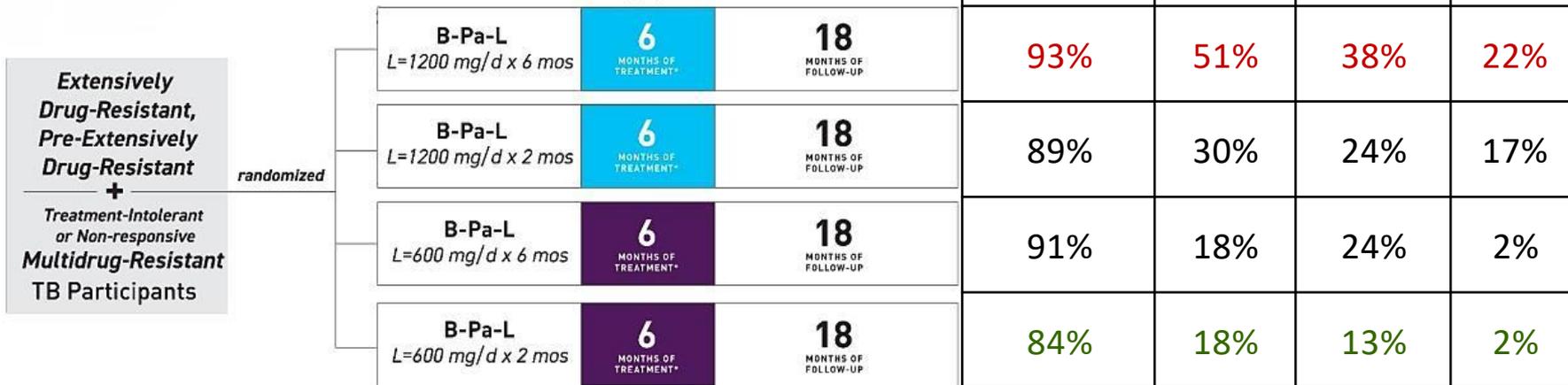
92%

95% CI, 79–98

Linezolid associated with peripheral neuropathy (81%) and myelosuppression (48%)

Оптимизация дозировки Lzd

- ✓ 180 больных ШЛУ, пре-ШЛУ-ТБ, невосприимчивых к ранее проводимому лечению МЛУ-ТБ
- ✓ 11 центров в Грузии, Молдове, России, Южной Африке



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

Pa pretomanid dose = 200 mg daily
 B bedaquiline dose = 200 mg x 8 weeks, then 100 mg x 18 weeks

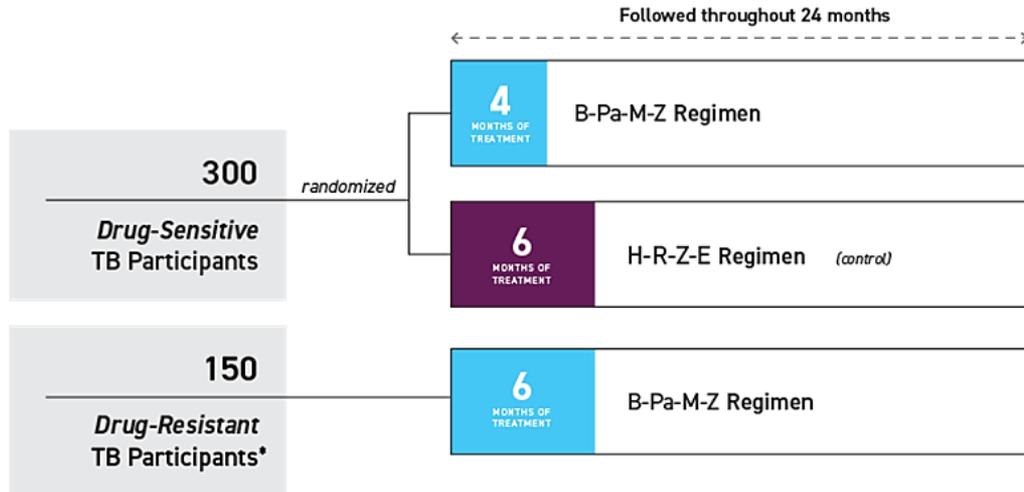
ПП – периферическая нейропатия
 МС – миелосупрессия



BPAL может быть эффективна даже при снижении дозировки Lzd

Апробация новой схемы ВРамЗ

- ✓ 450 больных с ВДТБ/ впервые выявленным МРТБ (300 – ЛЧ, 150 - ЛУ)
- ✓ сравнение 4 и 6ВРамЗ у ЛЧ, эффективности 6ВРамЗ у ЛУ
- ✓ 26 центров в 10 странах Африки, Азии, Европы и Южной Америки



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

B bedaquiline 200 mg x 8 weeks, then 100 mg | Pa pretomanid 200 mg | M moxifloxacin 400 mg | Z pyrazinamide 1500 mg
H isoniazid | R rifampin | Z pyrazinamide | E ethambutol



ВРамЗ у пациентов с МРТБ показала наивысший уровень бактерицидной активности среди всех групп лечения



endTB

✓ **600 из 750 пациентов** (по состоянию на 29.03.21)
с МРТБ, чувств. к Q

✓ **8 стран:** Грузия, Индия, Казахстан, Лесото, Пакистан, Перу, Южная Африка и Вьетнам.

Trial regimens	1	2	3	4	5	6
Bedaquiline	Be	Be	Be			Local SOC*
Delamanid			De	De	De	
Clofazimine		C		C	C	
Linezolid	Li	Li	Li	Li		
Fluoroquinolone	Mo	Le	Le	Le	Mo	
Pyrazinamide	Z	Z	Z	Z	Z	
Duration (months)	9	9	9	9	9	18-24

*Standard of Care (SOC) control, composed according to WHO guidelines, including the possible use of Bedaquiline and Delamanid

endTB-Q

✓ **42 из 324 пациентов** (по состоянию на 29.03.21)
с МРТБ, уст. к Q

Trial Regimens	1	2
Bedaquiline	Be	Local SOC*
Delamanid	De	
Clofazimine	C	
Linezolid	Li	
Duration	6 or 9	
		20-24



80% - конверсия культуры через 6 месяцев



BEAT TB

Снижение побочных реакций и сроков лечения

- ✓ 400 больных пре-РРТБ, РРТБ
- ✓ 6-9 BdqDlmLzdLfxCfz
- ✓ центры в Индии и Южной Америке
- ✓ результаты в 2023г.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04062201>

STREAM

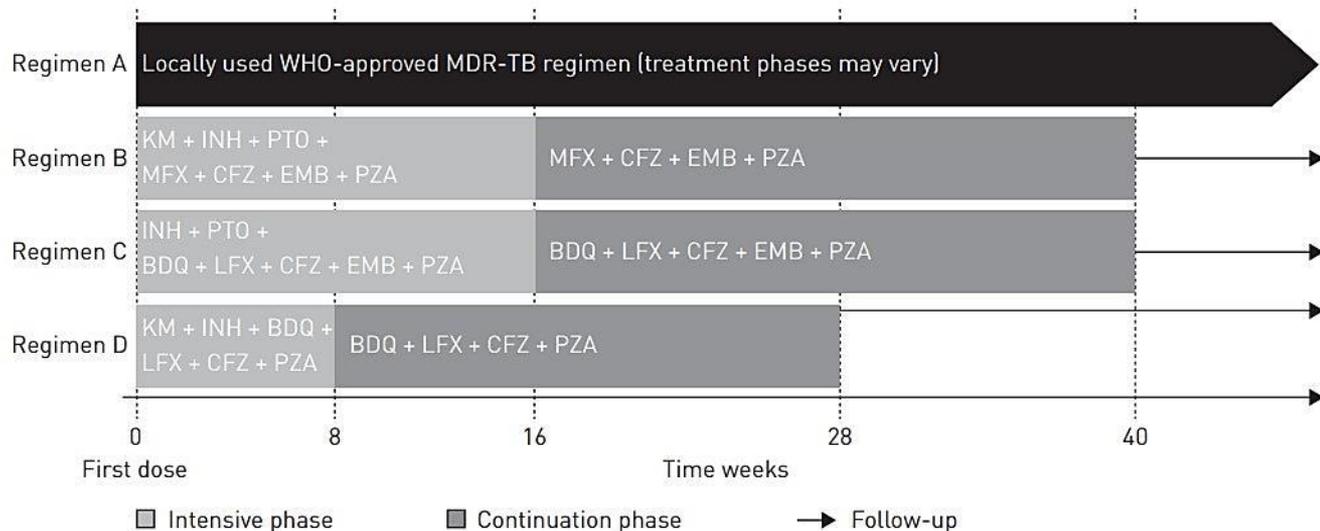
Оценка превосходства режима С над режимом В

- ✓ 1155 больных МРТБ и РУТБ
- ✓ 4 режима
- ✓ результаты в 2022г.

<https://treattb.org/our-work/stream-trial/>



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



American People's Health

**НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ
КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ**

Пути разработки ПТП:

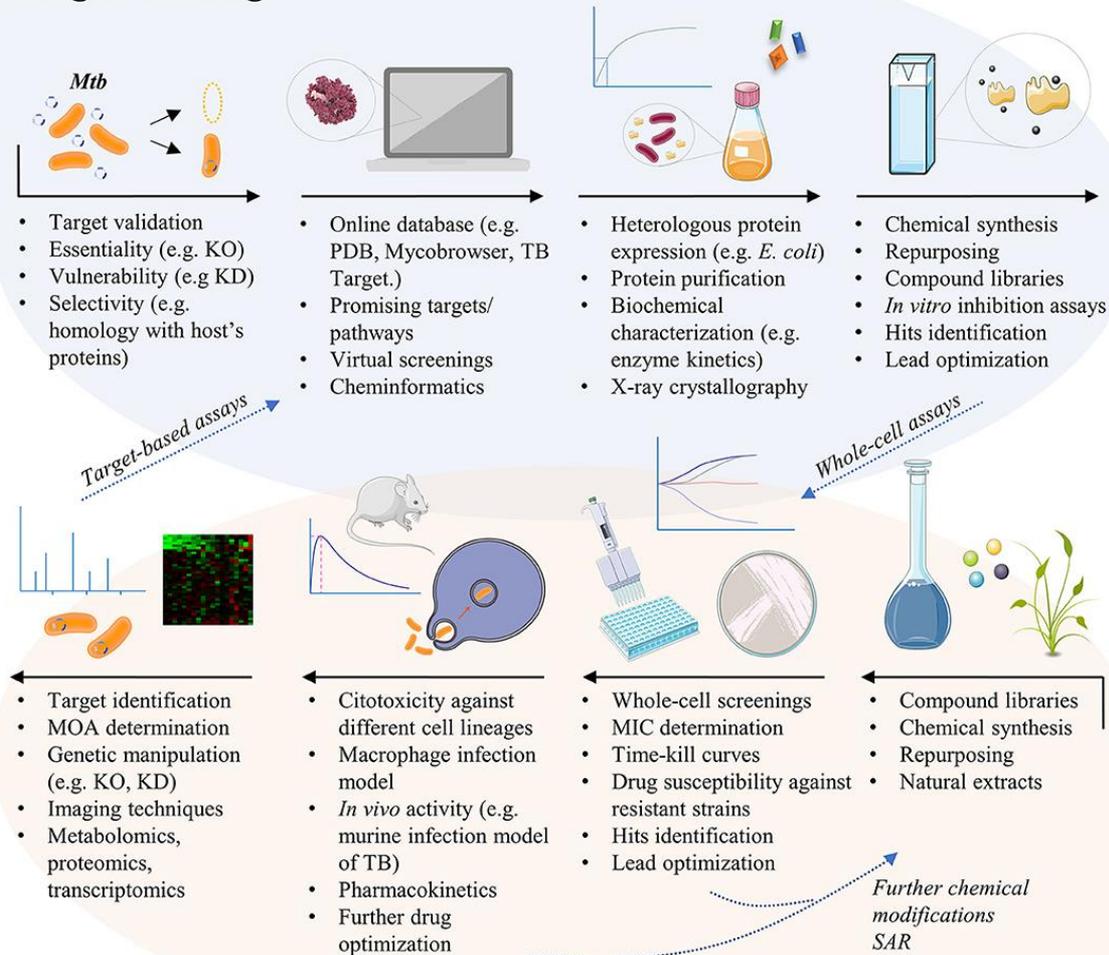
1. Мишень-ЛС

- ✓ генетические манипуляции с МБТ
- ✓ поиск мишеней
- ✓ виртуальный скрининг
- ✓ потенциальные лиганды *in silico*
- ✓ тестирование на предмет активности в отношении МБТ

2. ЛС-мишень (фенотипический скрининг)

- ✓ библиотека соединений
- ✓ определение МИК (минимальной ингибирующей концентрации)
- ✓ механизм действия
- ✓ дополнительные химические модификации
- ✓ усиление антимикобактериальной активности
- ✓ снижение цитотоксичности
- ✓ поиск мишеней

Target-to-drug



Большинство исследований по борьбе с туберкулезом находятся на ранней и средней стадиях разработки:

- ✓ 74% - фаза I-II
- ✓ 26% - фаза III-IV.

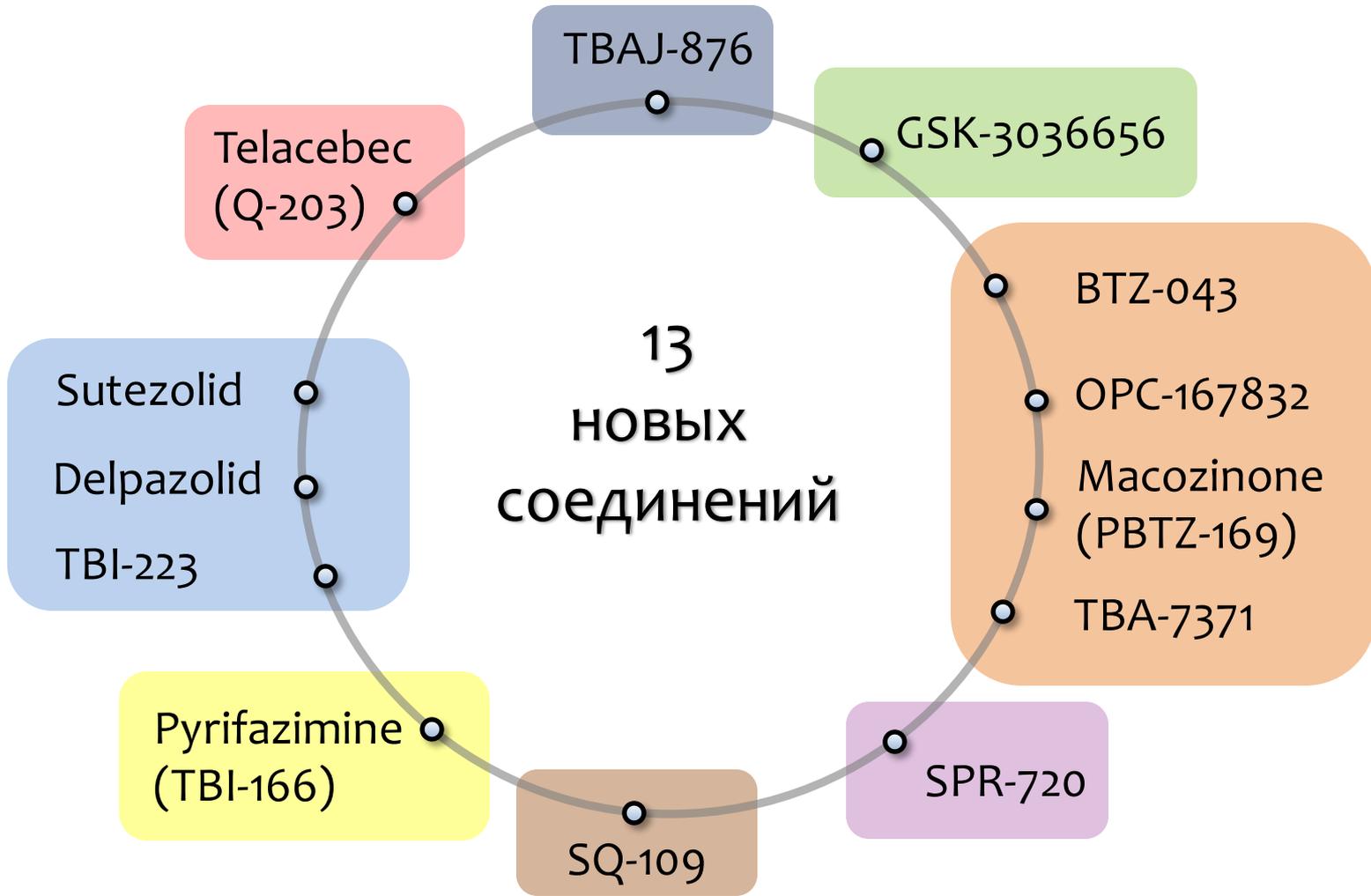
Географическое распределение по количеству клинических испытаний:

- ✓ Южная Африка (мировой лидер)
- ✓ Великобритания (европейский регион)
- ✓ Китай (Азия)



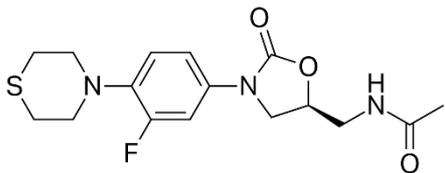
5 НОВЫХ МИШЕНЕЙ:

1. **QcrB** (комплекс цитохрома bc) – важный компонент дыхательной электронной транспортной цепи, необходимый для синтеза АТФ.
2. **DprE1** (декапренилфосфорил- β -D-рибоза-2-эпимераза) – фермент, принимающий участие в синтезе клеточной стенки.
3. **LeuRS** (лейцил-tРНК синтетаза) – фермент, принимающий участие в синтезе белка.
4. **GyrB** (субъединица В ДНК-гиразы) – принимает участие в репликации ДНК.
5. Мишень не определена, принимает участие в катаболизме холестерина.



Новые кандидаты в ПТП

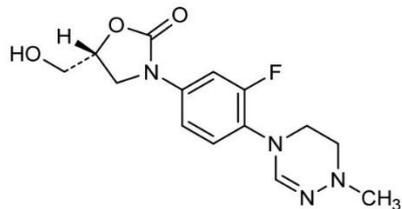
Ингибиторы синтеза белка (рибосомы 23S) – аналоги Lzd



**Sutezolid
(PNU-100480)**

Оксазолидинон
Sequella/Medicines Patent Pool/
TB Alliance (IIb)

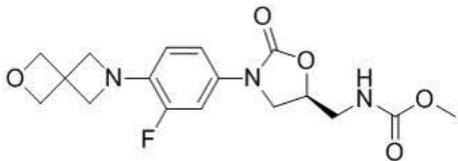
- ✓ продолжается исследование PanACEA (SUDOCU)
- ✓ разрабатывается для лечения ЛЧ и ЛУТБ



**Delpazolid
(LCB01-0371)**

Оксазолидинон
LegoChem Biosciences (IIb)

- ✓ более активен, чем Lzd
- ✓ продолжается исследование PanACEA (DECODE)



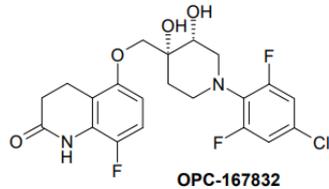
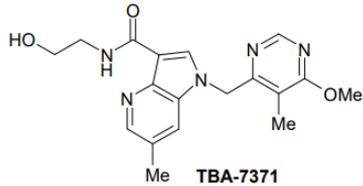
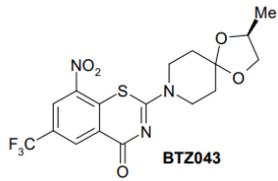
TBI-223

Оксазолидинон
TB Alliance/IMM (Ia)

- ✓ высокая биодоступность
- ✓ период полувыведения – 3 часа
- ✓ улучшенный профиль безопасности

Новые кандидаты в ПТП

Ингибиторы DprE1



BTZ-043

Бензотиазинон

University of Munich/DZIF (Ib/IIa)

Macozinone
(PBTZ-169)

Бензотиазинон

iM4TB/Nearmedic (Ib/IIa)

TBA-7371

Азаиндол

TB Alliance/ GMRI (IIa)

OPC-167832

Дигидрокарбостирил

Otsuka (Ib/IIa)

- ✓ Эффективны в отношении ЛЧ и ЛУ штаммов МБТ
- ✓ исследование фазы IIa [1,2]
- ✓ аддитивный эффект с R, H, Z, E, Mfx, Mpm, Dlm, Pa, Bdq, Cfz, Szd, SQ-109

- ✓ эффективен в отношении ЛЧ и МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ
- ✓ исследование фазы IIa [3]

- ✓ эффективен в отношении МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ
- ✓ исследование фазы IIa [4]
- ✓ аддитивный эффект с Mfx, Dlm, Bdq, Lzd

¹ClinicalTrials.gov. BTZ-043 – Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity

²ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex-vivo Antitubercular Activity of PBTZ169 Formulation

²ClinicalTrials.gov. Phase 2a Study of PBTZ169

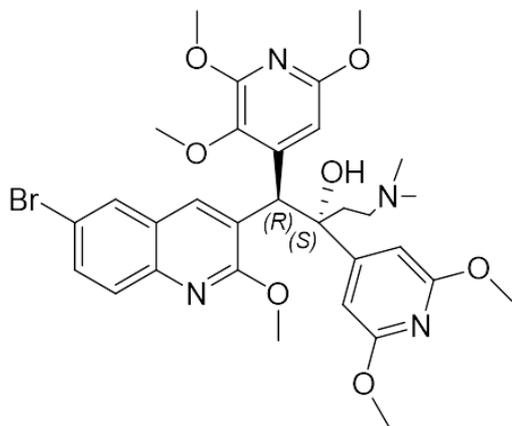
³ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and PK Interactions of TBA-7371.

³ClinicalTrials.gov. Early Bactericidal Activity of TBA-7371 in Pulmonary Tuberculosis.

⁴ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis.

Новые кандидаты в ПТП

Ингибитор АТФ-синтазы – аналог Bdq



TBAJ-876

TBAJ-876

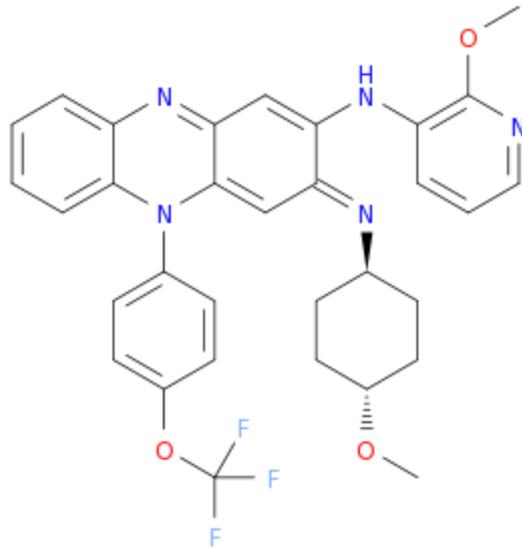
Диарилхинолон

TB Alliance (Ia/Ib)

- ✓ вступил в I фазу клинических испытаний с первым субъектом, получившим дозу 8 июня 2020 года.
- ✓ в моделях на животных показал высокую эффективность, низкую прогнозируемую клиническую дозировку, улучшенный профиль безопасности

Новые кандидаты в ПТП

Ингибитор ионного транспорта и бактериального дыхания – аналог Cfz



**Pyrifazimine
(TBI-166)**

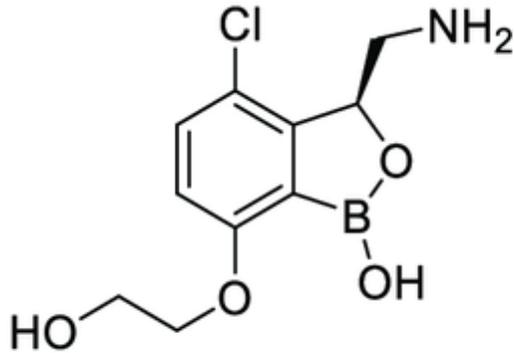
Риминофеназин

TB Alliance /IMM/CAMS/ PUMC (I)

- ✓ обладает улучшенными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, низкой дерматотоксичностью.
- ✓ в ноябре 2016 года таблетированная форма получила клиническое одобрение FDA по адаптации лечения ЛУ ТБ, в 2018 году стартовала I фаза клинических испытаний

Новые кандидаты в ПТП

Ингибитор LeuRS



GSK 3036656 (GSK 070)

GSK-3036656

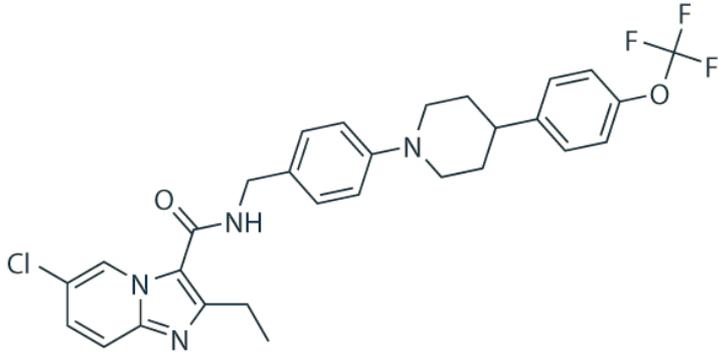
Бензоксаборол

GlaxoSmithKline (IIa)

- ✓ продолжается испытание фазы IIa, оценивающее раннюю бактерицидную активность, безопасность и переносимость. Результаты ожидаются в 2022г.

Новые кандидаты в ПТП

Ингибитор QcrB (bc1)



**Telacebec
(Q-203)**

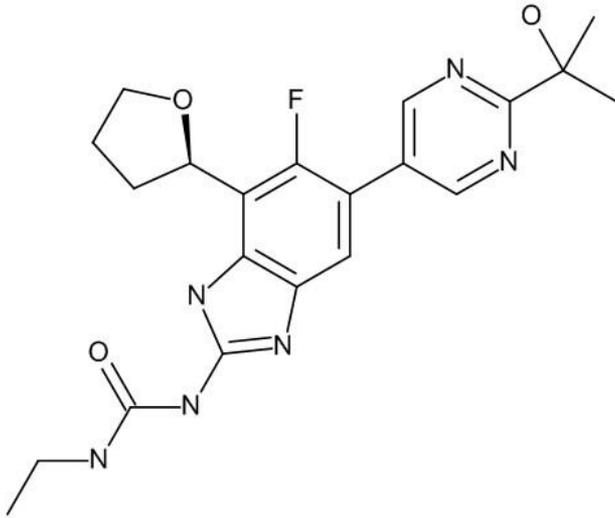
Имидазопиридин

Qurient/ Infectex (IIa)

- ✓ продолжается испытание фазы IIa в дозах 100, 200, 300 мг в течение 14 дней у больных с ЛЧ ТБ
- ✓ продемонстрировал хорошую дозозависимую бактерицидную активность при увеличении дозировки
- ✓ планируется исследование фазы IIb по сокращению продолжительности лечения в схеме с Bdq и Cfz у больных с ЛУ ТБ

Новые кандидаты в ПТП

Ингибитор GyrB – аналог Q



SPR-720

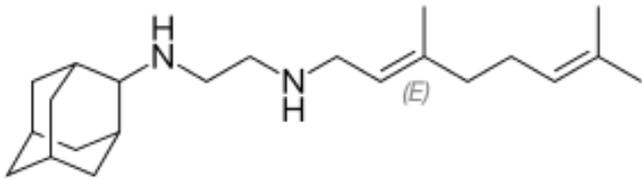
Бензимидазол

Spero Therapeutics/ GMRI (Ia/Ib)

- ✓ пероральное введение
- ✓ дозировка до 1000 мг в течение 14 дней безопасна и хорошо переносится здоровыми добровольцами
- ✓ Spero Therapeutics занимается разработкой соединения для лечения нетуберкулезных микобактериозов (НМБТ)

Новые кандидаты в ПТП

Ингибитор синтеза клеточной стенки (MmpL3) – аналог E



SQ-109

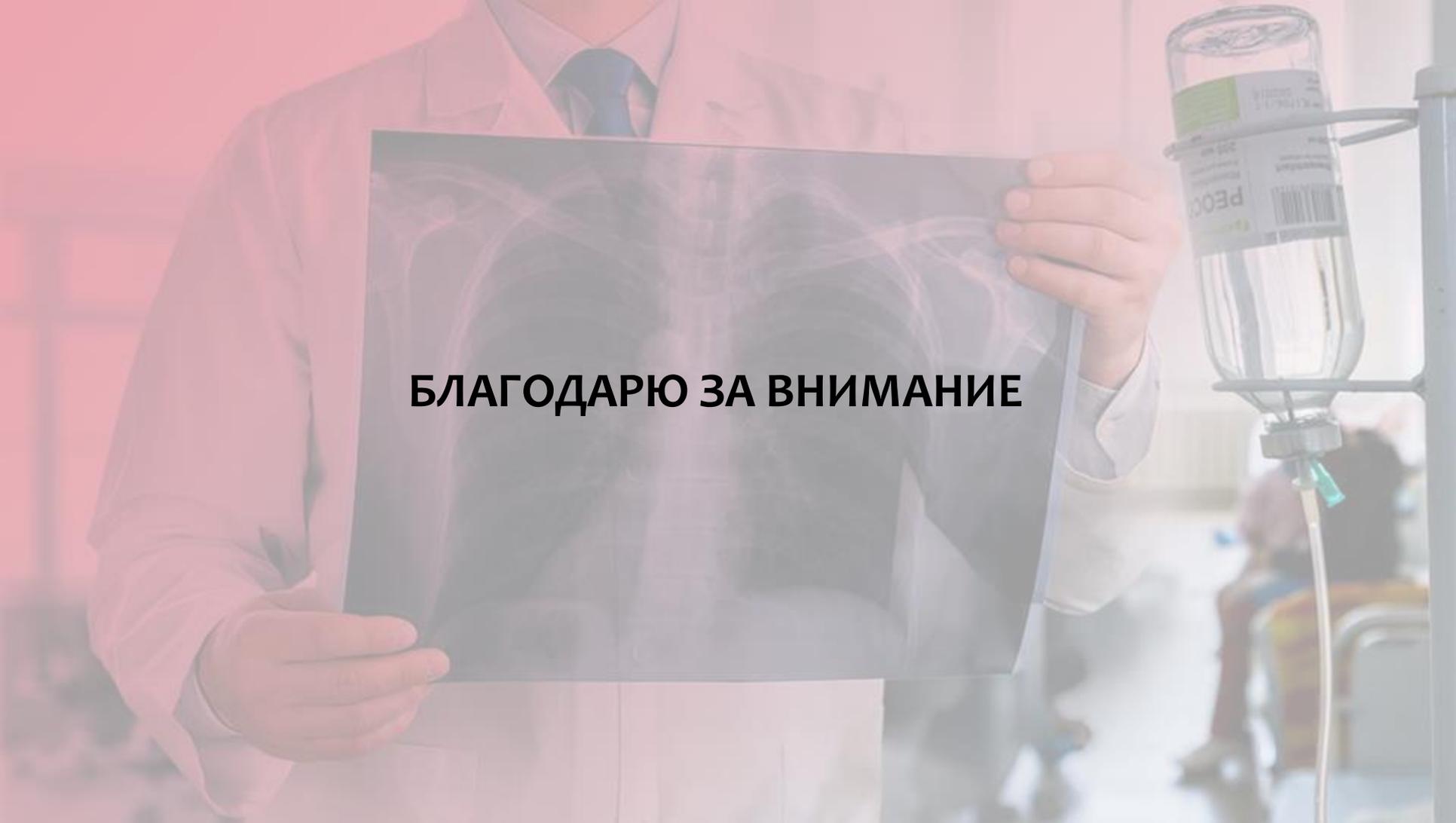
Этилендиамин

Sequella/НИН (IIb/III)

- ✓ добавлен к стандартной схеме лечения МЛУ-ТБ, испытания завершены в 7 клинических центрах РФ
- ✓ в марте 2017 г. сообщалось о положительных результатах с точки зрения безопасности, эффективности и переносимости.



Ассортимент лекарственных средств с противотуберкулезной активностью становится все более динамичным как с точки зрения кандидатов в ПТП, так и с точки зрения заинтересованных сторон, участвующих в проведении доклинических и клинических исследований.

A doctor in a white lab coat and blue tie is holding a chest X-ray. The X-ray shows the ribcage and lungs. In the background, there is a hospital room with an IV drip stand and a patient sitting in a chair. The text "БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ" is overlaid on the X-ray.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ