



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

**Lamprene (klofazymina)
we wskazaniach:**

**mykobakterioza płuc,
gruźlica płuc wielolekooporna**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.4.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.21.2021)

Data ukończenia: 27 marca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	6
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2. Rekomendacje kliniczne	9
3. Alternatywne technologie medyczne	23
4. Wskazanie dowodów naukowych	24
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	24
4.2. Opis badań włączonych do analizy	24
4.3. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu	28
4.3.1. Wielolekooporna gruźlica płuc	28
4.3.1.1. Badania wtórne - przeglądy systematyczne	28
4.3.1.2. Badania RCT	29
4.3.2. Mykobakterioza płuc	32
4.3.2.1. RCT	32
4.3.2.2. Badania jednoramienne	32
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.5. Ograniczenia badań i analizy	36
5. Opinie ekspertów klinicznych	37
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	38
7. Podsumowanie	41
8. Źródła	46
9. Załączniki	48
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	48

Wykaz skrótów

AM, Am	amikacyna
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	American Thoracic Society
ATS/CDC/ERS/IDSA	American Thoracic Society, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, and Infectious Diseases Society of America
B, BDQ	bedakilina
BDLC	schemat: bedakilina, delamanid, linezolid i klofazymina
BDLLfx	schemat: bedakilina, delamanid, linezolid i lewofloksacyna
BDLLfxC	schemat: bedakilina, delamanid, linezolid, lewofloksacyna i klofazymina
BID	dwa razy dziennie (ang. twice a day)
BPaLM	schemat: bedakilina, pretomanid, linezolid, moksifloksacyna
cART	skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. combination antiretroviral treatment)
CFZ, Cfz, C	klofazymina
CS	cykloseryna
CTS	Canadian Tuberculosis Standards
DLM, Dlm	delamanid
DST	testowanie wrażliwości na leki
E, EMB	etambutol (ethambutol)
ETO	etionamid
FDA	Food and Drug Administration
FQN, FQ, Fq	fluorochinolony (lewofloksacyna lub moksifloksacyna)
Hr-TB	gruźlica oporna na izoniazyd, ale wrażliwa na rifampicynę (isoniazid resistant TB)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IM	domięśniowo (ang. intramuscular)
INH	izoniazyd
IPM-CLN, Ipm-Cln	imipenem-cilastatyna
IV	dożylnie (ang. intravenous)
L, LZD, Lzd	linezolid
LFX, Lfx	lewofloksacyna
MABS-PD	choroba płuc wywołana przez Mycobacterium abscessus
MAC-PD	choroba płuc wywołana przez kompleks Mycobacterium avium (MAC)
MDR/RR-TB	gruźlica wielolekooporna/ oporna na rifampicynę (ang. multi-drug resistant/rifampin-resistant tuberculosis)
MDR-TB	gruźlica wielolekooporna - gruźlica oporna na rifampicynę i izoniazyd (ang. multidrug-resistant tuberculosis)
MFX, Mfx	moksifloksacyna
MPM, Mpm	meropenem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRTI	nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

NTM	atypowe (niegruźlicze) bakterie z grupy prątków (ang. Nontuberculous Mycobacteria)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
Pa	pretomanid
PAS	kwask p(para)-aminosalicylowy
PO	doustnie (ang. per oral)
Pre-XDR-TB	gruźlica oporna na rifampicynę, izoniazyd i fluorochinolony (pre-extensively drug resistant TB)
PTN AIDS	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
Pto	protionamid
PZA, Z	Pyrazynamid (pyrazinamide)
q8h	co 8 godzin (ang. every 8 hours)
QID	cztery razy dziennie (ang. four times a day)
RMP	rifampicyna (rifampin)
RR-TB	gruźlica oporna na rifampicynę (rifampicin resistant TB) wrażliwe lub odporne na izoniazyd (tj. MDR-TB) lub odporne na inne leki przeciwgruźlicze pierwszego lub drugiego rzutu
S	streptomycyna
TB	gruźlica (ang. tuberculosis)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRD, Trd	teryzyd
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
XDR-TB	gruźlica oporna na rifampicynę, izoniazyd i fluorochinolony oraz co najmniej na jeden dodatkowy lek z grupy A (bedakilina lub linezolid) (extensively drug resistant TB), gruźlica szerokolekooporna

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25.02.2025 r., znak PLD.45340.302.2025.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 25.02.2025 r.), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Lamprene, klofazymina, kapsułki twarde 100 mg, 100 kapsułek**

we wskazaniach **mykobakterioza płuc, gruźlica płuc wielolekooporna**.

W ramach uzupełnienia informacji, w dniu 20.03.2025 r. pismem znak: PLD.45340.302.2025.3.AD Minister Zdrowia przekazał szczegółowe informacje dotyczące m.in. produktów sprowadzanych w ramach procedury importu docelowego w ocenianych wskazaniach w latach 2021-2024. Wskazano również, iż zlecenie dotyczy pacjentów dorosłych.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.21.2021 (nr zlecenia w BIP 95/2021³, Lamprene we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc).

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2021 oraz rekomendacja Prezesa nr 90/2021 wydane na podstawie ww. opracowania były pozytywne. Pod uwagę wzięto istotność stanu klinicznego, możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów oraz fakt, iż finasowanie wnioskowanego produktu w ramach importu docelowego prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.302.2025.1.AD z dnia 25.02.2025 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu Lamprene w 2024 r. wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania. Dodatkowo przekazano informacje dot. Lamprene oraz innych produktów sprowadzanych w ramach procedury importu docelowego w ocenianych wskazaniach w latach 2021-2024.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto produktu leczniczego Lamprene wynosi 1 250,00 PLN za opakowanie 100 kapsułek⁴. W 2024 r. wydano łącznie 3 zgody na refundację produktu Lamprene dla 2 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 3 750 PLN.

Szczegółowe dane dot. refundacji produktu Lamprene w latach 2021-2024 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Lamprene w latach 2021-2024.

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Cena za opakowanie [PLN]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [netto PLN]
Gruźlica płuc wielolekooporna					
2021	7 (populacja dorosłych)	13	28	1 250,00	35 000,00
2022	11 (populacja dorosłych)	14	29		36 250,00

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7431-95-2021-zlc>

⁴ Cena za opakowanie jednostkowe produktu Lamprene (klofazymina), kapsułki 100 mg, 100 kapsułek wynosi: 1 250,00 zł netto + VAT + marża apteki; podana cena pochodzi z raportów ZSMOPL z dnia 14 lutego 2025 r.

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Cena za opakowanie [PLN]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [netto PLN]
2023	2 (populacja dorosłych)	2	6		7 500,00
2024	0	0	0		0
Mykobakterioza płuc					
2021	1 (populacja dorosłych)	1	6	1 250,00	7 500,00
2022	4 (populacja dorosłych)	6	16		20 000,00
2023	4 (populacja dorosłych)	7	12		15 000,00
2024	2 (populacja dorosłych)	3	3		3 750,00

Ponadto według danych przekazanych przez MZ, w 2024 r. w ramach importu docelowego we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna sfinansowano produkt leczniczy Delyba (delamanid), natomiast we wskazaniu mykobakterioza płuc, produkty Mycobutin (ryfabutyna) oraz Arikayce liposomal (amikacyna).

W latach 2021-2023 w ramach importu docelowego zrefundowano również następujące produkty lecznicze:

- gruźlica płuc wielolekooporna: Cyclorine (cykloseryna), Trecator (etionamid), Ethide (etionamid), Mycobutin (ryfabutyna);
- mykobakterioza płuc: Cyclorine (cykloseryna), Trecator (etionamid), Mycobutin (ryfabutyna).

W poniższych tabelach przedstawiono produkty lecznicze wraz z liczbą pacjentów, dla których wydano zgody na refundację oraz koszty w poszczególnych latach.

Tabela 2. Leki stosowane we wskazaniu gruźlica płuc sprowadzane w latach 2021-2024 zgodnie z danymi MZ

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Cena za opakowanie [PLN]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [netto PLN]
Trecator, Ethionamid, tabletki 250 mg, 100 tabletek					
2021	8 (populacja dorosłych)	17	45	3 982,70	179 221,50
2022	4 (populacja dorosłych)	7	23		90 176,10
Ethide, Ethionamid, tabletki 250 mg, 120 tabletek					
2021	3 (populacja dorosłych)	5	15	370,37	5 555,55
2022	3 (populacja dorosłych)	3	7		2 592,59
2023	2 (populacja dorosłych)	2	4		1 481,48
Cycloserine, kapsułki 250 mg, 60 kapsulek					
2021	9 (populacja dorosłych)	22	122	416,67	50 833,74
2022	13 (populacja dorosłych)	18	98		40 833,66
Mycobutin, rifabutina, kapsułki 150 mg, 100 kapsulek					
2021	1 (populacja dorosłych)	1	8	1 405,66	11 245,28

Deltyba, delamanidum, tabletki 50 mg, 48 tabletek					
2024	1 (populacja dorosłych)	1	4	7 752,53	31 018,09

Tabela 3. Leki stosowane we wskazaniu mykobakterioza płuc sprowadzane w latach 2021-2024 zgodnie z danymi MZ

Rok	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Cena za opakowanie [PLN]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [netto PLN]
Trecator, ethionamid, tabletki 250 mg, 100 tabletek					
2021	1 (populacja dorosłych)	1	6	3 982,70	23 896,20
2022	1 (populacja dorosłych)	2	12		47,792,40
2023	1 (populacja dorosłych)	1	6		23 896,20
Cycloserine, kapsułki 250 mg, 60 kapsułek					
2021	1 (populacja dorosłych)	1	18	416,67	7 500,06
2022	1 (populacja dorosłych)	1	18		7 500,06
2023	1 (populacja dorosłych)	1	30		12 500,10
Mycobutin, rifabutin, kapsułki 150 mg, 100 kapsułek					
2021	3 (populacja dorosłych)	5	52	1 405,66	73 094,32
2022	2 (populacja dorosłych)	3	36		50 603,76
2023	1 (populacja dorosłych)	1	12		16 867,92
2024	2 (populacja dorosłych)	3	24		33 735,84
ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, 590 mg, 28 ampułek					
2024	1 (populacja dorosłych)	3	18	43 462,88	782 331,84

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.03.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie wytycznych praktyki klinicznej opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT dla produktu Lamprene w roku 2021 (OT.4211.21.2021) dla wskazań: gruźlica płuc wielolekooporna (ang. *multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB) oraz mykobakteriozy płuc.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych:
 - polskie:
 - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP), www.ptchp.org;
 - Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ), <http://www.pteilchz.org.pl/>;
 - Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP), <https://www.igichp.edu.pl/>;
 - ogólnoeuropejskie:
 - European Respiratory Society (ERS), www.ersnet.org;
- pozostałe źródła:
 - American Thoracic Society (ATS), www.thoracic.org;
 - Infectious Disease Society of America (IDS), www.idsociety.org;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
 - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>;
 - World Health Organization (WHO), <http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>;
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/guidelinesforguidelines/nhmrc-approved-guidelines>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: gruźlica płuc wielolekooporna, *multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB, mykobakteriozy płuc, *mycobacteriosis*, *non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease*.

Poniżej zamieszczono odnalezione wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu Lamprene (data wyszukiwania: 21.06.2021 r.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów wytycznych: międzynarodowe ATS/CDC/ERS/IDSA 2025 stanowiące aktualizację wytycznych dot. gruźlicy opublikowanych w roku 2019, publikację Otto-Knapp 2024 stanowiącą opracowanie wytycznych WHO dot. gruźlicy dla krajów niemieckojęzycznych (Austrii, Niemiec i Szwajcarii), artykuł stanowiący brytyjskie zalecenia dot. leczenia zakażeń prątkami niegruźliczymi Kumar 2024, polskie PTN AIDS 2023 dot. leczenia chorób współistniejących u pacjentów z AIDS (m.in. gruźlicy i mykobakteriozy), wytyczne WHO 2022 (z krótką aktualizacją z 2024 r.) dot. leczenia gruźlicy, kanadyjskie standardy postępowania w gruźlicy (CTS) – część dotycząca postępowania w gruźlicy lekoopornej z 2022 r. oraz międzynarodowy konsensus ekspertów dot. postępowania w przypadku chorób płuc wywołanych przez mniej powszechne mykobakterie z 2022 r.

Odnaleziono również wytyczne NICE zaktualizowane w roku 2024, jednak zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy lekoopornej były aktualizowane w roku 2016, dlatego też odstąpiono od przytaczania ich w niniejszym opracowaniu.

Gruźlica lekooporna

Odnalezione wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2025 stanowią aktualizację wytycznych z roku 2019 (opisanych w poprzednim raporcie dot. Lamprene), w których wskazano na możliwość stosowania klofazyminy w różnych schematach wielolekowych. W aktualizacji wskazuje się na potrzebę prowadzenia dalszych badań m.in. w zakresie oporności krzyżowej między klofazyminą a bedakiliną.

Wytyczne Otto-Knapp 2024 i PTN AIDS 2023 przygotowano w oparciu o wytyczne WHO z roku 2022.

Wytyczne WHO z roku 2022 zalecają stosowanie klofazyminy w schemacie 9-miesięcznym (bedakilina – 6 mies., lewofloksacyna/moksyflokscyna, etionamid/linezolid (600 mg dziennie przez 2 mies.), etambutol, izoniazyd (duża dawka), pyrazynamid i klofazymina (przez 4 miesiące, z możliwością przedłużenia do 6 miesięcy, jeśli

u pacjenta po 4 miesiącach nadal będzie dodatni wynik rozmazu płwociny), następnie lewofloksacyna/moksyfloksacyna, klofazymina, etambutol i pyrazynamid (przez 5 miesięcy)) oraz w schematach dłuższych (≥ 18 miesięcy), stosowanych zwykle u pacjentów, u których nie można zastosować schematów krótszych lub u których krótsze schematy nie były skuteczne.

W ramach krótkiej aktualizacji wytycznych WHO z roku 2024 wskazano na możliwość stosowania nowych, krótszych schematów (6-miesięcznych) zawierających klofazyminę (BDLLfxC: bedakilina, delamanid, linezolid (600 mg), lewofloksacyna i klofazymina).

Kanadyjskie wytyczne opracowano m.in. na podstawie wytycznych WHO 2020 oraz wytycznych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019. Stosowanie klofazyminy jest zalecane w schemacie 9-miesięcznym (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina, linezolid, klofazymina, cykloseryna).

W wytycznych podkreśla się potrzebę oznaczania lekooporności w celu dobrania najskuteczniejszego leczenia, z uwzględnieniem stanu pacjenta.

W raporcie z 2021 r. opisano rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 i WHO 2020. *Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast autorzy wytycznych rekomendują stosowanie (silne zalecenie, niska pewność dowodów) lewofloksacyny lub moksyfloksacyny i bedakiliny.*

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/ oporną na ryfampicynę gruźlicę (ang. rifampicin-resistant RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Dodatkowo zaznaczono, że klofazyminę i cykloserynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

Mykobakterioza płuc

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do leczenia mykobakteriozy płuc – Kumar 2024, PTN 2023 oraz Konsensus ekspertów 2022.

W artykule podsumowującym brytyjską praktykę stosowanie klofazyminy uwzględniono jedynie w schemacie leczenia zakażenia szczepem *M. abscessus*.

Polskie wytyczne dot. pacjentów z AIDS nie odnoszą się do stosowania klofazaminy w leczeniu mykobakteriozy płuc.

W międzynarodowym konsensusie ekspertów z 2022 roku wskazano na możliwość stosowania klofazyminy (w dawce 100-200 mg dziennie) w schematach leczenia zakażeń wszystkimi opisanymi szczepami mykobakterii, przy czym jest to leczenie preferowane w przypadku *M. simiae* oraz *M. chelonae*, natomiast niepreferowane w przypadku pozostałych.

W raporcie z 2021 r. opisano wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020, *dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyfloksacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). Dodatkowo klofazymina jest wymieniana jako jeden z możliwych składowych schematów preferowanych w leczeniu zakażeń *M. abscessus* wyróżnionych na podstawie wrażliwości na makrolidy.*

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Gruźlica płuc wielolekooporna	
ATS/CDC/ERS/IDSA 2025 (międzynarodowe) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali	<u>Gruźlica lekooporna</u> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów od 14 r.ż. z gruźlicą oporną na ryfampicynę, którzy wykształcili oporność lub nietolerancję fluorochinolonów i nie byli wcześniej leczeni bedakiliną i linezolidem (lub leczenie tymi substancjami trwało krócej niż miesiąc), zaleca się stosowanie 6-miesięcznego schematu leczenia BPaL (bedakilina, pretomanid, linezolid), zamiast schematów 15-miesięcznych lub dłuższych (silne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
potencjalny konflikt interesów	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów od 14 r.ż. z gruźlicą oporną na ryfampicynę i wrażliwą na fluorochinolony zaleca się stosowanie 6-miesięcznego schematu leczenia BPaLM (bedakilina, pretomanid, linezolid, moksyflokscyna), zamiast schematów 15-miesięcznych lub dłuższych (silne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów). • Powyższe zalecenia odnoszą się również do pacjentów z MDR-TB. • Wytyczne wskazują na potrzebę prowadzenia dalszych badań, m.in. w zakresie oporności krzyżowej między bedakiliną a klofazyminą i nad rozwojem oporności na te leki oraz nad oceną skuteczności dodania klofazyminy do protokołu leczenia BPaL w gruźlicy opornej na fluorochinolony. <p>Siła rekomendacji: Silna – „Zaleca się...” Warunkowa – „Warunkowo zaleca się...” Jakość dowodów naukowych: Zgodnie z klasyfikacją GRADE: wysoka/średnia/niska/bardzo niska</p>
<p>WHO 2022 (z aktualizacją wytycznych z 2024 r.) (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Dokument stanowi skonsolidowane wytyczne WHO dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej:</u> Wszyscy pacjenci z MDR/RR-TB, w tym ci z dodatkową opornością na fluorochinolony, muszą skorzystać ze skutecznych schematów leczenia doustnego, krótszych lub dłuższych, wdrażanych w ramach warunków programowych. Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia DR-TB z 2022 r. dodała i nadała priorytet nowemu 6-miesięcznemu schematowi leczenia – BPaLM, jako leczeniu z wyboru dla kwalifikujących się pacjentów. Nowy schemat BDLLfC może rozszerzyć stosowanie 6-miesięcznych schematów leczenia na dodatkowe grupy pacjentów, takie jak dzieci, młodzież i kobiety w ciąży, które nie mogłyby skorzystać z obecnie zalecanego schematu BPaLM (z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i dawkowania dla pretomanidu). Zdecydowanie zaleca się testowanie wrażliwości na leki (DST) na fluorochinolony, ale DST nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia schematami, które są również skuteczne u pacjentów z pre-XDR-TB. (aktualizacja 2024)</p> <p>6-miesięczny schemat z zastosowaniem bedakiliny, pretomanidu, linezolidu i moksyflokscyny (BPaLM) u pacjentów z MDR/RR-TB i pre-XDR-TB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO sugeruje zastosowanie 6-miesięcznego schematu leczenia z podawaniem bedakiliny, pretomanidu, linezolidu (600 mg) i moksyflokscyny (BPaLM) u pacjentów z MDR/RR-TB i pre-XDR-TB zamiast 9 miesięcznej lub dłuższej (18 mies.) terapii (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • 6-miesięczny schemat leczenia BPaLM, obejmujący bedakilinę, pretomanid, linezolid (600 mg) i moksyflokscynę, może być stosowany programowo zamiast schematów trwających 9 miesięcy lub dłużej (>18 miesięcy) u pacjentów (w wieku ≥14 lat) z MDR/RR-TB, którzy nie stosowali wcześniej bedakiliny, pretomanidu i linezolidu (zdefiniowane jako stosowanie >1 mies.). Ten schemat leczenia może być stosowany bez moksyflokscyny (BPaL) w przypadku udokumentowanej oporności na fluorochinolony (u pacjentów z pre-XDR-TB). (aktualizacja 2024) • 6-miesięczny schemat BDLLfC, składający się z bedakiliny, delamanidu, linezolidu (600 mg), lewoflokscyny i klofazyminy, może być stosowany programowo zamiast schematów 9-miesięcznych lub dłuższych (>18 miesięcy) u wszystkich pacjentów z MDR/RR-TB, którzy nie stosowali wcześniej na bedakilinę, delamanid i linezolid (zdefiniowane jako stosowanie >1 mies.). Schemat może być stosowany bez lewoflokscyny lub klofazyminy w zależności od wyników DST fluorochinolonu - BDLLfC można rozpocząć bez zwłoki w przypadku nieznanego oporności na FQ w momencie diagnozy RR-TB (i można go kontynuować zarówno z lewoflokscyną, jak i klofazyminą, jeśli nie można uzyskać wyników FQ-DST); BDLLfC jest kontynuowany w przypadku TB wrażliwej na FQ; BDLC w przypadku TB opornej na FQ. Dostępne dowody obejmowały dzieci, młodzież, kobiety w ciąży i karmiące piersią, wskazując na możliwe zastosowanie schematu w tych grupach populacji. (aktualizacja 2024) <p>9-miesięczny schemat leczenia MDR/RR-TB lekami doustnymi</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO sugeruje zastosowanie 9 miesięcznej terapii zamiast dłuższej (18 mies.) u pacjentów, u których wykluczono oporność na fluorochinolony. Dłuższa terapia pozostaje opcjonalna w niektórych sytuacjach. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). • Całkowicie doustny schemat leczenia trwający 9 miesięcy obejmuje bedakilinę (stosowaną przez 6 miesięcy) w połączeniu z lewoflokscyną/moksyflokscyną, etionamidem, etambutolem, izoniazidem (duża dawka), pyrazynamidem i klofazyminą (przez 4 miesiące, z możliwością przedłużenia do 6 miesięcy, jeśli u pacjenta po 4 miesiącach nadal będzie dodatni wynik rozmazu płwociny), a następnie leczenie lewoflokscyną/moksyflokscyną, klofazyminą, etambutolem i pyrazynamidem (przez 5 miesięcy). Etionamid można zastąpić 2-miesięcznym linezolidem (600 mg dziennie). • Stosowanie zmodyfikowanych 9-miesięcznych, całkowicie doustnych schematów (BLMZ, BLLfCZ i BDLLfCZ) jest preferowane w stosunku do obecnie zalecanych dłuższych (18-miesięcznych) schematów u pacjentów z MDR/RR-TB, którzy nie byli wcześniej narażeni na bedakilinę, delamanid i linezolid (zdefiniowane jako >1-miesięczna ekspozycja) i u których wykluczono oporność na fluorochinolony. Spośród tych schematów zaleca się stosowanie BLMZ zamiast BLLfCZ, a BLLfCZ zamiast BDLLfCZ. Dostęp do szybkiego DST w celu wykluczenia oporności na fluorochinolony jest wymagany przed rozpoczęciem leczenia pacjenta jednym z tych schematów. (aktualizacja 2024) • 9-miesięczne, całkowicie doustne schematy leczenia zawierające bedakilinę (BEtoLfx/MCZEHh i BLLfC/MCZEHh) są preferowane w stosunku do dłuższych (>18 miesięcy) schematów u dorosłych i dzieci z MDR/RR-TB, bez wcześniejszego narażenia na leczenie drugiej linii (w tym bedakilinę), bez oporności na fluorochinolony i bez rozległej gruźlicy płuc lub ciężkich postaci gruźlicy pozapłucnej. W tych schematach 2 miesiące linezolidu (600 mg) mogą być stosowane jako alternatywa dla 4 miesięcy etionamidu. Dostęp do

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p>szybkiego DST w celu wykluczenia oporności na fluorochinolony jest wymagany przed rozpoczęciem leczenia pacjenta jednym z tych schematów. (aktualizacja 2024)</p> <p>Dłuższe schematy leczenia MDR/RR-TB</p> <table border="1" data-bbox="395 338 1445 757"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 338 778 376">Grupa (i rekomendacje)</th> <th data-bbox="778 338 1445 376">Leki (alfabetycznie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 376 778 472">A (podać wszystkie 3 leki)</td> <td data-bbox="778 376 1445 472">Lewofloksacyna (Lfx) lub moksyfloksacyna (Mfx) Bedakilina (Bdq) Linezolid (Lzd)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 472 778 539">B (dodać 1 lub oba leki)</td> <td data-bbox="778 472 1445 539">klofazymina (Cfz) Cykloseryna (CS) lub teryzydron (Trd)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 539 778 757">C (dodać leki do uzupełnienia schematu, jeśli nie można podać któregoś z leków z grupy A lub B)</td> <td data-bbox="778 539 1445 757">Etambutol (E) Delamanid (Dlm) Pirazynamid (Z) Imipenem-cilastatyna (Ipm-Cln) lub meropenem (Mpm) Amikacyna (Am) lub streptomycyna Etionamid lub protionamid Kwas p-aminosalicylowy (PAS)</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="395 763 1453 2038" style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rozległymi postaciami DR-TB (np. XDR-TB4) lub ci, którzy nie kwalifikują się do krótszych schematów leczenia lub u których krótsze schematy leczenia się nie powiodły, odniosą korzyści z indywidualnych dłuższych (≥ 18 miesięcy) schematów opracowanych przy użyciu priorytetowej grupy leków zalecanej w bieżących wytycznych WHO. (aktualizacja 2024) • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewowfloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid); i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzydron), aby rozpocząć leczenie od co najmniej czterech leków przeciwegruźliczych, które są prawdopodobnie skuteczne. Co najmniej 3 leki powinny być włączone do końca leczenia, jeśli leczenie bedakilina zostało przerwane. Jeżeli stosuje się tylko jedną lub dwie substancje z grupy A, należy uwzględnić obie substancje z grupy B. Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Kanamycyny i kapreomycyny nie należy włączać do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Lewofloksacynę lub moksyfloksacynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Bedakilinę należy włączyć do dłuższych schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Bedakilinę można również włączyć do dłuższych schematów MDR-TB u pacjentów w wieku 6–17 lat. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Linezolid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Klofazyminę i cykloserynę lub teryzydron można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Etambutol można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej. (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Pirazynamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Cylastatyna+imipenem lub meropenem można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Amikacynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB w wieku 18 lat lub starszych, stosujących dłuższe schematy leczenia, jeśli wykazano wrażliwość oraz można zapewnić odpowiednie środki monitorowania działań niepożądanych. Jeśli amikacyna nie jest dostępna, streptomycyna może zastąpić amikacynę na tych samych zasadach. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Etionamid lub protionamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje stworzenia schematu. (Rekomendacja warunkowa przeciwko stosowaniu, bardzo niska pewność oszacowania efektu); • Kwas p-aminosalicylowy można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje doboru schematu leczenia. (Rekomendacja warunkowa niestosowania, bardzo niska pewność oszacowania efektu); • Nie należy włączać kwasu klawulanowego do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja przeciwko stosowaniu, niska pewność oszacowania efektu); 	Grupa (i rekomendacje)	Leki (alfabetycznie)	A (podać wszystkie 3 leki)	Lewofloksacyna (Lfx) lub moksyfloksacyna (Mfx) Bedakilina (Bdq) Linezolid (Lzd)	B (dodać 1 lub oba leki)	klofazymina (Cfz) Cykloseryna (CS) lub teryzydron (Trd)	C (dodać leki do uzupełnienia schematu, jeśli nie można podać któregoś z leków z grupy A lub B)	Etambutol (E) Delamanid (Dlm) Pirazynamid (Z) Imipenem-cilastatyna (Ipm-Cln) lub meropenem (Mpm) Amikacyna (Am) lub streptomycyna Etionamid lub protionamid Kwas p-aminosalicylowy (PAS)
Grupa (i rekomendacje)	Leki (alfabetycznie)								
A (podać wszystkie 3 leki)	Lewofloksacyna (Lfx) lub moksyfloksacyna (Mfx) Bedakilina (Bdq) Linezolid (Lzd)								
B (dodać 1 lub oba leki)	klofazymina (Cfz) Cykloseryna (CS) lub teryzydron (Trd)								
C (dodać leki do uzupełnienia schematu, jeśli nie można podać któregoś z leków z grupy A lub B)	Etambutol (E) Delamanid (Dlm) Pirazynamid (Z) Imipenem-cilastatyna (Ipm-Cln) lub meropenem (Mpm) Amikacyna (Am) lub streptomycyna Etionamid lub protionamid Kwas p-aminosalicylowy (PAS)								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																							
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest całkowity czas trwania leczenia wynoszący 18–20 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest czas trwania leczenia 15-17 miesięcy po konwersji kultury u większości pacjentów; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia zawierające amikacynę lub streptomycynę, sugeruje się intensywną fazę trwającą 6–7 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p>Schemat leczenia gruźlicy wrażliwej na rifampicynę i odpornej na izoniazyd</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wrażliwym na rifampicynę i opornym na izoniazyd zaleca się terapię z zastosowaniem rifampicyny, etambutolu, pirazynamidu i lewofloksacyny przez 6-mies. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). • U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wrażliwym na rifampicynę i opornym na izoniazyd zaleca się dodanie do schematu leczenia streptomycyny lub innych leków podawanych w iniekcji (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silny (rekomendacja stosowana przez większość osób); • warunkowy (większość osób chce ją stosować, ale mogą potrzebować dodatkowej konsultacji z personelem medycznym). <p><u>Siła rekomendacji (pewność oszacowań efektu):</u> polega na ocena stopnia, w jakim możemy być pewni, że oszacowanie skutków jest prawidłowe. Może być:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bardzo niska; • niska; • umiarkowana; • wysoka. 																							
<p>Otto-Knapp2024 (Austria, Niemcy, Szwajcaria)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie MDR-TB: bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyfloksacyną przez co najmniej 6 miesięcy</u></p> <p>Zalecenie 1: jeśli spełnione są warunki: m.in. badania lekowrażliwości, (...), pacjentom z MDR-TB należy zaproponować leczenie przez co najmniej 6 miesięcy stałą i niemodyfikowalną kombinacją leków BPaLM (Tabela 1). <u>W przeciwnym razie należy stosować indywidualne leczenie MDR-TB przez co najmniej 18 miesięcy</u> (patrz zalecenie 2).</p> <p>Tabela 1</p> <table border="1" data-bbox="395 1205 1445 1442"> <thead> <tr> <th></th> <th>Podstawowe dawkowanie</th> <th>Alternatywne dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bedakilina (B, Bdq)</td> <td>Tydz.1-2: 400 mg dziennie Tydz.3-26: 200 mg 3x w tyg.</td> <td>Tydz.1-8: 200 mg dziennie Tydz.9-26: 100 mg dziennie</td> </tr> <tr> <td>Pretomanid (Pa)</td> <td>Tydz.1-26: 200 mg dziennie</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Linezolid (L, Lzd)</td> <td>Tydz.1-26: 600 mg dziennie</td> <td>Możliwe obniżenie dawki do 300 mg w przypadku istotnej toksyczności</td> </tr> <tr> <td>Moksifloksacyna (Mfx)</td> <td>Tydz.1-26: 400 mg dziennie</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Indywidualne leczenie MDR-/RR-TB przez co najmniej 18 miesięcy</u></p> <p>Zalecenie 2A: indywidualne leczenie MDR-/RR-TB powinno obejmować wszystkie 3 leki z grupy A WHO (bedakilina + lewofloksacyna lub moksyfloksacyna + linezolid) i co najmniej 1 lek z grupy B WHO (klofazymina, terizidon) (Tabela 2). Należy jednak dostosować ją do wyników badań lekowrażliwości (DST).</p> <p>Zalecenie 2B: jeśli nie można stosować substancji z grupy A lub B z powodu lekooporności lub nietolerancji, należy dodać leki z grupy C WHO (Tabela 2), aż do momentu opracowania schematu leczenia MDR-/RR-TB składającego się z co najmniej 4 substancji o udowodnionej skuteczności.</p> <p>Tabela 2</p> <table border="1" data-bbox="395 1666 1445 2042"> <thead> <tr> <th>Grupa (i rekomendacje)</th> <th>Leki (alfabetycznie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A (podać wszystkie 3 leki)</td> <td>Bedakilina (Bdq) Lewofloksacyna (Lfx) lub moksifloksacyna (Mfx) Linezolid (Lzd)</td> </tr> <tr> <td>B (dodać 1 lub oba leki)</td> <td>klofazymina (Cfz) teryzydron (Trd)</td> </tr> <tr> <td>C (dodać leki do uzupełnienia schematu, jeśli nie można podać któregoś z leków z grupy A lub B)</td> <td>Amikacyna (Am) Delamanid (Dlm) Etambutol (E) Imipenem-cilastatyna (Ipm-Cln) lub meropenem (Mpm) oba w połączeniu z amoksycyliną/kwasem klawulanowym Kwas para-aminosalicylowy (PAS)</td> </tr> </tbody> </table>		Podstawowe dawkowanie	Alternatywne dawkowanie	Bedakilina (B, Bdq)	Tydz.1-2: 400 mg dziennie Tydz.3-26: 200 mg 3x w tyg.	Tydz.1-8: 200 mg dziennie Tydz.9-26: 100 mg dziennie	Pretomanid (Pa)	Tydz.1-26: 200 mg dziennie	-	Linezolid (L, Lzd)	Tydz.1-26: 600 mg dziennie	Możliwe obniżenie dawki do 300 mg w przypadku istotnej toksyczności	Moksifloksacyna (Mfx)	Tydz.1-26: 400 mg dziennie	-	Grupa (i rekomendacje)	Leki (alfabetycznie)	A (podać wszystkie 3 leki)	Bedakilina (Bdq) Lewofloksacyna (Lfx) lub moksifloksacyna (Mfx) Linezolid (Lzd)	B (dodać 1 lub oba leki)	klofazymina (Cfz) teryzydron (Trd)	C (dodać leki do uzupełnienia schematu, jeśli nie można podać któregoś z leków z grupy A lub B)	Amikacyna (Am) Delamanid (Dlm) Etambutol (E) Imipenem-cilastatyna (Ipm-Cln) lub meropenem (Mpm) oba w połączeniu z amoksycyliną/kwasem klawulanowym Kwas para-aminosalicylowy (PAS)
	Podstawowe dawkowanie	Alternatywne dawkowanie																						
Bedakilina (B, Bdq)	Tydz.1-2: 400 mg dziennie Tydz.3-26: 200 mg 3x w tyg.	Tydz.1-8: 200 mg dziennie Tydz.9-26: 100 mg dziennie																						
Pretomanid (Pa)	Tydz.1-26: 200 mg dziennie	-																						
Linezolid (L, Lzd)	Tydz.1-26: 600 mg dziennie	Możliwe obniżenie dawki do 300 mg w przypadku istotnej toksyczności																						
Moksifloksacyna (Mfx)	Tydz.1-26: 400 mg dziennie	-																						
Grupa (i rekomendacje)	Leki (alfabetycznie)																							
A (podać wszystkie 3 leki)	Bedakilina (Bdq) Lewofloksacyna (Lfx) lub moksifloksacyna (Mfx) Linezolid (Lzd)																							
B (dodać 1 lub oba leki)	klofazymina (Cfz) teryzydron (Trd)																							
C (dodać leki do uzupełnienia schematu, jeśli nie można podać któregoś z leków z grupy A lub B)	Amikacyna (Am) Delamanid (Dlm) Etambutol (E) Imipenem-cilastatyna (Ipm-Cln) lub meropenem (Mpm) oba w połączeniu z amoksycyliną/kwasem klawulanowym Kwas para-aminosalicylowy (PAS)																							

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<table border="1" data-bbox="392 262 1453 322"> <tr> <td data-bbox="392 262 783 293">protonamid (Pto)</td> <td data-bbox="788 262 1453 293"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 300 783 322">Pyrazynamid (Z)</td> <td data-bbox="788 300 1453 322"></td> </tr> </table> <p>Zalecenie 2C: ogólnie rzecz biorąc, czas trwania zindywidualizowanego leczenia MDR-/RR-TB powinien wynosić co najmniej 18 miesięcy. Krótszy czas trwania leczenia należy rozważyć wyłącznie po konsultacji ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia gruźlicy.</p> <p><u>Leczenie MDR-TB w stałej dawce przez 9–12 miesięcy według WHO</u></p> <p>Zalecenie 3: po wykluczeniu przeciwwskazań, poszczególnym pacjentom z MDR-TB można zaproponować leczenie przez 9–12 miesięcy doustną, niemodyfikowalną kombinacją leków: bedakilina, lewofloksacyna lub moksyflokscyna, protonamid (można zastąpić linezolidem 600 mg/d), etambutol, pyrazynamid, izoniazyd w dużych dawkach i klofazymina (...).</p> <p><u>Leczenie pre-XDR-TB lub nietolerancji leków na co najmniej ryfampicyne i lewofloksacyny lub moksyflokscyny</u></p> <p>Zalecenie 4A: leczenie pre-XDR-TB powinno być indywidualizowane na podstawie wyników DST i powinno obejmować co najmniej 4 leki o udowodnionej wrażliwości podawane przez co najmniej 18 miesięcy.</p> <p>Zalecenie 4B: jeżeli spełnione są wymagania wymienione w tabeli 1, pacjentom z gruźlicą typu przed-XDR-TB można zaproponować skrócone leczenie trwające 6 miesięcy z zastosowaniem stałej i niemodyfikowalnej kombinacji leków BPaL (Tabela 1).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>	protonamid (Pto)		Pyrazynamid (Z)	
protonamid (Pto)					
Pyrazynamid (Z)					
<p>PTN AIDS 2023 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Gruźlica wielolekooporna – nowe definicje WHO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hr-TB (isoniazid resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy <i>M.tbc</i> odporne na izoniazyd, ale wrażliwe na rifampicynę • RR-TB (rifampicin resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy <i>M.tbc</i> odporne na rifampicynę; szczepy te mogą być wrażliwe lub odporne na izoniazyd (tj. MDR-TB) lub odporne na inne leki przeciwgruźlicze pierwszego lub drugiego rzutu. • MDR-TB (multidrug resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy <i>M.tbc</i> odporne na rifampicynę i izoniazyd • Pre-XDR-TB (pre-extensively drug resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy <i>M.tbc</i>, które spełniają definicję MDR/RR-TB i są również odporne na fluorochinolony • XDR-TB (extensively drug resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy <i>M.tbc</i>, które spełniają definicję MDR/RR-TB i są również odporne na fluorochinolony oraz co najmniej na jeden dodatkowy lek z grupy A (bedakilina lub linezolid) <p><u>Leczenie gruźlicy odpornej na izoniazyd a wrażliwej na rifampicynę (Hr-TB)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ zaleca się leczenie rifampicyną, etambutolem, pyrazynamidem i lewofloksacyną przez 6 miesięcy (lewofloksacyna jest preferowana głównie z powodu mniejszej ilości interakcji; w przypadku przeciwwskazań do lewofloksacyny można zastosować moksifloksacynę) ■ leczenie antyretrowirusowe powinno być rozpoczęte jak najszybciej (od początku leczenia przeciwprątkowego, niezależnie od wartości CD4) ■ w przypadku uzyskania informacji o oporności na izoniazyd już po rozpoczęciu typowej 4-lekowej terapii, należy zmodyfikować leczenie i wydłużyć je tak, aby terapia złożona z lewofloksacyną stosowana była 6 miesięcy. Jeśli informacja o oporności zostanie uzyskana później, pod koniec leczenia dwoma lekami (np. w piątym miesiącu terapii), decyzja o modyfikacji i przedłużeniu leczenia należy do lekarza prowadzącego ■ jeśli z jakiegoś powodu nie można zastosować fluorochinolonu (np. brak możliwości wykluczenia oporności na rifampicynę, podejrzenie lub potwierdzona oporność na lewofloksacynę, nietolerancja fluorochinolonów, wydłużony odcinek QT) – powinno się zastosować 6 miesięczną terapię rifampicyną, izoniazidem, pyrazynamidem i etambutolem. Nie jest zalecane zastąpienie lewofloksacyny jednym z leków stosowanym dożylnie ■ przy podejrzeniu dodatkowej oporności, zwłaszcza na pyrazynamid, dobór odpowiedniej terapii powinien być indywidualny dla danego pacjenta ■ stosowanie izoniazidu w dawkach wyższych niż obecnie zalecane (10–15 mg/kg) jest w trakcie badań – są dane wskazujące na skuteczność tego leku w przypadku niektórych stwierdzonych mutacji. Dopuszcza się leczenie izoniazidem w typowej dawce np. w przypadku dostępności jedynie preparatu łączącego izoniazyd z rifampicyną ■ brak jest wystarczających danych dotyczących leczenia gruźlicy pozapłucnej Hr-TB; rekomendowany wyżej schemat jest prawdopodobnie wystarczający, jednak konieczne jest indywidualne dopasowanie również co do czasu leczenia ■ wydłużenie terapii ponad 6 miesięcy można rozważać u chorych z zaawansowanymi zmianami, wolno negatywnych posiewy. Przy wydłużaniu leczenia należy powtórzyć testy określające oporność na rifampicynę, fluorochinolony i pyrazynamid. Monitorowanie terapii Hr-TB powinno odbywać się na tych samych zasadach co w gruźlicy lekowrażliwej. <p><u>Leczenie gruźlicy odpornej na rifampicynę i wielolekoopornej</u></p> <p><u>6-miesięczny schemat zawierający bedakilinę, pretomanid (1× 200 mg), linezolid (1× 600 mg) oraz moksifloksacynę (BPaLM)</u></p>				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p>■ preferowany schemat</p> <p>■ wskazane jest oznaczenie oporności na fluorochinolony – jednak brak wyniku nie powinien wpłynąć na opóźnienie rozpoczęcia leczenia. W przypadku stwierdzenia oporności na fluorochinolony możliwe jest zastosowanie ww. schematu z pominięciem moksifloksacyny (BPaI). Skuteczność BPaI jest wysoka, jednak zastosowanie moksifloksacyny u osób bez oporności na fluorochinolony wpływa na zwiększenie skuteczności schematu, a także potencjalnie na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności na bedakilinę. W przypadku stwierdzenia ww. oporności niezastosowanie moksifloksacyny ogranicza wystąpienie jej potencjalnych działań niepożądanych</p> <p>■ stosowany przy stwierdzeniu oporności MDR/RR-TB oraz pre-XDR-TB</p> <p>■ u osób z gruźlicą płucną lub pozapłucną (z pominięciem gruźlicy OUN, gruźlicy kości i postaci rozsiaanej, prosówkowej)</p> <p>■ u osób bez wywiadu wcześniejszego leczenia przez ponad 1 miesiąc bedakiliną, linezolidem, pretomanidem lub delamanidem. U osób leczonych ponad 1 miesiąc ww. lekami nadal możliwe jest zastosowanie tego schematu po wykluczeniu oporności na te leki</p> <p>■ przeciwwskazany u ciężarnych i karmiących piersią (brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa pretomanidu w tej grupie chorych)</p> <p>■ ostrożnie u osób z liczbą CD4+ < 100 kom/μL (brak wystarczających danych)</p> <p>■ ostrożnie u osób: z aktywnością enzymów wątrobowych >3x GGN, z obwodową neuropatią (stopień 3 i 4), z QTcF > 500ms, wyniszczonych (BMI <17); z wywiadem: chorób serca, istotnej arytmii, wrodzonym wydłużeniem odcinka QT, torsade de pointes, kardiomiopatii</p> <p>■ preferowanym schematem cART przy stosowaniu BPaIM/BPaI jest schemat oparty na dolutegrawirze w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI</p> <p>■ podczas stosowania BPaIM/BPaI należy unikać stosowania efawirenu, leków znacząco wydłużających odcinek QT (np. haloperidol, chlorpromazyna), ondansetronu, leków przeciwmalarycznych z grupy pochodnych chinoliny, leków antyarytmicznych (np. amiodaron, sotalol), silnych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina), rifamycyn, deksametazonu w powtarzanych dawkach, silnych inhibitorów CYP3A4 stosowanych przez ponad 2 tygodnie (np. przeciwgrzybicze azole, makrolidy inne niż azytromycyna), inhibitorów monoamino-oksydazy, leków mielosupresyjnych (np. azatiopryna, leki cytotoksyczne)</p> <p>■ w przypadku ciągłej przerwy w stosowaniu wszystkich leków wynoszącej do 2 tygodni – należy wydłużyć schemat o brakujący czas</p> <p>■ w przypadku kilku przerw w stosowaniu wszystkich leków w czasie wynoszącym łącznie do 4 tygodni – należy wydłużyć schemat o brakujący czas</p> <p>■ w przypadku nietolerancji linezolidu, przy jego ciągłym stosowaniu w zalecanej dawce 1× 600 mg przez przynajmniej 9 tygodni, można zmniejszyć jego dawkę do 1× 300 mg lub pominąć całkowicie (w przypadku gdy pozostałe leki są nadal stosowane w zaleconych dawkach) na czas wynoszący łącznie maksymalnie 8 tygodni</p> <p>■ brak odprątkowania w/po 4 miesiącu leczenia może oznaczać brak skuteczności schematu</p> <p>■ wskazane jest wykonanie bakterioskopii i posiewu płwociny dodatkowo po 12 miesiącach od zakończenia leczenia.</p> <p><u>9-miesięczny schemat całkowicie doustny zawierający bedakilinę, lewofloksacynę/moksifloksacynę, etionamid, etambutol, izoniazyd, pyrazynamid i klofazyminę</u></p> <p>■ w początkowej fazie leczenia stosowana bedakilina (6 miesięcy) w połączeniu z lewofloksacyną/moksifloksacyną, etionamidem, etambutolem, izoniazydem (w wysokich dawkach), pyrazynamidem i klofazyminą (stosowanymi przez 4 miesiące, z możliwością przedłużenia do 6 miesięcy przy dodatnich bakterioskopiach pod koniec 4 miesiąca), następnie kontynuacja przez 5 miesięcy leczenia lewofloksacyną/moksifloksacyną, klofazyminą, etambutolem i pyrazynamidem</p> <p>■ można zastąpić etionamid linezolidem (1× 600 mg) stosowanym przez 2 miesiące</p> <p>■ do stosowania u osób, u których z jakiegoś powodu nie można zastosować krótszego 6 miesięcznego schematu; preferowana nad schemat dłuższy</p> <p>■ do stosowania w przypadku szczepów MDR/RR-TB z potwierdzoną wrażliwością na fluorochinolony</p> <p>■ niewskazane w zaawansowanej postaci płucnej gruźlicy (z obecnością jam w obu płucach lub nasilonym uszkodzeniem miąższu), niewskazane w postaci prosówkowej i w gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych</p> <p>■ u osób bez wywiadu wcześniejszego leczenia przez ponad 1 miesiąc bedakiliną, fluorochinolonomi, etionamidem, linezolidem lub klofazyminą. U osób leczonych ponad 1 miesiąc ww. lekami nadal możliwe jest zastosowanie tego schematu po wykluczeniu oporności na te leki.</p> <p>Tabela: Dłuższe schematy leczenia MDR/RR-TB</p> <table border="1" data-bbox="392 1818 1449 2031"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 1818 587 1861">Grupa</th> <th data-bbox="587 1818 794 1861">Lek</th> <th data-bbox="794 1818 1449 1861">Dawka/komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 1861 587 2031" rowspan="2">GRUPA A wskazane stosowanie wszystkich leków z tej grupy</td> <td data-bbox="587 1861 794 1960">Lewofloksacyna/ moksifloksacyna</td> <td data-bbox="794 1861 1449 1960">Lewofloksacyna – 1× 750 mg (do 45 kg) – 1000 mg (ponad 45 kg) p.os Moksifloksacyna – 1× 400 mg p.os</td> </tr> <tr> <td data-bbox="587 1960 794 2031">Bedakilina</td> <td data-bbox="794 1960 1449 2031">1× 400 mg/d p.os przez 2 tygodnie, następnie 1× 200 mg 3× w tygodniu przez 22 tygodnie;</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa	Lek	Dawka/komentarz	GRUPA A wskazane stosowanie wszystkich leków z tej grupy	Lewofloksacyna/ moksifloksacyna	Lewofloksacyna – 1× 750 mg (do 45 kg) – 1000 mg (ponad 45 kg) p.os Moksifloksacyna – 1× 400 mg p.os	Bedakilina	1× 400 mg/d p.os przez 2 tygodnie, następnie 1× 200 mg 3× w tygodniu przez 22 tygodnie;
Grupa	Lek	Dawka/komentarz							
GRUPA A wskazane stosowanie wszystkich leków z tej grupy	Lewofloksacyna/ moksifloksacyna	Lewofloksacyna – 1× 750 mg (do 45 kg) – 1000 mg (ponad 45 kg) p.os Moksifloksacyna – 1× 400 mg p.os							
	Bedakilina	1× 400 mg/d p.os przez 2 tygodnie, następnie 1× 200 mg 3× w tygodniu przez 22 tygodnie;							

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p>GRUPA B Wskazane dołączenie 1 lub najlepiej 2 leków z tej grupy</p> <p>GRUPA C Leki dopełniające schemat lub stosowane w przypadku braku leków z grupy A lub B</p>			okres półtrwania bedakiliny po zakończeniu jej stosowania – ok. 6 m-cy
	Linezolid		1× 600 mg przez minimum 6 m-cy
	klofazymina		1× 100 mg
	Cykloseryna/ teryzidon		Cykloseryna – 1× 10-15 mg/kg/d (500 mg dla wagi do 45 kg, 750 mg powyżej 45 kg)
	Etambutol		1× 15-25 mg/kg
	Delamanid		2× 100 mg przez 24 tygodnie
	Pyrazynamid		1× 20-30 mg/kg; jedynie przy potwierdzonej lekowrażliwości
	Imipenem-cilastatyna/ meropenem		2× 1 g imipenemu lub meropenemu Każda dawka imipenemu-cilastatyny lub meropenemu powinna być podawana z kwasem klawulanowym (ze względu na dostępność jedynie preparatów łączonych z amoksylicyną podaje się preparaty złożone 500 mg/125 mg)
	Amikacyna/ streptomycyna		Amikacyna 15 mg/kg max 1 g/d przez 12 tyg. następnie 3× w tygodniu przez łącznie 6-7 m-cy Jedynie przy potwierdzonej lekowrażliwości. Streptomycyna jedynie gdy nie można zastosować amikacyny i też przy potwierdzonej lekowrażliwości (testy fenotypowe)
	Etionamid/ protionamid		1× 500 mg dla wagi do 45 kg; 1× 750 mg dla wagi 46-70 kg, 1× 1000 mg dla wagi ponad 70 kg Wykazują skuteczność jedynie w schematach bez bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu. Stosowane jedynie gdy inne preparaty są niedostępne
	Kwas p-aminosalicylowy		8-12 g/d w 2-3 dawkach podzielonych; komentarz jak przy etionamidzie
	<p>■ zaleca się stosowanie wszystkich leków z grupy A i przynajmniej jednego z grupy B – tak, aby rozpocząć leczenie minimum czterema skutecznymi lekami oraz tak, aby zapewnić leczenie minimum 3-lekowe gdy zakończy się podawanie bedakiliny. Jeżeli z góry wiadomo, że podawanie linezolidu nie będzie mogło być kontynuowane ponad 6 m-cy, to wyjściowy schemat powinien składać się z minimum 5 leków</p> <p>■ jeśli stosuje się tylko jeden lub dwa leki z grupy A, należy zastosować oba leki z grupy B</p> <p>■ jeśli niemożliwe jest ustalenie schematu złożonego jedynie z leków z grupy A i B, należy uzupełnić schemat o leki z grupy C</p> <p>■ leki z grupy C w powyższej tabelce uszeregowane są według malejącej preferencji do użycia</p> <p>■ jeżeli w trakcie terapii trzeba zakończyć podawanie któregoś z leków (np. z powodu działań niepożądanych), należy zastąpić go innym lekiem z grupy B lub z grupy C (jeśli są już stosowane oba leki z grupy B). Jeśli zachodzi konieczność wymiany dwóch lub więcej leków, uznaje się to za niepowodzenie leczenia</p> <p>■ w celu zwiększenia skuteczności leczenia dobór leków powinien opierać się na ocenie lekowrażliwości szczepu</p> <p>■ leczenie powinno trwać łącznie 18-20 miesięcy; ponadto sugerowane jest leczenie przez 15-17 miesięcy od negatywizacji posiewów (okresy te mogą podlegać modyfikacjom w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie)</p> <p>■ przy stosowaniu amikacyny (lub streptomycyny) faza intensywnego leczenia powinna trwać 6-7 miesięcy</p> <p>■ wysokie dawki izoniazydu mogą okazać się skuteczne u pacjentów z potwierdzoną wrażliwością na ten lek</p> <p>■ stosowanie bedakiliny ponad 6 miesięcy pozostaje nadal procedurą „off-label”, choć badania wskazują na jej bezpieczeństwo przy takim użyciu; nadal jest zbyt mało danych na potwierdzenie jej skuteczności przy podawaniu ponad 6 miesięcy</p> <p>■ stosowanie linezolidu przez co najmniej 6 miesięcy zwiększa skuteczność schematu, choć działania uboczne mogą ograniczyć jego stosowanie. Optymalne jest kontynuowanie linezolidu przez cały okres leczenia</p> <p>■ pyrazynamid można wliczać do schematu jedynie przy potwierdzeniu braku oporności szczepu na ten lek (...)</p> <p>Informacje ogólne dotyczące wszystkich (krótszych i dłuższych) schematów leczenia gruźlicy lekoopornej</p> <p>■ Leczenie antyretrowirusowe powinno być rozpoczęte jak najszybciej – najlepiej w ciągu 2 tygodni od początku terapii przeciwpłatkowej, niezależnie od wartości CD4.</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																											
	<p>■ Przy doborze leków należy uwzględnić interakcje lekowe (...)</p> <p>■ zaleca się monitorowanie skuteczności terapii poprzez wykonywanie bakterioskopii i posiewu płwociny w odstępach 1-miesięcznych</p> <p>■ w niektórych przypadkach, jednocześnie ze stosowaniem terapii przeciwprątkowej, konieczne może okazać się wykonanie częściowej resekcji płuca.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>																											
<p>CTS 2022 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytczne opracowano na podstawie wytycznych WHO z 2020 r.</u></p> <p><u>Leczenie pacjentów z opornością na wiele leków stosowanych w pierwszej linii leczenia (polydrug-resistant TB):</u></p> <table border="1" data-bbox="395 521 1445 786"> <thead> <tr> <th>Oporność na</th> <th>Leki zalecane</th> <th>Schemat</th> <th>Okres leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INH+EMB</td> <td>FQN</td> <td>6 mies. RMP + PZA + FQN codziennie</td> <td>6 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN</td> </tr> <tr> <td>INH+PZA</td> <td>FQN</td> <td>9 mies. RMP + EMB + FQN codziennie</td> <td>9 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN</td> </tr> <tr> <td>INH+EMB+PZA</td> <td>FQN+dożyłne</td> <td>2 mies. RMP +FQN +dożyłne codziennie /7 mies. RMP + FQN codziennie</td> <td>9 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Leczenie pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną wielolekoopornością (MDR-TB):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu MDR-TB zdecydowanie zaleca się stosowanie schematów obejmujących: <ol style="list-style-type: none"> bedakilinę u wszystkich pacjentów; linezolid u wszystkich pacjentów; lewofloksacynę lub moksyfloksacynę u wszystkich pacjentów (dobre dowody). W leczeniu MDR-TB zdecydowanie zaleca się unikanie stosowania leków, na które szczep wywołujący zakażenie ma potwierdzoną oporność (z wyjątkiem INH w dużych dawkach PO w standaryzowanym, krótszym schemacie) (dobre dowody). W leczeniu MDR-TB warunkowo zaleca się następujące pięć leków jako początkowy schemat leczenia w przypadku braku oporności lub przeciwwskazań potwierdzonych badaniami wrażliwości na lek: lewofloksacyna lub moksyfloksacyna oraz bedakilina oraz linezolid oraz klofazymina oraz cykloseryna (słabe dowody). W przypadku pacjentów z mniej rozległą chorobą MDR-TB (rozmaż ujemny, bez zmian jamistych), która jest wyłącznie płucna lub występuje w miejscu, w którym gruźlica jest zwykle paucibacillaryczna, warunkowo zaleca się aby początkowy schemat leczenia obejmował tylko 4 leki, w tym lewofloksacyna lub moksyfloksacyna oraz bedakilina oraz linezolid oraz klofazymina lub cykloseryna (słabe dowody). W leczeniu MDR-TB warunkowo zaleca się, aby 5 do 7 miesięcy po konwersji hodowli można było odstawić dowolny z leków w schemacie, kontynuując pozostałe 4; u pacjentów, których faza początkowa składała się z (lewofloksacyny lub moksyfloksacyny) oraz bedakiliny oraz linezolidu oraz (klofazyminy lub cykloseryny), można odstawić dowolny z leków, tak aby faza kontynuacji składała się z trzech leków (słabe dowody). W leczeniu MDR-TB warunkowo zaleca się całkowity czas trwania leczenia wynoszący od 18 do 20 miesięcy, chociaż można go zmodyfikować w zależności od odpowiedzi na terapię (słabe dowody). W leczeniu gruźlicy wstępnie opornej na leki lub w sytuacjach, gdy jeden lub więcej leków z grupy A i B nie może być stosowany z powodu działań niepożądanych, przeciwwskazań, niedostępności lub oporności, warunkowo zaleca się dodanie 1 lub więcej leków z grupy C, aby zapewnić, że w schemacie znajduje się co najmniej 5 leków. Kolejność preferencji w dodawaniu leków z grupy C jest następująca (od najbardziej do najmniej preferowanych): etambutol, pyrazynamid, delamanid, amikacyna, imipenem-cylastatyna lub meropenem (plus kwas klawulanowy), etionamid lub kwas p-aminosalicylowy (słabe dowody). Warunkowo zaleca się o ile nie zaznaczono inaczej, aby w leczeniu pozapłucnej MDR-TB, wstępnie szeroko opornej na leki i szeroko opornej na leki gruźlicy stosować takie samo podejście terapeutyczne, jak w przypadku gruźlicy płuc (słabe dowody). <p>Tabela: Grupy leków i ich dawkowanie w leczeniu MDR-TB</p> <table border="1" data-bbox="395 1693 1445 2007"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Lek</th> <th>Dawka dorośli/komentarz</th> <th>Dawka dzieci (<15 r.ż./komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td>LFX/ MFX</td> <td>750-1000 mg PO lub IV dziennie 400 mg PO lub IV dziennie</td> <td>15-20 mg/kg/day (max 750 mg) PO/IV 10-15 mg/kg/day (max 400 mg) PO/IV</td> </tr> <tr> <td>BDQ</td> <td>400 mg PO dziennie x 14 dni, następnie 200 mg PO 3x w tygodniu</td> <td>Zalecane jedynie u pacjentów > 6 lat i > 15 kg; przez 6-mies. Dawkowanie zależne od masy ciała: 16-30 kg: 200 mg PO dziennie x 14 dni, 100 mg PO 3x w tygodniu</td> </tr> </tbody> </table>	Oporność na	Leki zalecane	Schemat	Okres leczenia	INH+EMB	FQN	6 mies. RMP + PZA + FQN codziennie	6 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN	INH+PZA	FQN	9 mies. RMP + EMB + FQN codziennie	9 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN	INH+EMB+PZA	FQN+dożyłne	2 mies. RMP +FQN +dożyłne codziennie /7 mies. RMP + FQN codziennie	9 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN	Grupa	Lek	Dawka dorośli/komentarz	Dawka dzieci (<15 r.ż./komentarz	A	LFX/ MFX	750-1000 mg PO lub IV dziennie 400 mg PO lub IV dziennie	15-20 mg/kg/day (max 750 mg) PO/IV 10-15 mg/kg/day (max 400 mg) PO/IV	BDQ	400 mg PO dziennie x 14 dni, następnie 200 mg PO 3x w tygodniu	Zalecane jedynie u pacjentów > 6 lat i > 15 kg; przez 6-mies. Dawkowanie zależne od masy ciała: 16-30 kg: 200 mg PO dziennie x 14 dni, 100 mg PO 3x w tygodniu
Oporność na	Leki zalecane	Schemat	Okres leczenia																									
INH+EMB	FQN	6 mies. RMP + PZA + FQN codziennie	6 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN																									
INH+PZA	FQN	9 mies. RMP + EMB + FQN codziennie	9 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN																									
INH+EMB+PZA	FQN+dożyłne	2 mies. RMP +FQN +dożyłne codziennie /7 mies. RMP + FQN codziennie	9 mies. od rozpoczęcia stosowania FQN																									
Grupa	Lek	Dawka dorośli/komentarz	Dawka dzieci (<15 r.ż./komentarz																									
A	LFX/ MFX	750-1000 mg PO lub IV dziennie 400 mg PO lub IV dziennie	15-20 mg/kg/day (max 750 mg) PO/IV 10-15 mg/kg/day (max 400 mg) PO/IV																									
	BDQ	400 mg PO dziennie x 14 dni, następnie 200 mg PO 3x w tygodniu	Zalecane jedynie u pacjentów > 6 lat i > 15 kg; przez 6-mies. Dawkowanie zależne od masy ciała: 16-30 kg: 200 mg PO dziennie x 14 dni, 100 mg PO 3x w tygodniu																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
				>30 kg: 400 mg PO dziennie x 14 dni, 100 mg PO 3x w tygodniu; 6 mg/kg PO x 14 dni, następnie 3-4 mg/kg/ dzień PO 3x w tygodniu (max 400 mg)
		LZD	600 mg PO/IV dziennie	<16kg: 15mg/kg/dzień PO/IV ≥16kg: 10-12mg/kg/dzień PO/IV (max 600 mg)
	B	CFZ	100 mg PO dziennie	2-5 mg/kg/dzień PO (max 100 mg) Często podawane co drugi dzień lub 3x w tygodniu ze względu na formulację (zobacz zalecenia dotyczące dawkowania zależnego od masy ciała)
		CS/TRD	250-750 mg PO dziennie do osiągnięcia poziomu 20-35 mg/L w surowicy	15-20 mg/kg/dzień PO BID (max 1 gram)
	C	EMB	15 mg/kg PO dziennie	15-25 mg/kg/dzień PO (max 800 mg)
		PZA	25-40 mg/kg PO dziennie	30-40 mg/kg/dzień PO (max 2000 mg)
		DLM	100 mg PO 2x dziennie	Zalecane jedynie u pacjentów >2 lat; stosować ostrożnie w przypadku dzielenia dawki lub kruszenia; stosować do 6 miesięcy Dawkowanie zależne od masy ciała: 7-23 kg: 25 mg PO BID 23-34 kg: 50 mg PO BID >34 kg: 100 mg PO BID; 3-4 mg/kg/dzień PO (max 200 mg)
		AM S	15mg/kg IV dziennie lub 25mg/kg IV 3x w tygodniu	15-20 mg/kg/dzień IV or IM (max 1 g) 20-40 mg/kg/dzień IV or IM (max 1 g)
		IPM-CLN MPM	1,000 mg IV BID - QID 1,000 mg IV 3x dziennie	IPM-CLN niezalecane u osób <15 rż MPM: 20-40 mg/kg IV q8h (max 6 g)
		ETO	15–20 mg/kg PO dziennie podzielone BID (zwykle 250–500 mg PO 1-2x dziennie)	15-20 mg/kg/dzień PO (max 1 g)
		PAS	4 g PO 2-3x dziennie (łącznie 8-12 g dziennie)	200 mg/kg/dzień PO 1x dziennie lub BID (zobacz zalecenia dotyczące dawkowania zależnego od masy ciała)
	<p>Skróty: TB – gruźlica (ang. tuberculosis); MDR-TB – gruźlica wielolekooporna (ang. multidrug-resistant tuberculosis); PO – doustnie (ang. per oral); IV – dożylnie (ang. intravenous); IM – domięśniowo (ang. intramuscular); BID – dwa razy dziennie (ang. twice a day); QID – cztery razy dziennie (ang. four times a day); q8h – co 8 godzin (ang. every 8 hours)</p>			
	<ul style="list-style-type: none"> Podczas projektowania schematu leczenia MDR-TB należy wziąć pod uwagę potencjalne oporności krzyżowe, interakcje leków i toksyczności. W leczeniu MDR-TB warunkowo zaleca się całkowicie doustny, standaryzowany, krótszy schemat zalecany przez WHO jako alternatywę dla preferowanego dłuższego schematu, dla pacjentów, którzy spełniają wszystkie wymagania kwalifikowalności i dla których można zapewnić rutynowe monitorowanie leczenia (słabe dowody). W przypadku leczenia MDR-TB u osób zakażonych wirusem HIV, lekarze gruźlicy powinni skonsultować się z lekarzami HIV dla pacjentów oraz z farmaceutami posiadającymi doświadczenie w zakresie HIV i gruźlicy, aby zidentyfikować i ustalić, jak sobie radzić z potencjalnymi interakcjami lekowymi, które mogą osłabić skuteczność lub zwiększyć toksyczność leczenia HIV i/lub MDR-TB. Biorąc pod uwagę silne dowody potwierdzające skuteczność bedakiliny, moksyflokscyny lub lewoflokscyny i linezolidu, zespoły leczące powinny dążyć do opracowania strategii zapewniających bezpieczne i skuteczne stosowanie leków przeciwgruźliczych grupy A nawet w przypadku interakcji lekowych z lekami antyretrowirusowymi. 			
	<p>Siła rekomendacji: silna (zdecydowanie zaleca się)/ warunkowa (warunkowo zaleca się) Jakość dowodów naukowych: dobra, niska</p>			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Mykobakterioza płuc	
<p>Kumar 2024 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wybrane zalecenia:</u></p> <p>Ze względu na znaczne problemy z tolerancją i toksycznością leczenia, przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić gatunek NTM oraz uwzględnić ciężkość choroby, ryzyko progresji, choroby współistniejące i wybór pacjenta.</p> <p>Dostępne zalecenia dotyczą leczenia najczęściej występujących gatunków NTM powodujących choroby płuc: MAC, M kansasii, M malmoense, M xenopi i M abscessus. W opisanych schematach klofazymina została wskazana jedynie w schemacie dot. leczenia zakażenia M abscessus.</p> <p>Leczenie jest zazwyczaj kontynuowane przez co najmniej 12 miesięcy po uzyskaniu konwersji hodowli (uzyskaniu negatywnego posiewu).</p> <p><u>Wybór antybiotyków jest uzależniony od lekowrażliwości i tolerancji pacjenta. Nie ustalono zoptymalizowanego schematu leczenia.</u></p> <p>Złożone schematy leczenia stanowią wyzwanie dla wielu pacjentów ze względu na nakładające się toksyczności i potencjalne interakcje lekowe z innymi stosowanymi lekami.</p> <p>Odpowiedź na leczenie powinna być regularnie oceniana za pomocą posiewu płwociny co 12 tygodni do czasu konwersji posiewu (negatywnego posiewu) oraz ocenę objawów i parametrów radiologicznych.</p> <p>U pacjentów, u których posiew jest dodatni pomimo 6 miesięcy leczenia NTM, mają większe prawdopodobieństwo uzyskania słabych wyników i mogą wymagać przedłużonego leczenia. Interwencja chirurgiczna może być uzasadniona w określonych kontekstach klinicznych, takich jak masywne krwiopłucie.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p>PTN AIDS 2023 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia mykobakterioz u osób zakażonych HIV</p> <p><u>Zakażenie Mycobacterium avium complex</u></p> <p>Leczenie zakażenia MAC polega na stosowaniu co najmniej dwulekowej terapii; zmniejsza to ryzyko rozwoju lekooporności. Podstawowy zestaw składa się z makrolidu (klarytro- bądź azytromycyny) w połączeniu z ETB. Stan kliniczny chorego może skłaniać do dołączenia kolejnych leków – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolidu. Zwiększenie liczby stosowanych leków przeciwpłatkowych konieczne jest zwłaszcza w sytuacjach, w których niemożliwe jest włączenie cART. Ze względu na narastającą oporność na klarytromycynę należy dążyć do wykonania testów lekooporności.</p> <p>Zalecane dawki leków to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klarytromycyna 2x dziennie po 500 mg. Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością. 2. Azytromycyna 1x dziennie 500 mg. Stosowanie azytromycyny powinno być preferowane w wypadku wystąpienia (bądź wysokiego ryzyka) interakcji klarytromycyny z innymi stosowanymi lekami. 3. ETB 15 mg/kg m.c./dobę 4. RFB 300 mg/dobę. UWAGA! Konieczna modyfikacja dawki, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV. 5. Lewofloksacyna 2x 250 mg lub moksifloksacyna 400 mg/dobę 6. Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1x dziennie. <p>(...)</p> <p>Poprawa w postaci ustąpienia gorączki oczekiwana jest po kilku tygodniach terapii. Jeśli gorączka utrzymuje się dłużej niż 4-6 tygodni, należy powtórzyć posiewy krwi. W przypadku wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego (brak odpowiedzi na terapię lub ponowne pogorszenie po okresie poprawy) jako przyczynę należy brać pod uwagę lekooporność. Oznaczenia lekooporności in vitro często nie odpowiadają stanowi in vivo. Stwierdzając nieskuteczność terapii, należy zastosować nowy zestaw zawierający co najmniej dwa dotychczas niestosowane leki, najlepiej z uwzględnieniem leku podawanego parenteralnie (amikacyna, streptomycyna, moksi- lub lewofloksacyna).</p> <p>Czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy. (...)</p> <p><u>Zakażenie Mycobacterium kansasii</u></p> <p>Leczenie zakażenia M.kansasii polega na terapii trójlekowej. Osia tej terapii są rifamycyny (RMP lub RFB) – przy ich stosowaniu ryzyko niepowodzenia leczenia wynosi ok. 1%, a późnych nawrotów <1%. Terapia trójlekowa powinna ponadto obejmować izoniazyd (z witaminą B6) i etambutol lub makrolid (klarytromycyna lub azytromycyna). W przypadku M.kansasii oporność na INH i SM stwierdzana często w badaniach in vitro, nie znajduje potwierdzenia w obserwacji klinicznej – surowicze stężenia tych leków są wyższe niż stosowane w testach lekowrażliwości. Zasady równoczesnego prowadzenia ART i terapii zawierającej rifamycyny są takie jak w przypadku gruźlicy.</p> <p>Zalecane schematy terapeutyczne (leczenie powinno trwać 12 miesięcy od pierwszego ujemnego posiewu, zwykle trwa 18-24 miesiące):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RMP 1x 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1x 300 mg) + INH 1x 5 mg/kg (max 300 mg) + etambutol 1x 15-20 mg/kg ■ RMP 1x 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1x 300 mg) + etambutol 1x 15-20 mg/kg + klarytromycyna 2x 500 mg

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje							
	<p>■ w przypadku oporności na RIF stosuje się schematy min. 3-lekowe zawierający zwykle makrolid (klarytro lub azytromycynę) + moksyflokscynę + etambutol + sulfametoksazol lub streptomycynę (wybór leków zależy od wyniku testu lekooporności).</p>							
	<p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>							
<p>Konsensus 2022 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Leczenie chorób płuc spowodowanych przez mniej powszechne gatunki prątków niegruźliczych (NTM): <i>Mycobacterium chelonae</i>, <i>Mycobacterium fortuitum</i>, <i>Mycobacterium genavense</i>, <i>Mycobacterium goodnae</i>, <i>Mycobacterium malmoense</i>, <i>Mycobacterium simiae</i>, and <i>Mycobacterium szulgai</i>.</p>							
	<p>Przy wyborze schematu leczenia należy kierować się wynikami badań wrażliwości na leki przeciwpłatkowe, chociaż w przypadku niektórych gatunków powodujących NTM-PD, tj. <i>M genavense</i> i <i>M simiae</i> – korelacja między działaniem przeciwpłatkowym w badaniu lekowrażliwości a uzyskanymi rezultatami leczenia może być słaba.</p>							
	<p>Zalecana dawka klofazyminy to 100-200 mg raz dziennie (należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby).</p>							
	<p>Tabela 1. Schematy leczenia dla gatunków szybkorosnących (<i>M chelonae</i> i <i>M fortuitum</i>) i wolnorosnących (pozostałe)</p>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 707 536 770">Liczba leków</th> <th data-bbox="541 707 922 770">Leki*</th> <th data-bbox="927 707 1098 770">Czas terapii</th> <th data-bbox="1102 707 1445 770">Komentarz</th> </tr> </thead> </table>				Liczba leków	Leki*	Czas terapii	Komentarz
	Liczba leków	Leki*	Czas terapii	Komentarz				
<p style="text-align: center;"><i>M chelonae</i></p>								
Faza początkowa ≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub klarytromycyna (2x dziennie);	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność					
Faza kontynuacji ≥2	tobramycyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem z cylastatyną (2-3 razy dziennie); moksyflokscyna (1x dziennie) lub lewoflokscyna (1x dziennie), lub cyproflokscyna (2x dziennie); linezolid (1x dziennie); klofazamina (1x dziennie)							
<p style="text-align: center;"><i>M fortuitum</i></p>								
Faza początkowa ≥3	moksyflokscyna (1x dziennie) lub lewoflokscyna (1x dziennie), lub cyproflokscyna (2x dziennie);	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność, fluorochinolony są prawdopodobnie najskuteczniejszą opcją.					
Faza kontynuacji ≥2	amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem-cylastatyna (2-3 dziennie); cefoksytyna (2-3 dziennie); linezolid (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); (klofazymina [1x dziennie])* ; (doksycyklina [2x dziennie])*							
<p style="text-align: center;"><i>M genavense</i></p>								
≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie); etambutol (1x dziennie); (moksyflokscyna [1x dziennie])*; (klofazymina [1x dziennie])* ; (amikacyna dożylnie [1x dziennie])*	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyflokscynę lub amikacynę					
<p style="text-align: center;"><i>M malmoense</i></p>								
≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie); etambutol (1x dziennie); amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu);	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyflokscynę lub klofazyminę; w przypadku zakażenia ze zmianami jamistymi lub ciężkiej postaci choroby					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
		(moksyflokscyna [1x dziennie])*; (klofazymina [1x dziennie])*		należy dodać amikacynę; zachować ostrożność u pacjentów stosujących aminoglikozydy z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność
M szulgai				
	≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie])*; ryfampicyna (1x dziennie); etambutol (1x dziennie); (moksyflokscyna [1x dziennie])*; (klofazymina [1x dziennie])* ; (amikacyna dożylnie [1x dziennie lub 3x na tydzień])*	12 miesięcy lub 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny jeśli nie można zastosować leczenia makrolidem, rifamycyną lub etambutolem	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować fluorochinolony (moksyflokscyna lub lewoflokscyna), klofazyminę lub aminoglikozydy (streptomycyna lub amikacyna); zachować ostrożność u pacjentów stosujących aminoglikozydy z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność
M simiae				
	≥3	Azytromycyna lub (klarytromycyna); Moksyflokscyna (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); klofazymina (1x dziennie) ; (amikacyna dożylnie [1x dziennie lub 3x w tygodniu])*	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku zakażenia ze zmianami jamistymi lub ciężkiej postaci choroby należy dodać amikacynę; możliwe połączenia obejmują azytromycynę, moksyflokscynę i kotrimoksazol; azytromycynę, klofazyminę i amikacynę; lub azytromycynę i moksyflokscynę w połączeniu z jednym lub dwoma dodatkowymi lekami (w oparciu o wyniki badań wrażliwości), przy czym najbardziej odpowiednimi opcjami są klofazymina i amikacyna
M gordonae				
Nie dotyczy				
* w nawiasach wskazano opcje niepreferowane				
Siła zaleceń i jakość dowodów				
	Gatunek	Jakość dowodów	Siła zaleceń	Rodzaj dowodów
	M cheloniae	bardzo niska	warunkowa	Opisy przypadków i serie przypadków; brak badań randomizowanych
	M fortuitum	bardzo niska		
	M genavense	bardzo niska		
	M gordonae	bardzo niska		
	M malmoense	niska		Randomizowane badania (n=2), z których jedno obejmowało schemat oparty na makrolidach, retrospektywne kohorty (n=3)
	M simiae	bardzo niska		Opisy przypadków i serie przypadków; brak badań randomizowanych
	M szulgai	bardzo niska		

Skróty: AM, Am – amikacyna; ATS/CDC/ERS/IDSA – American Thoracic Society, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, and Infectious Diseases Society of America; B, BDQ – bedakilina; BDLC – schemat: bedakilina, delamanid, linezolid i klofazymina; BDLLfx – schemat: bedakilina, delamanid, linezolid i lewoflokscyna; BDLLfxC – schemat: bedakilina, delamanid, linezolid, lewoflokscyna i klofazymina; BID – dwa razy dziennie (ang. twice a day); BPaLM – schemat: bedakilina, pretomanid, linezolid, moksyflokscyna; cART – skojarzona terapia antyretrowirusowa (ang. combination antiretroviral treatment); CFZ, Cfx – klofazymina; CS – cykloseryna; CTS – Canadian Tuberculosis Standards; DLM, Dlm – delamanid; DST – testowanie wrażliwości na leki; E, EMB – etambutol (ethambutol); ETO – etionamid; FQN, Fq – fluorochinolony (lewoflokscyna lub moksiflokscyna); Hr-TB (isoniazid resistant TB) – gruźlica oporna na izoniazyd, ale wrażliwa na rifampicynę; IM – domięśniowo (ang. intramuscular); INH – izoniazyd; IPM-CLN, lpm-Cln – imipenem-cilastatyna; IV – dożylnie (ang. intravenous); L, LZD, Lzd – linezolid; LFX, Lfx – lewoflokscyna; MDR/RR-TB – gruźlica wielolekooporna/oporna na rifampicynę (ang. multi-drug resistant/rifampin-resistant tuberculosis); MDR-TB – gruźlica wielolekooporna - gruźlica oporna na

rifampicynę i izoniazyd (ang. multidrug-resistant tuberculosis); MFX, Mfx – moksifloksacyna; MPM, Mpm – meropenem; NRTI – nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; Pa – pretomanid; PAS – kwas p(para)-aminosalicylowy; PO – doustnie (ang. per oral); Pre-XDR-TB (pre-extensively drug resistant TB) – gruźlica oporna na rifampicynę, izoniazyd i fluorochinolony; PTN AIDS – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; Pto – protonamid; PZA, Z – Pyrazynamid (pyrazinamide)q8h – co 8 godzin (ang. every 8 hours); QID – cztery razy dziennie (ang. four times a day); RMP – rifampicyna (rifampin); RR-TB (rifampicin resistant TB) – gruźlica oporna na rifampicynę; (wrażliwe lub oporne na izoniazyd (tj. MDR-TB) lub oporne na inne leki przeciwgruźlicze pierwszego lub drugiego rzutu); S – streptomycyna; TB – gruźlica (ang. tuberculosis); TRD, Trd – teryzydon; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization); XDR-TB (extensively drug resistant TB) – gruźlica oporna na rifampicynę, izoniazyd i fluorochinolony oraz co najmniej na jeden dodatkowy lek z grupy A (bedakilina lub linezolid)

3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023 poz. 112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są poniższe substancje czynne, stosowane w leczeniu gruźlicy, w tym gruźlicy lekoopornej oraz mykobakterioz:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - ryfampicyna, ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazylem, pyrazynamid, ofloksacyna – we wskazaniu: „gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”
 - chlorowodorek etambutolu – we wskazaniu: „gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy”;
 - klarytromycyna – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym leki:
 - Fromilid zgodnie z ChPL we wskazaniu: „uogólnione zakażenia mykobakteriami *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare* (kompleks *Mycobacterium avium*)”;
 - Klabax, Klacid Klarmin zgodnie z ChPL we wskazaniu: „roziane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*; zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*”;
- w ramach programu lekowego B.136.FM: *Leczenie chorych na gruźlicę lekooporną (MDR/XDR) (ICD-10: A15)*:
 - bedakilina w skojarzeniu z lekami przeciwprątkowymi (gruźlica płuc wielolekooporna - MDR-TB);
 - pretomanid w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem (MDR-TB lub gruźlica płuc o rozszerzonej oporności - XDR-TB).

Ponadto, zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem oprócz produktu Lamprene w ramach importu docelowego w latach 2021-2024 we wskazaniu mykobakterioza płuc sprowadzono następujące preparaty: Cyclocline (cykloseryna), Mycobutin (ryfampicyna), Trecator (etionamid), Aricayce liposomal (amikacyna). Natomiast we wskazaniu gruźlica wielolekooporna z zagranicy sprowadzane są produkty: Trecator (etionamid), Ethide (etionamid), Cyclocline (cykloseryna), Deltyba (delamanid), Mycobutin (ryfabutyna).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leczenie gruźlicy lekoopornej opiera się na wielolekowych schematach antybiotykoterapii. Do podstawowych schematów leczenia należą schematy m.in. BPaLM oraz BDLLfxC z modyfikacjami: BDLLfx, BDLLfxZ. Jednocześnie w wytycznych podkreśla się potrzebę oznaczania lekooporności w celu dobrania najskuteczniejszego leczenia, z uwzględnieniem stanu pacjenta.

Oficjalne wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyflokscyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyl, amikacyna).

Należy zauważyć, że powyższe produkty lecznicze podawane są w schematach, które zależą m.in. od rodzaju prątków, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia. Biorąc powyższe pod uwagę, dobór schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej oraz mykobakterioz zależy m.in. od rodzaju prątków, lokalizacji zmian, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Lamprene nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających klofazyminę w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozy płuc. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.03.2025 roku w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.06.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4211.21.2021.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z wielolekooporną gruźlicą płuc lub mykobakteriozą płuc.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Klofazymina	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowania klofazyminy w analizowanej populacji pacjentów.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez randomizowane, kontrolowane badania kliniczne W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań z niższych poziomów dowodów naukowych.	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, analizy post-hoc, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, abstrakty konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

Przeprowadzone strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Wielolekooporna gruźlica płuc

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono przegląd systematyczny RCT i badań kohortowych Wang 2023, którego celem była ocena wpływu klofazyminy na wyniki leczenia gruźlicy lekoopornej.

Ponadto, uwzględniono 3 RCT raportujące wyniki stosowania klofazyminy w różnych schematach lekowych w leczeniu MDR-PD/RR-PD opisane w ramach następujących publikacji: Guglielmetii 2025, Yao 2023 oraz Song 2024.

Mykobakterioza płuc

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono jedno RCT Zweijpfening 2024 dotyczące oceny klofazyminy jako technologii alternatywnej dla ryfampicyny w leczeniu choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium* (MAC-PD⁵).

Ponadto uwzględniono dwa jednoramienne, prospektywne badania kohortowe Pfaeffle 2021 oraz Watanabe 2024, w których uwzględniono populacje pacjentów z chorobą płuc wywołaną przez *Mycobacterium avium* oraz przez *Mycobacterium abscessus*.

⁵Ze względu na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej, opis badania oraz wyników opracowano na podstawie doniesień konferencyjnych

4.2.1. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki włączonych badań pierwotnych. Opis metodologii oraz wyniki przeglądu systematycznego Wang 2023 znajdują się w rozdziale 4.3.1.1. Wielolekooporna gruźlica płuc

4.2.1.1. Badania wtórne - przeglądy systematyczne

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Song 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Beijing Municipal Science & Technology Commission (Z191100006619077).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Celem badania było porównanie typu non-inferiority skuteczności i bezpieczeństwa 9-miesięcznego schematu leczenia opartego na zalecanym przez WHO standardzie leczenia.</p> <p>Typ publikacji: Otwarte, randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe (16 szpitali) badanie typu non-inferiority przeprowadzone w Chinach.</p> <p>Okres badania: Od 01.01.2020 r. do 31.12.2023 r. Wizyty odbywały się w 2. i 4. tyg. leczenia, a następnie co 4. tyg. do końca trwania leczenia</p> <p>Interwencja: <u>Grupa pacjentów leczona krótszym schematem:</u> bedakilina, linezolid, lewofloksacyna, klofazymina i cykloeryna podawana przez 9 miesięcy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedakilina 400 mg raz dziennie przez 2 tyg., a następnie 200 mg trzy razy w tygodniu w trzecim tygodniu; • Linezolid 300-600 mg raz na dobę; • Lewofloksacyna 400-600 mg raz na dobę; • Klofazymina 100 mg raz na dobę; • Cykloeryna 500-1000 mg dwa lub trzy razy dziennie <p><u>Grupa pacjentów leczona standardowym schematem:</u> - standardowy schemat leczenia przez 18 miesięcy, obejmujący: terapię bedakiliną, linezolidem lewofloksacyną, klofazyminą i cykloeryną przez 6 miesięcy oraz terapię lewofloksacyną i dowolnymi trzema potencjalnymi lekami (klofazymina, cykloeryna, pirazyamid, etambutol i protionamid) przez 12 miesięcy.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona MDR-/RR-TB; • wiek pacjentów 18-65 lat; • pacjenci, którzy wcześniej nie stosowali terapii przeciwgruźliczej drugiej linii lub stosowali terapię przeciwgruźliczną drugiej linii przez okres krótszy niż 3 miesiące. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowa odporność na FQ (fluorochinolony); • ciąża lub karmienie piersią; • alergia na jakiegokolwiek środki lub ich pochodne zawarte w schematach leczenia; • odstęp QT dłuższy niż 450 ms; • historia czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT; • współistniejąca poważna choroba. <p>Liczba pacjentów: Grupa leczona krótszym schematem: 115 Grupa leczona standardowym schematem: 116</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności: - Wskaźnik powodzenia leczenia po jego zakończeniu: wyleczenie/ leczenie zakończone/ niepowodzenie leczenia*</p> <p>Drugorzędowy: Przerwanie leczenia z powodu niepożądanego reakcji na lek oraz wszelkie zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem.</p>
<p>Yao 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Medical Research Projects of the Health and Family Planning Commission of Wuhan Municipality (Project number: WZ17B09)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena wpływu dodania do schematu leczenia gruźlicy (MDR-TB) bedakiliny i klofazyminy na wyniki leczenia pacjentów</p> <p>Typ publikacji: Prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną</p> <p>Czas leczenia: 18 miesięcy</p> <p>Interwencja: Pacjenci w grupie eksperymentalnej otrzymywali bedakilinę, lewofloksacynę,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci; • brak ciąży; • brak poważnych lub niekontrolowanych chorób serca, wątroby, nerek ani zaburzeń psychicznych; • potwierdzona gruźlica wielolekooporna za pomocą fenotypowych lub genotypowych testów wrażliwości na leki; 	<p>Wyniki leczenia sklasyfikowano zgodnie z wytycznymi WHO, jako korzystne (tj. wyleczenie) lub niekorzystne (tj. niepowodzenie leczenia, zgon lub utrata z obserwacji).</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyleczenie: pacjent ukończył schemat leczenia bez dowodów na niepowodzenia i miał 3 kolejne ujemne posiewy płwociny w odstępie co najmniej 30 dni po fazie intensywnej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>linezolid, cykloserynę i <u>klofazyminę</u> przez 6 miesięcy. Przez następne 12 miesięcy otrzymywali ten schemat leczenia bez bedakwiliny.</p> <p>Komparator: Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali bedakwilinę, lewofloksacynę, linezolid, cykloserynę i protionamid przez 6 miesięcy (etambutol był stosowany zamiast protionamidu w przypadku wrażliwości lub nietolerancji na lek). Przez następne 12 miesięcy otrzymywali ten schemat leczenia bez bedakwiliny.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruźlica oporna na leki (tj. gruźlica XDR (oporna na fluorochinolony oraz leki drugiej linii do wstrzykiwań oprócz MDR-TB)); • preXDR-TB (oporna na dowolny fluorochinolon lub lek drugiego rzutu do wstrzykiwań oprócz MDR-TB); • zakażenie prątkami niegruźlicznymi; • ciężkie choroby współistniejące; • HIV lub AIDS. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 34 w grupie eksperymentalnej - 34 w grupie kontrolnej 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie zakończone: pacjent ukończył schemat bez dowodów na niepowodzenie leczenia oraz brak dowodów na 3 ujemne posiewy płwociny w odstępie co najmniej 30 dni po fazie intensywnej; • niepowodzenie leczenia: pacjent przerwał leczenia lub zmienił schemat leczenia (więcej niż dwa leki); • zgon: pacjent zmarł z jakiegokolwiek powodu w trakcie leczenia; • utrata z obserwacji: pacjent przerwał leczenie na dwa miesiące lub dłużej z jakiegokolwiek przyczyny.
<p>endTB (Guglielmetii 2025) <u>Źródło finansowania:</u> Research Foundation, e National Institute of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the U.S. National Institute of Health, Wellcome Trust; and by Médecins Sans Frontières, Interactive Research and Development <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel publikacji: Porównanie standardowej terapii w leczeniu wrażliwej na fluorochinolony, odpornej na ryfampicynę gruźlicy z pięcioma 9-miesięcznymi dostępnymi schematami</p> <p>Typ publikacji: Międzynarodowe (7 krajów, 12 ośrodków), otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie 3 fazy, typu non-inferiority</p> <p>Typ analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego schematu leczenia (populacja bezpieczeństwa). • Populacja per-protocol obejmowała uczestników z populacji mITT, którzy otrzymywali przez mniej niż 7 dni lek, który nie został przypisany zgodnie z protokołem, ukończyli leczenie zgodnie z protokołem lub leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub zgonem. <p>Okres badania: 02.2017 – 10.2021</p> <p>Okres obserwacji: Okres obserwacji kończył się, gdy ostatni pacjent przekroczył 73. tydz. po randomizacji (maksymalny czas trwania obserwacji wynosił 104 tyg.)</p> <p>Interwencja: <u>Schematy eksperymentalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • podawane przez 39 tyg. (9 miesięcy); • zawierały od 4 do 5 następujących leków: bedakwilina (B), delamanid (D), klofazymina (C), linezolid (L), lewofloksacyna (Lfx), moksyfloksacyna (M) i pirazynamid (Z); • schematy obejmowały: BLMZ, BCLLfxZ, BDLLfxZ, DCLLfxZ, DCMZ. <p>Komparator: <u>Schematy standardowej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy trwające od 18 do 24 miesięcy; 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby w wieku 15 lat lub starsze; • gruźlica płucna wrażliwa na fluorochinolony, oporna na ryfampicynę, potwierdzona przez szybkie testy zatwierdzone przez WHO; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża; • podwyższone enzymy wątrobowe, • niepodające się korekcie zaburzenie elektrolitowe; • odstęp QT wynoszący co najmniej 450 ms; • oporność lub wcześniejsza ekspozycja przez 30 dni lub dłużej na bedakwilinę, delamanid, klofazyminę lub linezolid i co najmniej 15 dni leczenia jakimkolwiek lekiem przeciwegruźliczym drugiego rzutu <p>Liczba pacjentów: 754 pacjentów poddano randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLMZ: 127 pacjentów (populacja zgodna z protokołem: 98); • BCLLfxZ: 124 (populacja zgodna z protokołem: 95); • BDLLfxZ: 128 (populacja zgodna z protokołem: 103); 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności: Korzystny wynik obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzystny wynik w 73. tyg., tj. brak niekorzystnego wyniku i/albo dwa kolejne ujemne posiewy (w tym jeden między 65. a 73. tyg.) lub korzystny wynik bakteriologiczny, radiologiczny i kliniczny. <p>Niekorzystny wynik obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • zastąpienie lub dodanie jednego leku w schematach eksperymentalnych lub dwóch leków w schemacie standardowego schematu leczenia lub rozpoczęcie nowego leczenia gruźlicy odpornej na ryfampicynę <p>Drugorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • korzystne wyniki w 39. i 104 tyg. <p>Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane 3. stopnia lub wyższego, • poważne zdarzenia niepożądane; • zgon; • przerwanie stosowania co najmniej jednego leku z powodu zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (hepatotoksyczność);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi WHO, schematy obejmowały: bedakilinę, delamanid, linezolid, klofazymina. 	<ul style="list-style-type: none"> DCLLfxZ: 125 (populacja zgodna z protokołem: 96); DCMZ: 120 (populacja zgodna z protokołem: 96); Standardowa terapia: 130 (populacja zgodna z protokołem: 74). 	

BDQ – bedakilina, FQ – fluorochinolon, MDR-TB – gruźlica wielolekooporna, RR-TB – gruźlica oporna na rifampicynę. WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), XDR-TB – gruźlica szerokokooporna.

*Definicje wyników leczenia przyjęto zgodnie z wytycznymi WHO. „Wyleczeni” i „leczenie zakończone” było definiowane jako powodzenie leczenia. Niekorzystne wyniki obejmowały: niepowodzenie leczenia (w tym zdarzenia niepożądane), zgon i utratę obserwacji.

„Wyleczenie” zostało wskazane u pacjentów, u których stwierdzono co najmniej dwa ujemne posiewy wykonane w co najmniej 28 dniowym odstępie i brak dodatnich posiewów podczas ostatnich 12 miesięcy.

„Zakończenie leczenia” zostało zdefiniowane u pacjentów z konwersją hodowli posiewu do zakończenia leczenia, ale którzy nie spełnili wszystkich kryteriów „wyleczenia”.

^Niekorzystne wyniki obejmowały: rozpoczęcie leczenia bedakiliną, kanamycyną, linezolidem lub co najmniej dwoma lub więcej innymi lekami, które nie były częścią przypisanego schematu; przedłużenie leczenia poza dozwolony okres; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; dodatni wynik jednego z dwóch ostatnich posiewów; brak wizyty w 76. tyg.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych dot. leczenia mykobakteriozy płuc

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT			
Zweijpfenning 2023* <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	Typ publikacji: RCT, jednoosrodkowe, otwarte, typu non-inferiority Czas leczenia: 6 miesięcy Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> Schemat: Klofazymina, etambutol, makrolid Komparator: <ul style="list-style-type: none"> Schemat: ryfampicyna etambutol, makrolid 	Kryteria włączenia: - MAC-PD, zgodnie z wytycznymi ATS/IDSA; Liczba pacjentów: Grupa klofazyminy: 21 Grupa ryfampicyny: 19	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z konwersją hodowli w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia
Badania jednoramienne			
Pfaeffle 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Tuberculosis Foundation of Virginia <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Typ publikacji: Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe Okres badania: 02.02.2015 – 26.04.2019 r. Czas leczenia: Średni czas trwania całkowitej antybiotykoterapii wynosił 366 dni, z czego CFZ podawano średnio 264 dni. Interwencja: Początkowo klofazyminę podawano 39 pacjentom w standardowej dawce 100 mg, podawanej raz na dobę. 6 pacjentów wymagało zwiększenia dawki. U wszystkich pacjentów klofazymina stanowiła element schematu wielolekowego (mediana ilości leków w schemacie: 3 (zakres 2-7)).	Kryteria włączenia: Pacjenci leczeni z powodu zakażenia NTM schematem antybiotykowym zawierającym CFZ. Liczba pacjentów: Grupa pacjentów CFZ: 39 pacjentów (21 pacjentów z M. abscessus (54%), 18 pacjentów z Mycobacterium avium complex (MAC) (46%), u 7 pacjentów występował więcej niż jeden gatunek NTM). 3 pacjentów wyłączono z analizy wyników.	Pierwszorzędowy: Powodzenie leczenia, definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> Stabilizacja kliniczna: „poprawa” lub „utrzymujące się”, ale nie „pogarszające się” objawy podczas terapii CFZ, do końca obserwacji; Wyleczenie mikrobiologiczne: konwersja hodowli zdefiniowana jako ostateczna ujemna hodowla prątków, wraz z poprzedzającą ujemną hodowlą w odstępie co najmniej 4 tyg. Poprawa radiologiczna: obiektywna poprawa radiologiczna, wskazująca na „ustąpienie”, „poprawę” lub „częściową poprawę” w porównaniu z obrazowaniem wyjściowym przed rozpoczęciem leczenia.
Watanabe 2024	Typ publikacji:	Kryteria włączenia:	Pierwszorzędowy:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania: Nagai Memorial Research Scholarship from the Pharmaceutical Society of Japan (No. N202704) to F.W. and by the Japan Agency for Medical Research and Development (No. 24fk0108673h0802)</p> <p>Konflikt interesów: Niektórzy autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Prospektywne, jednoramienne, obserwacyjne</p> <p>Okres badania: 06.2020 – 03.2023 r.</p> <p>Czas leczenia: Spośród 71 pacjentów, 7 przerwało leczenie w ciągu pierwszych 2 miesięcy, ostatecznie 64 pacjentów kontynuowało przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 pacjentów (54,7%) – CFZ 50 mg dziennie • 29 pacjentów (45,3%) – CFZ 100 mg dziennie 	<p>Pacjenci z MAC-PD lub MABS-PD; zdefiniowanym zgodnie z wytycznymi ATS/IDSA.</p> <p>Liczba pacjentów: 64 pacjentów (MAC-PD: 34; MABS-PD (<i>M. abscessus</i>, <i>M. massiliense</i>: 30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Związek pomiędzy stężeniem CFZ a zdarzeniami niepożądanymi, w tym pigmentacją skóry (subiektywnie oceniana przez lekarzy po 150 dniach od rozpoczęcia leczenia przy użyciu 4-stopniowej skali (brak, lekka, umiarkowana i ciężka) i wydłużenie odstępu QT (definiowany jest odstęp QTc > 500 ms lub wydłużenie odstępu QTc > 60 ms od wartości wyjściowej) wywołana CFZ. <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konwersja hodowli (co najmniej 3 ujemny hodowle prątków pobrane w odstępie co najmniej 4 tygodni podczas leczenia). • Bezpieczeństwo.

ATS – American Thoracic Society, CFZ – klofazymina, IDSA – Infectious Diseases Society of America, NTM – atypowe (niegruźlicze) bakterie z grupy prątków (ang. *Nontuberculous Mycobacteria*), MAC-PD – choroba płuc wywołana przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC); MABS-PD - choroba płuc wywołana przez *Mycobacterium abscessus*
*opis na podstawie doniesień konferencyjnych

4.3. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu

4.3.1. Wielolekooporna gruźlica płuc

4.3.1.1. Badania wtórne - przeglądy systematyczne

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka oraz wyniki badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Wang 2023</p> <p>Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China (Grant No. 81870015)</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena wpływu klofazyminy na wyniki leczenia gruźlicy lekoopornej</p> <p>Typ publikacji: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Wyszukiwania: PubMed, Web of Science, EMBASE (data odcięcia: 10.07.2021 r.)</p> <p>Typ badań: Badania retrospektywne, RCT lub prospektywne badania kohortowe</p> <p>Liczba badań włączonych: 8 (3 badania uwzględniały tylko pacjentów z MDR-TB, 3 badania uwzględniały tylko pacjentów z XDR-TB oraz 2 badania uwzględniały pacjentów z MDR-TB i XDR-TB/pre-XDR-TB).</p> <p>Liczba pacjentów: 3219 (1744 pacjentów otrzymało klofazyminę)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dorosli pacjenci; 2) Badania retrospektywne, RCT lub prospektywne badania kohortowe; 3) Potwierdzona gruźlica wielolekooporna (MDR-TB) lub gruźlica szerokolekooporna (XDR-TB) przez kliniczne kryteria diagnostyczne; 4) Badania, w których przedstawiono oryginalne wyniki, z wynikami końcowymi 	<p>Wyniki: Wyniki metaanalizy 4 badań RCT i 4 badań kohortowych wykazały IS wyższy odsetek ukończenia leczenia u pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające klofazyminę, niż u pacjentów nieotrzymujących schematów z klofazyminą (RR: 1,185 (95%CI: 1,060 – 1,325), p < 0,003). U pacjentów otrzymujących klofazyminę odnotowano również IS niższe ryzyko niepowodzenia leczenia (RR: 0,598 (0,473 – 0,756), p < 0,001), istniały istotnie statystycznie różnice w odsetku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (RR: 1,693 (95%CI: 1,439 – 1,993), p < 0,001). W porównaniu z grupą kontrolną* leczenie klofazyminą nie miało istotnie statystycznego wpływu na uzyskanie korzystnego wyniku leczenia (RR: 0,999 (95%CI: 0,910 – 1,096), p = 0,975).</p> <p>Analiza podgrupy dla RCT. Wykazano istotne statystycznie różnice w grupie pacjentów stosujących klofazyminę, w porównaniu z grupą kontrolną na korzyść analizowanej interwencji pod względem korzystnych wyników, zakończenia leczenia i wyleczenia, odpowiednio RR: 1,203 (95%CI: 1,029 – 1,407), p < 0,020; RR: 3,167 (95%CI: 2,043 – 4,908), p < 0,001; RR: 1,251 (95%CI: 1,031 – 1,518), p < 0,023. Pacjenci otrzymujący klofazyminę mieli niższe ryzyko niepowodzenia leczenia niż pacjenci, którzy nie otrzymywali klofazyminy (RR: 0,529 (95%CI: 0,454 – 0,616), p < 0,001. Leczenie klofazyminą nie miało istotnie statystycznego wpływu na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w badaniach RCT. Heterogeniczność między wynikami zmniejszyła się znacząco w analizowanych podgrupach, I²=19,7% dla korzystnych wyników, 21,4%</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>leczenia (tj. wyleczenie, zakończenie leczenia, niepowodzenie i zgon) dla 25 lub więcej pacjentów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Badania były wykluczone, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • były przeprowadzone w populacji pediatrycznej, u ciężarnych lub karmiących piersią; • leczenie krótkimi schematami; • publikacje dostępne w postaci abstraktów, listów; • badania kliniczno-kontrolne. 	<p>dla wyleczenia i 0,0% dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przegląd opierał się na badaniach obserwacyjnych; - heterogeniczność między badaniami. <p>Wnioski autorów:</p> <p>Przegląd systematyczny wykazał, że klofazymina ma potencjał w zakresie wpływu na poprawę wyników leczenia gruźlicy lekoopornej, zwiększając odsetek ukończenia terapii, wyleczeń i zmniejszając ryzyko niepowodzenia leczenia.</p>

Skróty: MDR-TB – gruźlica wielolekooporna, XDR-TB – gruźlica szerokolekooporna,

*Odnotowano znaczną heterogeniczność pomiędzy wynikami badań w zakresie uwzględnionych punktów końcowych: $I^2 = 51,1\%$ dla korzystnych wyników, $82,3\%$ dla zakończonego leczenia, $67,8\%$ dla wyleczenia, $0,0\%$ dla niepowodzenia leczenia oraz $66,4\%$ dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny.

4.3.1.2. Badania RCT

Song 2024

W randomizowanym, otwartym badaniu typu „non-inferiority” Song 2024, ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania krótkiego, tj. 9-miesięcznego schematu leczenia zawierającego m.in. klofazyminę, zalecanego przez WHO w leczeniu MDR/RR-TB w porównaniu ze standardowym, 18-mies. schematem.

Wyniki dot. skuteczności

Wśród 231 pacjentów włączonych do analizy, korzystny wynik leczenia (wyleczenie lub zakończenie leczenia) odnotowano u 90 (77,6%) ze 116 pacjentów w grupie otrzymującej standardowy schemat leczenia oraz 96 (83,5%) ze 115 pacjentów w grupie otrzymującej krótszy schemat leczenia (bedakilina, linezolid, lewofloksacylna, klofazymina i cykloseryna). Różnica między grupami pod względem wskaźnika terapii zakończonych sukcesem nie była istotna statycznie i wyniosła 5,9% (97,5%, jednostronny CI: - 5,8%; 17,5%).

Najczęstszymi przyczynami niekorzystnych wyników (niepowodzenie leczenia, zgon i utrata z obserwacji) były zdarzenia niepożądane (12 przypadków w grupie standardowego schematu oraz 9 w grupie krótszego schematu) i utrata obserwacji (11 przypadków w grupie standardowego schematu oraz 7 w grupie krótszego schematu).

Wyniki dot. bezpieczeństwa

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, które były możliwe, prawdopodobnie lub związane z badanymi lekami, nie różnił się między grupą kontrolną (81 z 116 pacjentów (69,8%)), a grupą otrzymującą krótszy schemat leczenia (71 z 115 uczestników (61,7%)).

Łącznie odnotowano 322 zdarzenia niepożądane wśród 231 pacjentów, z czego 157 wystąpiło w grupie leczenia krótszym schematem i 165 w grupie leczenia standardowego.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 stopnia lub wyższego, poważne zdarzenia niepożądane lub zgon nie różniły się istotnie statystycznie między grupami.

Odnotowano 1 zgon w grupie otrzymującej standardowy schemat leczenia, przyczyną zgonu była duszność, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupie pacjentów stosujących krótszy schemat.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia lub wyższego było wydłużenie odstępu QTcF (28 (24,1%) przypadków w grupie standardowego schematu leczenia i 26 (22,6%) przypadków w grupie krótszego schematu leczenia) oraz zdarzenia hematologiczne (7 (6,0%) w grupie standardowego schematu leczenia i 5 (4,3%) w grupie krótszego schematu leczenia).

Wnioski autorów

Przedstawione w publikacji dane wskazują, że wyniki leczenia wynikające z zastosowania doustnego 9-miesięcznego schematu bedakilina, linezolid, lewofloksacylna, klofazymina i cykloseryna pozostają nie gorsze od standardowych 18-miesięcznych schematów z MDR/RR-TB.

Yao 2023

Celem randomizowanego badania Yao 2023 była ocena wpływu na wyniki leczenia dodania do schematu leczenia gruźlicy wielolekoopornej bedakiliny i klofazyminy.

Pacjenci w grupie eksperymentalnej otrzymywali bedakilinę, lewofloksacynę, linezolid, cykloserynę i klofazyminę przez 6 miesięcy. Natomiast w grupie kontrolnej stosowano schemat bedakilina, lewofloksacyna, linezolid, cykloseryna i protionamid przez 6 miesięcy. W obu grupach leczenie kontynuowano przez następne 12 miesięcy z wykorzystaniem tego samego schematu leczenia z wyłączeniem bedakiliny.

Wyniki dot. skuteczności

Łącznie w obu grupach 51 (75%) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie przeciwgruźlicze (mediana czasu trwania leczenia: 19 miesięcy). Większość pacjentów wykazywała oporność na dwa lub trzy leki przeciwgruźlicze.

Pod koniec leczenia odsetek ujemnych posiewów płwociny w kierunku gruźlicy, wyniósł odpowiednio 82% (28/34) i 56% (19/34) w grupie eksperymentalnej i kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie (χ^2 test: 5,58; $p < 0,025$). IS różnice na korzyść grupy eksperymentalnej odnotowano również w odniesieniu do liczby pacjentów, u których obserwowano efektywną redukcję zmian płucnych, ocenianą na podstawie tomografii komputerowej; wyniosły one odpowiednio (82% i 56% w grupach eksperymentalnej i kontrolnej, $p < 0,025$). Nie odnotowano IS różnic między ramionami w zakresie utraty pacjentów z badania oraz zgonów.

Ogółem w grupie eksperymentalnej odnotowano istotnie statystycznie mniej niekorzystnych wyników (niepowodzenie leczenia, zgon, utrata z badania) niż w grupie kontrolnej (6 (18%) vs 15 (44%); $p < 0,025$).

Wyniki dot. bezpieczeństwa

Nie odnotowano różnic w obu grupach pod względem liczby poważnych zdarzeń niepożądanych (3 (9%) vs 3 (9%)).

Wnioski autorów

Dodanie bedakiliny i klofazyminy do schematu leczenia znacząco poprawia wyniki leczenia pacjentów z MDR-TB. Lekarze powinni być świadomi korzyści klinicznych tego rozwiązania, ale jednocześnie zwracać uwagę na przeciwwskazania i działania niepożądane.

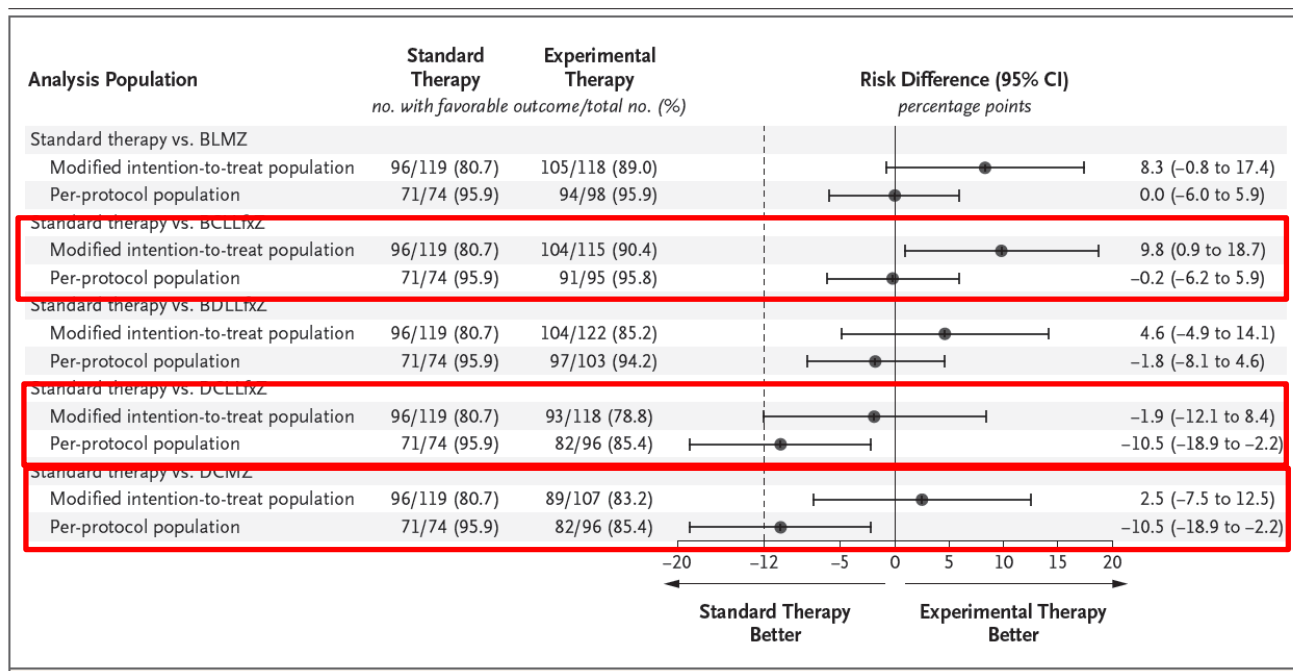
endTB (Guglielmetti 2025)

Celem randomizowanego badania endTB było porównanie standardowej, długotrwałej terapii gruźlicy odpornej na ryfampicynę i wrażliwej na fluorochinolony, z 9-miesięcznymi doustnymi schematami. Schematy w grupach eksperymentalnych zawierały od 4 do 5 następujących leków: bedakilina (B), delamanid (D), klofazymina (C), linezolid (L), lewofloksacyna (Lfx), moksyflokscyna (M) i pirazynamid (Z). Klofazyminę zastosowano w 3 z 5 schematów uwzględnionych w grupie eksperymentalnej (BCLLfxZ, DCLLfxZ, DCMZ). Pozostałe schematy obejmowały BLMZ i BDLLfxZ.

Wyniki dot. skuteczności

W wyniku porównania przeprowadzonego w populacji mITT wykazano, że schematy BCLLfxZ oraz BLMZ, BDLLfxZ i DCMZ nie były gorsze od standardowego schematu terapii w ocenie 1. rzędowego punktu końcowego obejmującego korzystny wynik w 73. tyg., tj. dwa kolejne ujemne posiewy (w tym jeden między 65. a 73. tyg.) lub korzystny wynik bakteriologiczny, radiologiczny i kliniczny (RD odpowiednio: 9,8 p.p.; (95% CI: 0,9; 18,7) w przypadku BCLLfxZ; 8,3 p.p. (95% CI: -0,8; 17,4) w przypadku BLMZ; 4,6 p.p. (95% CI: -4,9; 14,1) w przypadku BDLLfxZ oraz 2,5 p.p. (95% CI: -7,9; 17,4) w przypadku DCMZ. W populacji mITT, testowana hipoteza non-inferiority nie została potwierdzona dla drugiego ze schematów uwzględniających klofazyminę tj. DCLLfxZ. Wyniki analizy w populacji mITT pozostają zgodne z wynikami dla populacji PP za wyjątkiem porównania ze schematem DCMZ.

Szczegóły przedstawia poniższa rycina.



Rysunek 1. Skuteczność leczenia w 73 tyg. okresu obserwacji

Niekorzystne wyniki (dodatni posiew) odnotowano u 4,1% wszystkich pacjentów, w tym 10,2% w grupie DCLLfxZ. Nawrót choroby nastąpił u 3 pacjentów (0,4%) – 1 przypadek w grupie DCLLfxZ i 2 przypadki w grupie DCMZ.

Wyniki skuteczności były podobne dla drugorzędowego punktu końcowego tj. korzystne wyniki w 39. i 104. tyg.

Wyniki dot. bezpieczeństwa

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego wynosił 55,7% w grupie BCLLfxZ, 60,5% w grupie DCLLfxZ, 60,0% w grupie DCMZ oraz 62,7% w grupie standardowej terapii. Częstotliwość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich grupach i wynosiła 13,1% w grupie BCLLfxZ, 14,5% w grupie DCLLfxZ oraz 16,7% w grupach DCMZ oraz standardowej terapii.

Ogółem, zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 15 (2,0%) pacjentów do 73. tyg., 1 w grupie BCLLfxZ, 4 w grupie DCLLfxZ oraz po 2 przypadki w grupach DCMZ i standardowej terapii. do 104. tyg. odnotowano 18 (2,4%) przypadków zgonu, jednak żaden ze zgonów nie został uznany przez badaczy jako związany z badanymi lekami.

Wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego i poważnych zdarzeń niepożądanych, odpowiednio 313 z 901 (34,7%) i 54 z 174 (31,0%) zostały sklasyfikowane przez badaczy jako związane z badanymi lekami. U 23,9% wszystkich pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądającym o szczególnym znaczeniu były zdarzenia hepatotoksyczne, które były definiowane jako wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. lub 4. lub aminotransferazy asparaginianowej. Wystąpiły one u 7,1% pacjentów w grupie otrzymującej standardową terapię, u 13,9% pacjentów w grupie BCLLfxZ, u 14,5% pacjentów w grupie DCLLfxZ oraz u 10,0% pacjentów w grupie DCMZ. Zdarzenia hematotoksyczne, zdefiniowane jako leukopenia 3. lub 4. stopnia, niedokrwistość lub małopłytkowość wystąpiły u 10,3% pacjentów w grupie standardowej terapii, u 7,4% pacjentów w grupie BCLLfxZ, u 10,5% pacjentów w grupie DCLLfxZ oraz u 7,5% pacjentów w grupie DCMZ.

Neuropatia obwodowa stopnia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u 4,8% pacjentów w grupie otrzymującej standardową terapię, u 4,1% pacjentów z grupy BCLLfxZ, u 2,4% pacjentów z grupy DCLLfxZ oraz u 2,5% pacjentów z grupy DCMZ.

Wydłużenie odstępu QTcF wystąpiło wyłącznie w grupach DCMZ (4,2%) i BCLLfxZ (3,3%).

Wnioski autorów

Wyniki wszystkich analiz potwierdzają nie gorszą skuteczność trzech skróconych schematów leczenia wyłącznie doustnymi lekami w leczeniu gruźlicy odpornej na rifampicynę, w tym schematu BCLLfxZ zawierającego klofazyminę (pozostałe: BLMZ, BDLLfxZ).

4.3.2. Mykobakterioza płuc

4.3.2.1. RCT

Zweijpfenning 2024

Celem jednoosrodkowego RCT Zweijpfenning 2024 była ocena bezpieczeństwa i skuteczności klofazyminy jako alternatywy dla rifampicyny w leczeniu MAC-PD.

40-tu pacjentów przydzielono do otrzymywania ryfampicyny (19 pacjentów) lub klofazyminy (21 pacjentów) jako uzupełnienie leczenia etambutolem i makrolidem.

Po 6 miesiącach leczenia, w obu ramionach wykazano podobny odsetek konwersji posiewu płwociny: 58% (11/19) w przypadku ryfampicyny i 62% (13/21) w przypadku klofazyminy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przerwania badania, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych, był zbliżony w obu ramionach (26% vs 33%). W analizę opartej na leczeniu konwersja posiewu płwociny po 6 miesiącach leczenia wyniosła 79% w obu grupach. W ramieniu klofazyminy częściej obserwowano występowanie biegunki (76% vs 37%; $p=0,012$), podczas gdy bóle stawów występowały częściej w ramieniu ryfampicyny (37% vs 5%; $p=0,011$). Nie odnotowano różnicy pod względem częstości występowania skorygowanego wydłużenia odstępu QT pomiędzy grupami.

Wnioski autorów: schemat klofazymina-etambutol-makrolid wykazał zbliżoną efektywność do schematu standardowego tj. ryfampicyna-etambutol-makrolid i powinien być brany pod uwagę w leczeniu MAC-PD. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach, ale ich charakter był różny. Przy wyborze schematu antybiotykoterapii w przypadku MAC-PD, należy wziąć pod uwagę indywidualne cechy pacjenta i możliwe interakcje lek-lek.

4.3.2.2. Badania jednoramienne

Pfaeffle 2021

Celem prospektywnego, kohortowego badania Pfaeffle 2021 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dodania klofazyminy do wieloskładnikowych schematów antybiotykowych w leczeniu lekoopornych zakażeń NTM.

Wyniki dot. skuteczności

Powodzenie leczenia osiągnięto u 21 (58%) pacjentów (OS: 97%, przyczyna 1 zgonu nie została przypisana NTM lub leczeniu). Spośród 27 pacjentów, od których pobrano posiew w celu udokumentowania wyleczenia mikrobiologicznego, u 13 (48%) utrzymano konwersję hodowli podczas leczenia (mediana czasu konwersji: 7 tyg.).

Pacjenci zakażeni *M. abscessus* mieli nieistotnie statystycznie wyższą szansę na powodzenie leczenia niż pacjenci zakażeni *Mycobacterium avium* (OR: 18,22; 95% CI: 0,972; 341,43; $p=0,052$).

Wyniki dot. bezpieczeństwa

Wśród 15 (39%) pacjentów, zgłaszających zdarzenia niepożądane najczęstsze obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka, ból brzucha, anoreksja lub wymioty) u 12 (31%) pacjentów, pigmentacja skóry u 6 (15%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wydłużenia odstępu QT na podstawie elektrokardiogramu. 9 (18%) pacjentów wymagało przerwania antybiotykoterapii (zawierającej klofazyminę), trwającej średnio 54 dni. Przerwanie leczenia nie było powiązane z klofazyminą.

Wnioski autorów

Dodanie klofazyminy do wieloskładnikowych schematów antybiotykowych w leczeniu lekoopornych zakażeń NTM doprowadziło do sukcesu terapeutycznego u większości leczonych. Autorzy zadeklarowali potrzebę określenia indywidualnego wpływu klofazyminy w ramach zoptymalizowanego schematu leczenia przy użyciu badań RCT.

Watanabe 2024

W prospektywnym jednoramiennym badaniu Watanabe 2024 ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo klofazyminy stosowanej w schemacie wielolekowym w leczeniu chorób płuc wywołanej MAC-PD oraz MABS-PD.

Wyniki dot. skuteczności

W analizie skuteczności uwzględniono wyniki 64 pacjentów, którzy kontynuowali CFZ przez >6 miesięcy, Konwersja hodowli została odnotowana u 33 (51,6%) pacjentów z medianą czasu konwersji wynoszącą 2,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 5,1). Współczynnik konwersji hodowli dla każdego szczepu bakteryjnego wynosił 14 (41,2%) dla MAC-PD, 11 (58,0%) dla *M. abscessus*-PD oraz 8 (72,7%) dla *M. massiliense*-PD.

Skumulowany wskaźnik konwersji hodowli po rozpoczęciu terapii CFZ wzrastał do 6 miesiąca, a następnie pozostawał niezmienny.

Wyniki dot. bezpieczeństwa

Brak, lekką lub umiarkowaną pigmentację skóry obserwowano odpowiednio u 3/64 (4,7%), 25/64 (39,1%), 32/64 (50%) i 4/64 (6,3%) pacjentów.

Łącznie 14 pacjentów (21,9%) spełniało kryteria wydłużenia odstępu QTc. Trzech z nich przerwało leczenie klofazyminą, a 11 kontynuowało leczenie. U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzeń rytmu serca.

Spośród 71 pacjentów (w tym, u 7 których przerwano leczenie klofazyminą w ciągu 2 miesięcy) u 14 (19,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zaprzestania podawania klofazyminy (5 z powodu pigmentacji, 3 z powodu wydłużenia odstępu QTc, 3 z powodu objawów żołądkowo-jelitowych oraz po 1 z powodu wypadania włosów, zaburzeń czynności wątroby i hiponatremii).

Wniosku autorów

Pigmentacja oraz wydłużenie odstępu QT wywołane klofazyminą są istotnie związane ze stężeniem klofazyminy w surowicy. Konwersja hodowli może być związana ze stężeniem klofazyminy u pacjentów z MAC-PD.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Lamprene⁶ (Francja)

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 9. Podsumowanie działań niepożądanych produktu leczniczego Lamprene na podstawie ChPL

Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadkie	Zawał śledziony, agranulocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	kwasicca metaboliczna
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko	depresja spowodowana przebarwieniem skóry
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	ból głowy
Rzadko	senność
Zaburzenia oka	
Bardzo często	przebarwienie spojówki i tęcz oraz pigmentacja rogówki
Często	zaburzenia widzenia, takie jak obniżona ostrość widzenia, ubytki pola widzenia, zaburzenia widzenia w dzień i w nocy, suchość i podrażnienie oka
Niezbyt często	pigmentacja plamki
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Torsades de pointe

⁶ ChPL Lamprene (Francja): <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67132888&typedoc=R> [dostęp: 23.03.2025 r.]

Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	obrzęk limfatyczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	zaplamiona płwocina
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Bardzo często	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zabarwienie kału
Niezbyt często	zmniejszony apetyt, enteropatia spowodowana odkładaniem się kryształków w błonie śluzowej przewodu pokarmowego
Częstość nieznana	niedrożność jelit, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	nieprawidłowe zabarwienie potu, dyschromia skóry, zmiana koloru włosów, rybia łuska, suchość skóry
Często	Wysypka, świąd
Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości na światło, trądzikopodobne zapalenie skóry
Częstość nieznana	złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	zmiana zabarwienia moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	barwienie mleka matki
Zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania	
Rzadko	Astenia
Badania diagnostyczne	
Często	utrata masy ciała
Niezbyt często	podwyższony poziom cukru we krwi

Informacje na podstawie ulotki Lamprene⁷ (USA)

Przedstawione poniżej informacje pochodzą z ulotki produktu leczniczego Lamprene zarejestrowanego (pierwotna rejestracja nastąpiła w 1986 r.) w leczeniu trądu lepromatycznego, w tym trądu lepromatycznego opornego na dapson oraz trądu lepromatycznego powikłanego rumieniem guzowatym leprosum. Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami zawartymi w bazie FDA-Approved Drugs⁸, lek Lamprene ma obecnie status marketingowy „wycofany” (oryg. „discontinued”). Na podstawie definicji podanej na stronie FDA: produkty wymienione jako „wycofane” są zatwierdzonymi produktami, które: nigdy nie były wprowadzone do obrotu, zostały wycofane z obrotu, są przeznaczone do użytku wojskowego, są przeznaczone wyłącznie na eksport lub ich obrót został przerwany z powodów innych niż bezpieczeństwo lub skuteczność po wycofaniu z rynku⁹.

Poważne działanie niepożądane:

- Niedrożność jelit i inne niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe: klofazymina może gromadzić się w postaci kryształków w różnych narządach, w tym w krezkowych węzłach chłonnych i histocytach na blaszce właściwej błony śluzowej jelit, śledziony i wątroby. Odkładanie się w błonie śluzowej jelita może prowadzić do niedrożności jelit. Zgłaszano zawał śledziony, krwawienie z przewodu pokarmowego i śmierć.
- Wydłużenie odstępu QT: zgłaszano przypadki Torsade de Pointes z wydłużeniem odstępu QT u pacjentów otrzymujących schematy dawkowania zawierające większą niż 100 mg dobową dawkę Lamprene lub stosowali preparat Lamprene w skojarzeniu z lekami wydłużającymi odstępn QT.

⁷ Ulotka Lamprene (USA), data zatwierdzenia 01/2019: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019500s014lbl.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]

⁸ Baza Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019500> [dostęp: 23.03.2025 r.]

⁹ Słownik bazy Drugs@FDA: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=glossary.page#discontinued_drug [dostęp: 23.03.2025 r.]

- Przebarwienia skóry i płynów ciała oraz inne reakcje skórne: Lamprene powoduje przebarwienia skóry od pomarańczowo-różowej do brązowo-czarnej, a także spojówki, łez, potu, plwociny, moczu i kału u 75 – 100% pacjentów. Inne reakcje skórne związane z terapią preparatem Lamprene to rybia łuska, suchość skóry i świąd.
- Psychologiczne skutki przebarwień skóry: odnotowano, że przebarwienia skóry spowodowane terapią Lamprene mogą prowadzić do depresji i samobójstwa.

Poniżej przedstawiono informacje o działaniach niepożądanych z podziałem na częstość występowania (<1% lub >1%) na podstawie ulotki Lamprene.

Tabela 10. Działanie niepożądane na podstawie ulotki Lamprene (FDA)

Układ	Działanie niepożądane
Występujące u ponad 1% pacjentów	
Skóra	Pigmentacja od różowej do brązowo-czarnej u 75% do 100% pacjentów w ciągu kilku tygodni leczenia: rybia łuska i suchość (8% – 28%), wysypka i świąd (1 – 5%);
Przewód pokarmowy	Ból brzucha i nadbrzusza, biegunka, nudności, wymioty, nietolerancja żołądkowo-jelitowa (40 – 50%).
Oko	Pogorszenie widzenia, pigmentacja spojówek i rogówki z powodu złogów kryształów klofazyminy; suchość; pieczenie; świąd; podrażnienie.
Inne	Odbarwienie moczu, kału, plwociny, potu, podwyższony poziom cukru we krwi, podwyższona szybkość sedimentacji erytrocytów.
Występujące u mniej niż 1% pacjentów	
Skóra	Fototoksyczność, erytrodermia, wykwity trądzikopodobne, cheiloza moniliałna (oryg. moniliał cheilosis)
Przewód pokarmowy	Niedrożność jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego, anoreksja, zaparcia, utrata masy ciała, zapalenia wątroby, żółtaczkę, eozynofilowe zapalenie jelit, powiększona wątroba;
Oko	Makulopatia
Układ nerwowy	Zawroty głowy, senność, zmęczenie, ból głowy, nerwobóle, zaburzenia smaku
Psychiatria	Depresja i samobójstwo w następstwie przebarwień skóry
Badania laboratoryjne	Podwyższony poziom albuminy, bilirubiny w surowicy i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT); eozynofilia, hipokaliemia
Inne	Zawał śledziony, choroba zakrzepowo-zatorowa, niedokrwistość, zapalenie pęcherza moczowego, ból kości, obrzęk, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, ból naczyniowy

Informacje odnalezione na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO dotyczące bezpieczeństwa stosowania Lamprene

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Lamprene.

EudraVigilance

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono informację dotyczące substancji czynnej klofazyminy. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w bazie EudraVigilance należały (data dostępu 25.03.2025 r.)¹⁰:

- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (1094 zgłoszeń);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (992 zgłoszeń);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (612 zgłoszeń);
- zaburzenia żołądka i jelit (601 zgłoszeń);
- zakażenia i infekcje (594 zgłoszeń) oraz
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (557 zgłoszeń).

¹⁰ Baza EudraVigilance: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 25.03.2025 r.]

FAERS (FDA Adverse Events Reporting System)

Do amerykańskiej bazy zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zareportowano 4 515 przypadków¹¹ wystąpienia AE związanych z produktem Lamprene w okresie od 1987 roku do 31.12.2024 roku. Do najczęściej zgłaszanych należały:

- Wydłużenie odstępu QT (587 zgłoszeń);
- wymioty (403 zgłoszeń);
- nudności (392 zgłoszeń);
- anemia (363 zgłoszeń);
- duszność (315 zgłoszeń);
- neuropatia obwodowa (235 zgłoszeń)

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 4 073 pacjentów (w tym 1066 zgonów).

VigiAccess

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu substancji czynnej klofazymina od 1976 roku to 8 399 zgłoszeń. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały¹²:

- zaburzenia żołądka i jelit (1 979 zgłoszeń), w tym głównie: wymioty (834 zgłoszeń), mdłości (816), ból brzucha (256) i biegunka (201);
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych (1477 zgłoszeń): wydłużenie odcinka QT (658 zgłoszeń), podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych (164), wzrost stężenia ASPAT i ALAT (odpowiednio 109 i 106 zgłoszeń) oraz spadek wagi (75);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1800 zgłoszeń): śmierć (640), gorączka (172), astenia (208); nieskuteczność leku (119); ból w klatce piersiowej (95); zmęczenie (123); lekooporność (80), złe samopoczucie (90), obrzęk obwodowy (55) oraz niepowodzenie leczenia (43), ból (43).

4.5. Ograniczenia badań i analizy

Ograniczenia włączonych badań/analizy:

- włączone RCT stanowiły badania bez zaślepienia;
- w odniesieniu do wskazania mykobakterioza, badania uwzględnione w opracowaniu obejmują pacjentów z chorobą płuc wywołaną przez *Mycobacterium Avium Complex* oraz *Mycobacterium abscessus*. Nie odnaleziono prospektywnych badań kohortowych dotyczących innych prątków atypowych.
- RCT Song 2024 oraz Yao 2023 obejmują wyłącznie populację chińską, natomiast badanie Watanabe 2024 - japońską;
- w badaniach Song 2024, Yao 2023 ocenianą populację stanowili pacjenci z MDR-TB, natomiast badanie Guglielmetti 2025 objęło pacjentów z potwierdzoną RR-TB wrażliwą na fluorochinolony;
- ze względu na odmienne projekty oraz heterogeniczność populacji uwzględnionych RCT odstąpiono od próby przeprowadzenia metaanalizy;
- uwzględnione RCT przeprowadzono na relatywnie niewielkiej liczbie pacjentów.

¹¹ Baza FAERS: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis> [dostęp: 25.03.2025 r.]

¹² Baza VigiAccess: <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 25.03.2025 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem nie wystąpiono z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.302.2025.1.AD) w 2024 r. wydano łącznie 3 zgody na refundację produktu Lamprene dla 2 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 3 750 PLN. Jednocześnie z danych przekazanych przez MZ wynika, iż dla pacjentów w analizowanych wskazaniach były sprowadzane również inne niż wnioskowany, produkty lecznicze w tym: Trecator, Ethide, Cycloserine, Mycobutin, Deltyba, ARIKAYCE liposomal.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena netto produktu Lamprene wynosi 1 250,00 PLN za opakowanie (szacunkowa cena netto). Na tej podstawie analitycy Agencji oszacowali cenę detaliczną za opakowanie jednostkowe oraz cenę dla płatnika publicznego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	Cena [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
Lamprene (klofazymina), kapsułki twarde 100 mg, 100 kapsułek	1 250,00*	1 350,00	1 485,00	1 527,85	3,20	1 524,65

* Cena za opakowanie jednostkowe produktu Lamprene (klofazymina), kapsułki 100 mg, 100 kapsułek wynosi: 1 250,00 zł netto + VAT + marża apteki; podana cena pochodzi z raportów ZSMOPL z dnia 14 lutego 2025 r.

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Oceniany lek stosowany jest w leczeniu gruźlicy i mykobakteriozy płuc w różnych schematach antybiotykoterapii.

Zgodnie z wytycznymi WHO dot. leczenia gruźlicy wśród zalecanych schematów leczenia są schematy zawierające klofazyminę, m.in. 9-miesięczny schemat złożony z następujących leków:

- betakilina – 6 mies.,
- lewofloksacyna/moksyfloksacyna,
- etionamid/linezolid (600 mg dziennie przez 2 mies.),
- etambutol,
- izoniazyd (duża dawka),
- pyrazynamid
- klofazymina (przez 4 miesiące, z możliwością przedłużenia do 6 miesięcy, jeśli u pacjenta po 4 miesiącach nadal będzie dodatni wynik rozmazu płwociny),

następnie przez 5 miesięcy:

- lewofloksacyna/moksyfloksacyna,
- klofazymina,
- etambutol,
- pyrazynamid.

Możliwe jest również stosowanie klofazyminy w schematach dłuższych (≥18 miesięcy) oraz zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych, krótszych (6-miesięcznych: BDLLfxC: bedakilina, delamanid, linezolid (600 mg), lewofloksacyna i klofazymina).

Na podstawie wytycznych WHO czas leczenia klofazyminą może wynosić 6, 9 lub 11 miesięcy w tzw. krótszych schematach lub więcej w schematach dłuższych. Ze względu na to, że ostateczne leczenie jest dobierane indywidualnie do pacjenta, trudno jest wskazać jeden schemat jako najczęściej stosowany. Dlatego też przedstawiono oszacowania kosztów stosowania klofazyminy u 1 pacjenta w wybranych horyzontach czasowych: 6, 9, 11, 12, 18 i 24 miesiące. Koszty oszacowano przeliczając liczbę dni stosowania leku (1 tabletką 100 mg dziennie, zgodnie z wytycznymi) na opakowania.

W przypadku mykobakteriozy zalecane jest leczenie przez 12 miesięcy od uzyskania negatywnego posiewu, a więc ustalenie dokładnego okresu leczenia nie jest możliwe (Kumar 2024, Konsensus 2022). Zgodnie

z wytycznymi opisanymi w Konsensusie ekspertów z 2022 roku dawkowanie klofazyminy u dorosłych w mykobakteriozie wynosi od 100 do 200 mg dziennie. W związku z powyższym, w poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztów stosowania klofazyminy w przeliczeniu na 1 pacjenta w wybranych horyzontach czasowych: 12, 18 i 24 miesiące. Koszty oszacowano przeliczając liczbę dni stosowania leku (1 tabletka 100 mg lub 2 tabletki 100 mg dziennie, zgodnie z wytycznymi) na opakowania.

Tabela 12. Liczba opakowań Lamprene (1 op. 100 kapsułek) na podstawie dawkowania klofazyminy w poszczególnych schematach leczenia w określonych wskazaniach w populacji osób dorosłych na 1 pacjenta

Dawka	Liczba opakowań wykorzystywanych w danych okresach leczenia (koszty ponoszone przez NFZ [PLN])					
	6 mies.	9 mies.*	11 mies.	12 mies.	18 mies.**	24 mies.
Gruźlica płuc wielolekooporna – schematy leczenia: 6 mies.; 4-6 mies. + 5 mies.; ≥18 mies.						
100 mg/dziennie	2 op. (3 049,30)	3 op. (4 573,95)	4 op. (6 098,60)	4 op. (6 098,60)	6 op. (9 147,90)	8 op. (12 197,20)
Mykobakterioza płuc – 12 mies. od negatywnego posiewu						
100 mg/dziennie				4 op. (6 098,60)	6 op. (9 147,90)	8 op. (12 197,20)
200 mg/dziennie				8 op. (12 197,20)	11 op. (16 771,15)	15 op. (22 869,75)

* podstawowy czas leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej

** podstawowy czas leczenia mykobakteriozy płuc wskazywany w badaniach (osiągnięcie negatywnego posiewu po 6 mies. leczenia oraz kontynuacja leczenia przez kolejne 12 mies.)

Zgodnie z powyższymi danymi leczenie 1 pacjenta z gruźlicą płuc lekiem Lamprene może kosztować:

- w schemacie 6 mies. – 3 049,30 zł (łącznie 3 opakowania leku);
- w schemacie 9 mies. – 4 573,95 zł (łącznie 3 opakowania leku);
- w schemacie 11 mies. – 6 098,60 zł (łącznie 4 opakowania leku);
- w schemacie 12 mies. – 6 098,60 zł (łącznie 4 opakowania leku);
- w schemacie 18 mies. – 9 147,90 zł (łącznie 6 opakowań leku);
- w schemacie 24 mies. – 12 197,20 zł (łącznie 8 opakowań leku).

Leczenie 1 pacjenta z mykobakteriozą płuc lekiem Lamprene może kosztować od 6 098,60 zł (dawka 100 mg dziennie przez 12 mies.) do 22 869,75 zł (dawka 200 mg przez 24 mies.).

Uwzględniając natomiast dane MZ dot. importu docelowego produktu Lamprene w latach 2021-2024 w jednym roku dla pojedynczego pacjenta z gruźlicą zrefundowano od 2 do 4 opakowań leku, natomiast dla pojedynczego pacjenta z mykobakteriozą od 1 do 6 opakowań leku. Oszacowana na tej podstawie roczna liczba opakowań wykorzystywanych w terapii gruźlicy wielolekoopornej (3 opakowania) oraz mykobakteriozy (4 opakowania) pozostaje zgodna liczbą opakowań oszacowaną z uwzględnieniem podstawowych schematów leczenia wskazanych w wytycznych klinicznych.

W związku z powyższym, wydatki płatnika publicznego wynikające z refundacji produktu Lamprene obliczono uwzględniając średnią roczną liczbę opakowań zrefundowanych w poszczególnych wskazaniach w latach 2021-2024 wg danych MZ oraz następujące scenariusze liczebności populacji:

- podstawowy: 2 dorosłych pacjentów – 1 z gruźlicą wielolekooporną oraz 1 z mykobakteriozą płuc;
- maksymalny: maksymalna liczba pacjentów leczonych w latach 2021-2024 wg danych MZ – 11 pacjentów z gruźlicą wielolekooporną oraz 4 pacjentów z mykobakteriozą płuc.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Średni roczny koszt terapii z wykorzystaniem produktu Lamprene – oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Scenariusz	Wskazanie	Cena dla płatnika [PLN]	Liczebność populacji	Średnia liczba opakowań/ pacjenta/ rok*	Koszty NFZ/rok[PLN]
Podstawowy	Gruźlica płuc wielolekooporna	1 524,65	1	3	4 573,95
	Mykobakterioza płuc		1	4	6 098,60
Łącznie			2	7	10 672,55
Maksymalny	Gruźlica płuc wielolekooporna	1 524,65	11	33	50 313,45
	Mykobakterioza płuc		4	16	24 394,40
Łącznie			15	49	74 707,85

*oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Oszacowane na podstawie powyższych założeń średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z zastosowaniem produktu Lamprene wynoszą:

- 4 573,95 PLN w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej,
- 6 098,60 PLN w leczeniu mykobakteriozy.

Przy uwzględnieniu maksymalnej liczby pacjentów leczonych w latach 2021-2024 wg danych MZ (11 pacjentów – gruźlica płuc wielolekooporna; 4 pacjentów – mykobakterioza płuc) refundacja produktu Lamprene w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z rocznymi wydatkami płatnika publicznego w wysokości:

- 50 313,45 PLN w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej;
- 24 394,40 PLN w leczeniu mykobakteriozy.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia (decyzję o czasie trwania leczenia podejmuje lekarz na podstawie stanu pacjenta) oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Lamprene, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.02.2025 r., znak PLD.45340.302.2025.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 25.02.2025 r.), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Lamprene, clofazymina, kapsułki twarde 100 mg,**

we wskazaniach **mykobakterioza płuc, gruźlica płuc wielolekooporna.**

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.21.2021 (nr zlecenia w BIP 95/2021¹³, Lamprene we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc).

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów wytycznych.

Gruźlica lekooporna

Odnalezione wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2025 stanowią aktualizację wytycznych z roku 2019, w których wskazano na możliwość stosowania klofazyminy w różnych schematach wielolekowych. W aktualizacji wskazuje się na potrzebę prowadzenia dalszych badań m.in. w zakresie oporności krzyżowej między klofazyminą a bedakiliną.

Wytyczne Otto-Knapp 2024 i PTN AIDS 2023 przygotowano w oparciu o wytyczne WHO z roku 2022.

Wytyczne WHO z roku 2022 zalecają stosowanie klofazyminy w schemacie 9-miesięcznym (bedakilina – 6 mies., lewofloksacyna/moksyfloksacyna, etionamid/linezolid, etambutol, izoniazyd, pyrazynamid i klofazymina), następnie lewofloksacyna/moksyfloksacyna, klofazymina, etambutol i pyrazynamid) oraz w schematach dłuższych (≥18 miesięcy), stosowanych zwykle u pacjentów, u których nie można zastosować schematów krótszych lub u których krótsze schematy nie były skuteczne.

W ramach krótkiej aktualizacji wytycznych WHO z roku 2024 wskazano na możliwość stosowania nowych, krótszych schematów (6-miesięcznych) zawierających klofazyminę (BDLLfxC: bedakilina, delamanid, linezolid, lewofloksacyna i klofazymina).

Kanadyjskie wytyczne opracowano m.in. na podstawie wytycznych WHO 2020 oraz wytycznych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019. Stosowanie klofazyminy jest zalecane w schemacie 9-miesięcznym (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina, linezolid, klofazymina, cykloseryna).

W wytycznych podkreśla się potrzebę oznaczania lekooporności w celu dobrania najskuteczniejszego leczenia, z uwzględnieniem stanu pacjenta.

W raporcie z 2021 r. opisano rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 i WHO 2020. *Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast autorzy wytycznych rekomendują stosowanie (silne zalecenie, niska pewność dowodów) lewofloksacyny lub moksyfloksacyny i bedakiliny.*

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/ oporną na ryfampicynę gruźlicę (ang. rifampicin-resistant RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Dodatkowo zaznaczono, że klofazyminę i cykloserynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

¹³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7431-95-2021-zlc>

Mykobakterioza płuc

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do leczenia mykobakteriozy płuc – Kumar 2024, PTN 2023 oraz Konsensus ekspertów 2022.

W artykule Kumar 2024 stosowanie klofazyminy uwzględniono jedynie w schemacie leczenia zakażenia szczepem *M. abscessus*. Polskie wytyczne dot. pacjentów z AIDS nie odnoszą się do stosowania klofazyminy w leczeniu mykobakteriozy płuc. W międzynarodowym konsensusie ekspertów z 2022 roku wskazano na możliwość stosowania klofazyminy w schematach leczenia zakażeń wszystkimi opisanymi szczepami mykobakterii, przy czym jest to leczenie preferowane w przypadku *M. simiae* oraz *M. chelonae*, natomiast niepreferowane w przypadku pozostałych.

W raporcie z 2021 r. opisano wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020, dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wyróżniając klofazyminę wraz z moksyflokscyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). Dodatkowo klofazymina jest wymieniana jako jeden z możliwych składowych schematów preferowanych w leczeniu zakażeń *M. abscessus* wyróżnionych na podstawie wrażliwości na makrolidy.

Wskazanie dowodów naukowych

Gruźlica płuc wielolekooporna

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono przegląd systematyczny Wang 2023, którego celem była ocena wpływu klofazyminy na wyniki leczenia gruźlicy lekoopornej oraz 3 RCT raportujące wyniki stosowania klofazyminy w różnych schematach lekowych w leczeniu MDR-PD/RR-PD (Guglielmetti 2025, Yao 2023, Song 2024).

Przegląd systematyczny z metaanalizą Wang 2023 oparto na 4 RCT i 4 badaniach kohortowych. Celem przeglądu była ocena wpływu klofazyminy na wyniki leczenia gruźlicy lekoopornej. Wyniki metaanalizy wszystkich włączonych badań wykazały IS wyższe ryzyko ukończenia leczenia oraz niższe ryzyko niepowodzenia terapii. U pacjentów otrzymujących klofazyminę odnotowano natomiast IS wyższy odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz brak istotnie statystycznego wpływu na uzyskanie korzystnego wyniku leczenia. Niemniej, odnotowano znaczną heterogeniczność pomiędzy wynikami badań w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Analiza uwzględniająca wyłącznie RCT, wykazała istotne statystycznie różnice w grupie pacjentów stosujących klofazyminę, w porównaniu z grupą kontrolną na korzyść analizowanej interwencji pod względem wyników, zakończenia leczenia i wyleczenia. U pacjentów otrzymujących klofazyminę odnotowano także niższe ryzyko niepowodzenia terapii. W odróżnieniu do analizy ogólnej, w analizie badań RCT nie wykazano IS wpływu leczenia klofazyminą na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (brak IS różnic). Heterogeniczność między wynikami zmniejszyła się znacząco w analizowanej podgrupie.

W RCT Song 2024, ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania krótkiego, tj. 9-miesięcznego schematu leczenia zawierającego m.in. klofazyminę, zalecanego przez WHO w leczeniu MDR/RR-TB w porównaniu ze standardowym, 18-mies. schematem. Wśród 231 pacjentów włączonych do analizy, korzystny wynik leczenia (wyleczenie lub zakończenie leczenia) odnotowano u 90 (77,6%) ze 116 pacjentów w grupie otrzymującej standardowy schemat leczenia oraz 96 (83,5%) ze 115 pacjentów w grupie otrzymującej krótszy schemat leczenia (różnica między grupami nie była IS).

Łącznie odnotowano 322 zdarzenia niepożądane wśród 231 pacjentów, z czego 157 wystąpiło w grupie leczenia krótszym schematem i 165 w grupie leczenia standardowego. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, które były możliwe, prawdopodobnie lub związane z badanymi lekami, nie różnił się między grupą kontrolną (69,8% vs 61,7%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia lub wyższego było wydłużenie odstępu QTcF (28 (24,1%) przypadków w grupie standardowego schematu leczenia i 26 (22,6%) przypadków w grupie krótszego schematu leczenia) oraz zdarzenia hematologiczne (7 (6,0%) w grupie standardowego schematu leczenia i 5 (4,3%) w grupie krótszego schematu leczenia).

Celem RCT Yao 2023 była ocena wpływu na wyniki leczenia dodania do schematu leczenia gruźlicy wielolekoopornej bedakiliny i klofazyminy. Pod koniec leczenia odsetek ujemnych posiewów płwociny w kierunku gruźlicy był istotny statystycznie w grupie eksperymentalnej względem grupy kontrolnej. Odnotowano również IS efektywną redukcję zmian płucnych, ocenianą na podstawie tomografii komputerowej na korzyść grupy eksperymentalnej. Ogółem w grupie eksperymentalnej odnotowano istotnie statystycznie mniej niekorzystnych wyników (niepowodzenie leczenia, zgon, utrata z badania) niż w grupie kontrolnej (<0,025). Nie odnotowano IS różnic między ramionami w zakresie utraty pacjentów z badania, zgonów oraz liczby poważnych zdarzeń niepożądanych.

Celem randomizowanego badania Guglielmetii 2025 (endTB) było porównanie standardowej, długotrwałej terapii gruźlicy odpornej na ryfampicynę i wrażliwej na fluorochinolony, z 9-miesięcznymi schematami doustnymi. Klofazyminę zastosowano w 3 z 5 schematów uwzględnionych w grupie eksperymentalnej (BCLLfxZ, DCLLfxZ, DCMZ). Pozostałe schematy obejmowały BLMZ i BDLLfxZ. W wyniku porównania przeprowadzonego w populacji mITT¹⁴ wykazano, że schematy BCLLfxZ oraz BLMZ, BDLLfxZ i DCMZ nie były gorsze od standardowego schematu terapii w ocenie 1. rzędowego punktu końcowego obejmującego korzystny wynik w 73. tyg., tj. dwa kolejne ujemne posiewy (w tym jeden między 65. a 73. tyg.) lub korzystny wynik bakteriologiczny, radiologiczny i kliniczny. W populacji mITT, testowana hipoteza non-inferiority nie została potwierdzona dla drugiego ze schematów uwzględniających klofazyminę tj. DCLLfxZ. Wyniki analizy dla populacji mITT były zgodne z wynikami dla populacji PP za wyjątkiem porównania ze schematem DCMZ. Niekorzystne wyniki (dodatni posiew) odnotowano u 4,1% wszystkich pacjentów, w tym 10,2% w grupie DCLLfxZ. Nawrót choroby nastąpił u pacjentów (0,4%) – 1 przypadek w grupie DCLLfxZ i 2 przypadki w grupie DCMZ.

Częstotliwość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich grupach i wynosiła 13,1% w grupie BCLLfxZ, 14,5% w grupie DCLLfxZ oraz 16,7% w grupach DCMZ oraz standardowej terapii. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o szczególnym znaczeniu były zdarzenia hepatotoksyczne, które były definiowane jako wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej stopnia 3. lub 4. lub aminotransferazy asparaginianowej. Ogółem, zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 15 (2,0%) pacjentów do 73. tyg., 1 w grupie BCLLfxZ, 4 w grupie DCLLfxZ oraz po 2 przypadki w grupach DCMZ i standardowej terapii. Do 104. tyg. odnotowano 18 (2,4%) przypadków zgonu, jednak żaden ze zgonów nie został uznany przez badaczy jako związany z badanymi lekami.

Autorzy badania wskazują, iż wyniki wszystkich analiz potwierdzają nie gorszą skuteczność trzech skróconych schematów leczenia wyłącznie doustnymi lekami w leczeniu gruźlicy odpornej na rifampicynę, w tym schematu BCLLfxZ zawierającego klofazyminę (pozostałe: BLMZ, BDLLfxZ).

Mykobakterioza płuc

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania włączono jedno RCT Zweijpfening 2024 dotyczące oceny klofazyminy jako technologii alternatywnej dla ryfampicyny w leczeniu choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium* (MAC-PD¹⁵). Ponadto uwzględniono dwa jednoramienne, prospektywne badania kohortowe Pfaeffle 2021 oraz Watanabe 2024, w których uwzględniono populacje pacjentów z chorobą płuc wywołaną przez *Mycobacterium avium* oraz przez *Mycobacterium abscessus*.

W RCT Zweijpfening 2024, 40 pacjentów losowo przydzielono do grupy ryfampicyny (19 pacjentów) lub klofazyminy (21 pacjentów) stosowanych jako uzupełnienie leczenia etambutolem i makrolidem. Po 6 miesiącach leczenia, w obu ramionach wykazano podobny odsetek konwersji posiewu płwociny: 58% (11/19) w przypadku ryfampicyny i 62% (13/21) w przypadku klofazyminy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przerwania badania, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych, był zbliżony w obu ramionach (26% vs 33%). W ramieniu klofazyminy częściej obserwowano występowanie biegunki (76% vs 37%; p=0,012), podczas gdy bóle stawów występowały częściej w ramieniu ryfampicyny (37% vs 5%; p=0,011). Nie odnotowano różnicy pod względem częstości występowania skorygowanego wydłużenia odstępu QT pomiędzy grupami.

Celem prospektywnego, jednoramiennego badania Pfaeffle 2021 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dodania klofazyminy do wieloskładnikowych schematów antybiotykowych w leczeniu lekoopornych zakażeń NTM. Powodzenie leczenia osiągnięto u 21 (58%) pacjentów (OS: 97%, przyczyna 1 zgonu nie została przypisana NTM lub leczeniu). Spośród 27 pacjentów, od których pobrano posiew w celu udokumentowania wyleczenia mikrobiologicznego, u 13 (48%) utrzymano konwersję hodowli podczas leczenia (mediana czasu konwersji: 7 tyg.). U pacjentów z zakażeniem *M. abscessus* obserwowano wyższą szansę na powodzenie leczenia niż u pacjentów z zakażeniem *Mycobacterium avium* (wynik nie osiągnął IS). Wśród 15 (39%) pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane najczęstsze obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka, ból brzucha, anoreksja lub wymioty) u 12 (31%) pacjentów, pigmentacja skóry u 6 (15%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wydłużenia odstępu QT.

W prospektywnym, jednoramiennym badaniu Watanabe 2024 ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo klofazyminy stosowanej w schemacie wielolekowym w leczeniu chorób płuc wywołanej MAC-PD oraz MABS-PD. W analizie skuteczności uwzględniono wyniki 64 pacjentów, którzy kontynuowali CFZ przez >6 miesięcy, konwersja hodowli została odnotowana u 33 (51,6%) pacjentów. Współczynnik konwersji hodowli dla każdego

¹⁴populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego schematu leczenia (populacja bezpieczeństwa); populacja per-protocol obejmowała uczestników z populacji mITT, którzy otrzymywali przez mniej niż 7 dni lek, który nie został przypisany zgodnie z protokołem, ukończyli leczenie zgodnie z protokołem lub leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub zgonem.

¹⁵Ze względu na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej, opis badania oraz wyników opracowano na podstawie doniesień konferencyjnych

szczeplu bakteryjnego wynosił 14 (41,2%) dla MAC-PD, 11 (58,0%) dla *M. abscessus*-PD oraz 8 (72,7%) dla *M. massiliense*-PD. Łącznie 14 pacjentów (21,9%) spełniało kryteria wydłużenia odstępu QTc. Trzech z nich przerwało leczenie klofazyminą, a 11 kontynuowało leczenie. U żadnego z pacjentów nie odnotowano zaburzeń rytmu serca. Spośród 71 pacjentów (w tym, u 7 których przerwano leczenie klofazyminą w ciągu 2 miesięcy) u 14 (19,7%) wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zaprzestania podawania klofazyminy (5 z powodu pigmentacji, 3 z powodu wydłużenia odstępu QTc, 3 z powodu objawów żołądkowo-jelitowych oraz po 1 z powodu wypadania włosów, zaburzeń czynności wątroby i hiponatremii).

Ograniczenia włączonych badań/analizy:

- włączone RCT stanowiły badania bez zaślepienia;
- w odniesieniu do wskazania mykobakterioza, badania uwzględnione w opracowaniu obejmują pacjentów z chorobą płuc wywołaną przez *Mycobacterium Avium Complex* oraz *Mycobacterium abscessus*. Nie odnaleziono prospektywnych badań kohortowych dotyczących innych prątków atypowych.
- RCT Song 2024 oraz Yao 2023 obejmują wyłącznie populację chińską, natomiast badanie Watanabe 2024 - japońską;
- w badaniach Song 2024, Yao 2023 ocenianą populację stanowili pacjenci z MDR-TB, natomiast badanie Guglielmetti 2025 objęło pacjentów z potwierdzoną RR-TB wrażliwą na fluorochinolony;
- ze względu na odmienne projekty oraz heterogeniczność populacji uwzględnionych RCT odstąpiono od próby przeprowadzenia metaanalizy;
- uwzględnione RCT przeprowadzono na relatywnie niewielkiej liczbie pacjentów.

Podsumowanie wyników przeglądu Agencji z 2021 r. (opracowanie OT.4211.21.2021)

W ramach poprzedniego przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 r. do opracowania włączono trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej: Lan 2020, Ahmad 2019 i Haraus 2018 (dot. populacji pediatrycznej) oraz dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium complex* (Nasiri 2021 i Nasiri 2020). Odnaleziono także trzy badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania klofazyminy do standardowych schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej Du 2020 (MDR-TB), Duan 2019 (MDR-TB) oraz Wang 2018 (XDR-TB).

Przegląd Lan 2020 dotyczył zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku przeciwgruźliczego. Łącznie w analizie uwzględniono dane 8 622 pacjentów. W przypadku klofazyminy 12 z 1 712 (1,6% [95%CI: 0,5; 5,3]; w oparciu o model efektu losowego) pacjentów musiało odstawić lek, w trakcie jego stosowania. Powodami odstawienia klofazyminy było: przebarwienie skóry (42%), wysypka (17%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (33%), oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (8%). Stosując trzy różne podejścia analityczne, wykazano, że klofazymina jest jednym z trzech leków (obok fluorochinolonów późniejszej generacji i bedakiliny) z najniższą częstością przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Ahmad 2019 miał na celu ocenę związku powodzenia leczenia i zgonu z zastosowaniem poszczególnych leków oraz optymalnej liczby i czasu trwania terapii u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną. W porównaniu z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem, sukces terapeutyczny był związany ze stosowaniem linezolidu, karbapenemów, moksyflokscyny, bedakiliny i klofazyminy. Klofazymina i karbapenemy wiązały się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia, ale nie zmniejszeniem liczby zgonów. Natomiast u pacjentów z XDR TB stosowanie linezolidu i bedakiliny wiązało się ze znacznie większym powodzeniem leczenia i niższą śmiertelnością, podczas gdy stosowanie klofazyminy było związane tylko z niższą śmiertelnością.

W badaniach RCT, Du 2020 oraz Duan 2019 populacją byli pacjenci z MDR-TB, natomiast badanie Wang 2018 objęło pacjentów z potwierdzonym XDR-TB. Korzystny wynik, definiowany jako wyleczenie i/lub zakończenie leczenia, osiągnęło 68,7% pacjentów stosujących klofazyminę w badaniu Du 2020, 65,1% w badaniu Duan 2019 oraz 36,4% w badaniu Wang 2018 w porównaniu do grupy kontrolnej, w której korzystny wynik osiągnęło odpowiednio 64,7%, 47,3% oraz 44,4%. Tylko w badaniu Duan 2019 różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p=0,034$). W przypadku zdarzeń niepożądanych, we wszystkich badaniach odnotowywano występowanie przebarwień skóry w grupie klofazyminy istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. Różnice w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. uszkodzenie wątroby [z wyjątkiem badania Duan2019], objawy żołądkowo-jelitowe, uszkodzenia nerek) były nieistotne statystycznie.

Metaanaliza Nasiri 2021 miała na celu ocenę charakterystyki i efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem zakażenia *Mycobacterium avium Complex* (MAC) leczonych schematem opartym na klofazyminie. Do metaanalizy włączono 19 badań oceniających skuteczność terapii zawierających klofazyminę oraz 21 badań bez klofazyminy w schemacie leczenia. Wśród włączonych badań oceniających klofazyminę 6 dotyczyło pacjentów z zakażeniem MAC – postać płucna, bez HIV. Szacowane zbiorcze wskaźniki powodzenia leczenia ogółem wyniosły 56,8% (95%CI: 47,0; 66,5%) w grupie z badaniami zawierającymi w schemacie klofazyminę i 67,9% (95%CI: 62,0; 73,8%) w grupie z badaniami bez klofazyminy (postać płucna i rozsiana zakażenia). Wskaźniki powodzenia leczenia były wyższe - 58,7% (95%CI: 48,7; 69,0%) w leczeniu pacjentów z HIV z rozsianym zakażeniem MAC w porównaniu do pacjentów z zakażeniem postacią płucną zakażenia MAC bez zakażenia HIV – 51,0% (95%CI: 24,1; 77,7%).

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem nie wystąpiono z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.302.2025.1.AD) w 2024 r. wydano łącznie 3 zgody na refundację produktu Lamprene dla 2 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 3 750 PLN. Jednocześnie z danych przekazanych przez MZ wynika, iż dla pacjentów w analizowanych wskazaniach były sprowadzane również inne niż wnioskowany, produkty lecznicze w tym: Trecator, Ethide, Cycloserine, Mycobutin, Deltyba, Arikayce liposomal.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu, cena netto produktu Lamprene wynosi 1 250,00 PLN za opakowanie (szacunkowa cena netto).

Zgodnie z oszacowaniami Agencji leczenie 1 pacjenta z gruźlicą płuc lekiem Lamprene może kosztować od 3 049,30 zł (3 opakowania leku przez 6 mies.) do 12 197,20 zł (8 opakowań leku przez 24 mies.).

Leczenie 1 pacjenta z mykobakteriozą płuc lekiem Lamprene może kosztować od 6 098,60 zł (dawka 100 mg dziennie przez 12 mies.) do 22 869,75 zł (dawka 200 mg przez 24 mies.).

Wydatki płatnika publicznego wynikające z refundacji produktu Lamprene obliczono uwzględniając średnią roczną liczbę opakowań zrefundowanych w poszczególnych wskazaniach w latach 2021-2024 wg danych MZ oraz następujące scenariusze liczebności populacji:

- podstawowy: 2 dorosłych pacjentów – 1 z gruźlicą wielolekooporną oraz 1 z mykobakteriozą płuc;
- maksymalny: maksymalna liczba pacjentów leczonych w latach 2021-2024 wg danych MZ – 11 pacjentów z gruźlicą wielolekooporną oraz 4 pacjentów z mykobakteriozą płuc.

Oszacowane na podstawie powyższych założeń średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z zastosowaniem produktu Lamprene wynoszą:

- 4 573,95 PLN w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej,
- 6 098,60 PLN w leczeniu mykobakteriozy.

Przy uwzględnieniu maksymalnej liczby pacjentów leczonych w latach 2021-2024 wg danych MZ (11 pacjentów – gruźlica płuc wielolekooporna; 4 pacjentów – mykobakterioza płuc) refundacja produktu Lamprene w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z rocznymi wydatkami płatnika publicznego w wysokości:

- 50 313,45 PLN w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej;
- 24 394,40 PLN w leczeniu mykobakteriozy.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia (decyzję o czasie trwania leczenia podejmuje lekarz na podstawie stanu pacjenta) oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Lamprene, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego.

8. Źródła

Badania pierwotne	
endTB (Guglielmetti 2025)	Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, Gouillou M, Abubakirov A, Baudin E, et al. Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis. <i>N Engl J Med</i> 2025;392:468–82.
Pfaeffle 2021	Pfaeffle HOI, Alameer RM, Marshall MH, Houpt ER, Albon DP, Heysell SK. Clofazimine for treatment of multidrug-resistant non-tuberculous mycobacteria. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2021 Oct;70:102058. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102058. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34293446.
Song 2024	Song Y, Shu W, Pei Y, Du J, Wu G, Wang H, et al. Nine months of bedaquiline, linezolid, levofloxacin, clofazimine, and cycloserine chemotherapy for rifampicin/multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized, open-label non-inferiority trial in China. <i>BMC Med.</i> 2024 Sep 19;22(1):401. doi: 10.1186/s12916-024-03633-3. Erratum in: <i>BMC Med.</i> 2024 Oct 15;22(1):465. doi: 10.1186/s12916-024-03694-4. PMID: 39300460; PMCID: PMC11414228.
Wang 2023	Wang, M. G., Liu, X. M., Wu, S. Q., & He, J. Q. (2023). Impacts of clofazimine on the treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis. <i>Microbes and infection</i> , 25(1-2), 105020. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2022.105020
Watanabe 2024	Watanabe F, Fujiwara K, Furuuchi K, Ito M, Hanada K, et al. Clofazimine serum concentration and safety/efficacy in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease treatment. <i>Respir Med.</i> 2024 Sep;231:107718. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107718. Epub 2024 Jun 17. PMID: 38897551.
Yao 2023	Yao G, Zhu M, Nie Q, Chen N, Tu S, Zhou Y, Xiao F, Liu Y, Li X, Chen H. Improved outcomes following addition of bedaquiline and clofazimine to a treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. <i>J Int Med Res.</i> 2023 Jan;51(1):3000605221148416. doi: 10.1177/03000605221148416. PMID: 36719280; PMCID: PMC9893081.
Zweijpfenning 2023	Zweijpfenning S M.H., Aarnouste R, Boerre M J, Magis-Escurra C, et al. Safety and Efficacy of Clofazimine as an Alternative for Rifampicin in <i>Mycobacterium avium</i> Complex Pulmonary Disease Treatment. <i>Chest Journal.</i> https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.11.038
Rekomendacje kliniczne	
ATS/CDC/ERS/IDSA 2025	Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> Vol 211, Iss 1, pp 15–33, Jan 2025. DOI: 10.1164/rccm.202410-2096ST
CTS 2022	Brode, S. K., Dwiłow, R., Kunimoto, D., Menzies, D., & Khan, F. A. (2022). Chapter 8: Drug-resistant tuberculosis. <i>Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine</i> , 6(sup1), 109–128. https://doi.org/10.1080/24745332.2022.2039499
Konsensus 2022	C. Lange et al., Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases, <i>Lancet Infect Dis</i> 2022; 22: e178–90, https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00586-7/fulltext
Kumar 2024	Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TGD, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. <i>Clinical Medicine</i> 24 (2024) 100017. https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100017
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline Tuberculosis (NG 33). www.nice.org.uk/guidance/ng33
Otto-Knapp 2024	Otto-Knapp R, Bauer T, Brinkmann F, et al. Treatment of MDR, Pre-XDR, XDR, and Rifampicin-Resistant Tuberculosis or in Case of Intolerance to at Least Rifampicin in Austria, Germany, and Switzerland. <i>Respiration.</i> 2024;103(9):593-600. doi: 10.1159/000539410. Epub 2024 May 29. PMID: 38810608; PMCID: PMC11373575.
PTN AIDS 2023	Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023. Redakcja wydania 2023: Miłosz Parczewski, Magdalena Witak-Jędra, Bogusz Aksak-Wąs, ISBN 978-83-67471-12-1, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS Warszawa–Szczecin 2023, https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf
WHO 2022	World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update
WHO 2024	World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis Rapid communication June 2024
Pozostałe publikacje	
Baza Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs	Baza Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&ApplNo=019500 [dostęp: 23.03.2025 r.]
Baza EudraVigilance	Baza EudraVigilance: https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages [dostęp: 25.03.2025 r.]
Baza FAERS	Baza FAERS: https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis [dostęp: 25.03.2025 r.]
Baza VigiAccess	Baza VigiAccess: https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 25.03.2025 r.]

ChPL Lamprene	ChPL Lamprene (Francja): https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67132888&typedoc=R [dostęp: 23.03.2025 r.]
Słownik bazy Drugs@FDA	Słownik bazy Drugs@FDA: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=glossary.page#discontinued_drug [dostęp: 23.03.2025 r.]
Ulotka Lamprene	Ulotka Lamprene (USA), data zatwierdzenia 01/2019: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019500s014lbl.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla wskazań: wielolekooporna gruźlica płuc oraz mykobakterioza płuc (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2025 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"clofazimine"[All Fields] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	425
2	"clofazimine"[MeSH Terms] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	163
3	"lamprene"[All Fields] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	425
4	#1 OR #2 OR #3	425
5	"mycobacter*[All Fields] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	19 591
6	"nontuberculous mycobacteria"[MeSH Terms] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	2 154
7	"mycobacterium infections, nontuberculous"[MeSH Terms] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	2 746
8	#5 OR #6 OR #7	20 137
9	"tuberculosis, multidrug resistant"[MeSH Terms] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	1 959
10	"tuberculosis"[All Fields] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	34 520
11	"resistan"[All Fields] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	320 893
12	"MDR"[All Fields] AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	10 597
13	#10 AND #11	7 383
14	#10 AND #12	1 804
15	#9 OR #13 OR #14	7 451
16	#4 AND #8	239
17	#4 AND #15	194
18	#16 OR #17	315
19	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR ("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract]) OR ("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask*[Title/Abstract]) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract]) AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	289 305
20	"systematic*[Title/Abstract] AND ("bibliographic*[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract]) OR ("comprehensive*[Title/Abstract] AND ("bibliographic*[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract]) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*[Title/Abstract] OR "meta analyz*[Title/Abstract] OR "meta analyt*[Title/Abstract] OR "metaanaly*[Title/Abstract] OR "metaanalyz*[Title/Abstract] OR "metaanalyt*[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])) AND 2021/06/01:2025/03/05[Date - Publication]"	366 591

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	#18 AND #19	28
22	#18 AND #20	15
23	#21 OR #22	42

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań: wielolekooporna gruźlica płuc oraz mykobakterioza płuc (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2025 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	clofazimine.ab,kw,ti.	4 731
2	exp clofazimine/	10 078
3	lamprene.ab,kw,ti.	148
4	#1 OR #2 OR #3	11 552
5	exp mycobacteriosis/	329 942
6	exp atypical mycobacteriosis/	36 404
7	exp Mycobacterium/	250 182
8	"mycobacter*".af,ab,kw,ti.	455 695
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	661 035
10	#4 AND #9	8 657
11	tuberculosis.ab,kw,ti.	503 430
12	"resistan*".ab,kw,ti.	33 448 652
13	"mdr".ab,kw,ti.	83 013
14	#11 AND #12	73 336
15	#11 AND #13	17 751
16	#11 OR #14 OR #15	503 430
17	#4 AND #16	3 234
18	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((rationale or evidence) adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	1 899 532
19	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	3 964 453
20	#10 AND #18	265
21	#10 AND #19	779
22	#20 OR #21	960
23	#22 limit to yr="2021 -Current"	257
24	#17 AND #18	168
25	#17 AND 19	385
26	#24 OR #25	506
27	#26 limit to yr="2021 -Current"	185
28	#23 OR #27	281

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań: wielolekooporna gruźlica płuc oraz mykobakterioza płuc (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2025 r.).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(clofazimine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	253
#2	MeSH descriptor: [Clofazimine] explode all trees	126
#3	(Lamprene):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#4	#1 OR #2 OR #3	253
#5	(mycobacter*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2525
#6	MeSH descriptor: [Nontuberculous Mycobacteria] explode all trees	99
#7	MeSH descriptor: [Mycobacterium Infections, Nontuberculous] explode all trees	623
#8	#5 OR #6 OR #7	2812
#9	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	289
#10	(tuberculosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8300
#11	(resistan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	97625
#12	(MDR):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	898
#13	#10 AND #11	1342
#14	#10 AND #12	327
#15	#9 OR #13 OR #14	1358
#16	#4 AND #8	149
#17	#4 AND #15	72
#18	#16 OR #17	201
#19	#18 in Cochrane Reviews Filters: from May 2021 to Apr 2025	0
#20	#18 in Trails Filters: from year 2021 to 2025	40