

July 2020

Ditulis oleh: Lindsay McKenna

Ditinjau oleh: Christophe Perrin, Diptendu Bhattacharya, Gloria Kerubo Moses, Jennifer Furin, Jimmy Galarza Castillo, Lynette Mabote, Mike Frick, Oxana Rucsineanu, Sergey Kondratyuk, and Vivian Cox

I. PENDAHULUAN DAN LATAR BELAKANG

Pada 2020, organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengeluarkan pedoman yang diperbarui, yang menegakkan standar global yang baru mengenai perawatan untuk **pengobatan tuberkulosis yang resistan terhadap obat (DR-TB)**.¹ Pedoman yang diperbarui itu menguatkan kembali penggunaan regimen terstandar yang lebih pendek dan bergerak menjauhi penggunaan **obat injeksi** (lihat kotak dibawah) yang sebelumnya dianggap sebagai fondasi pengobatan untuk TB yang resistan obat.

WHO pertama kali memperkenalkan pedoman yang mendukung penggunaan regimen standar yang lebih pendek untuk TB yang resistan terhadap obat pada 2016.² Selama beberapa , dan sebagai tanggapan untuk bukti yang muncul, WHO memodifikasi komposisi regimen standar yang lebih pendek yang direkomendasikannya di bawah **persyaratan program**, yang mengganti obat suntik dengan bedaquiline. Dalam literasi terbaru dari pedomannya, WHO juga mendukung penggunaan regimen lebih pendek berbasis bedaquiline lainnya di bawah **persyaratan penelitian operasional** (yaitu **regimen Nix-TB** yang baru dan yang dimodifikasi untuk regimen standar yang lebih pendek).³

Standar perawatan global yang baru menawarkan regimen pengobatan yang lebih pendek, lebih efektif dan kurang toksik. Standar global yang baru ini juga memperjelas apa yang dipertaruhkan ketika orang dan masyarakat yang terdampak TB yang resistan terhadap obat tidak dapat mengakses pengobatan terbaik yang tersedia—yaitu morbiditas berkepanjangan dan absen dari pekerjaan yang menyebabkan kehilangan pendapatan dan ketidakstabilan finansial, pengembangan dan penularan resistensi terhadap obat lebih lanjut, dan meningkatnya risiko cacat permanen dan kematian.

Kami menuliskan pedoman ini untuk membantu para aktivis: membongkar pedoman WHO terbaru; memahami bukti di belakang setiap regimen yang direkomendasikan WHO; mengidentifikasi hambatan ketersediaan, aksestabilitas, dan keterjangkauan; dan meminta pertanggungjawaban pemerintah dan aktor lain untuk memastikan semua orang dan masyarakat yang terdampak TB yang resistan obat dapat berbagi manfaat dari kemajuan ilmiah. Pedoman ini menyarankan tindakan yang aktivis dapat ambil untuk mempromosikan akses yang adil untuk standar perawatan global yang baru untuk TB yang resistan obat.

ISTILAH KUNCI

TUBERKULOSIS YANG RESISTAN OBAT mencakup bentuk TB Yang resistan terhadap obat-obatan utama (lihat bagian II).

PERSYARATAN PROGRAM adalah persyaratan rutin yang melaluinya program TB nasional beroperasi dan mengobati TB.

PERSYARATAN PENELITIAN OPERASIONAL mengharuskan program TB nasional memantau pengobatan TB dengan lebih cermat daripada di bawah persyaratan program dan mengumpulkan data mengenai keamanan dan kemanjuran obat dan/atau regimen pengobatan yang belum terbukti atau didukung untuk penggunaan programatik yang lebih luas, dan yang untuknya diperlukan penelitian tambahan.

REGIMEN NIX-TB REGIMEN (juga disebut sebagai BPaL) adalah regimen enam sampai dengan sembilan bulan yang terdiri bedaquiline, pretomanid, dan linezolid, serta direkomendasikan oleh WHO di bawah kondisi yang sangat spesifik (lihat bagian II)



Obat suntik, amikacin, kanamycin, capreomycin, dan streptomycin, yang sebagian besar juga disebut dengan aminoglikosida, yang sebelumnya dianggap sebagai komponen penting pengobatan untuk TB yang resistan terhadap obat. Obat-obatan ini, yang diberikan setiap hari melalui suntikan, memiliki efek samping toksik yang dapat menyebabkan cacat permanen, termasuk kehilangan pendengaran, dan kanamycin dan capreomycin telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kegagalan pengobatan dan kematian. Kelompok obat-obatan lain yang digunakan untuk mengobati DR-TB yang dikenal sebagai carbapenems juga diberikan melalui suntikan tetapi tidak digunakan secara rutin dan oleh karenanya dianggap sebagai kategori terpisah.

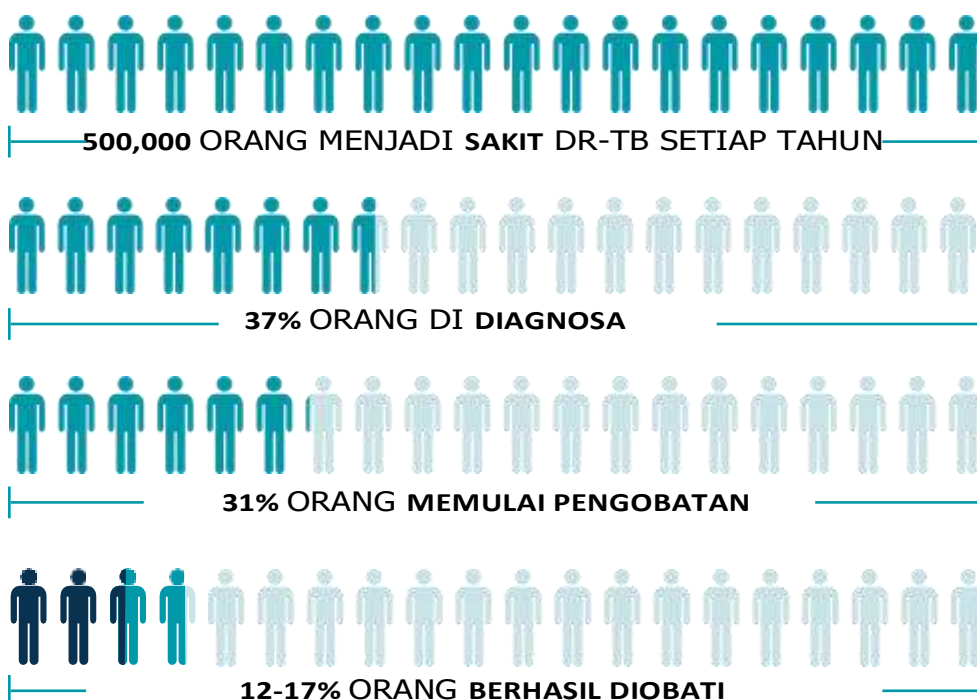
i. Sembilan sampai dengan 12 bulan dari clofazimine, levofloxacin (atau moxifloxacin), ethambutol, dan pyrazinamide; ditambah dengan bedaquiline selama enam bulan pertama dan dosis tinggi isoniazid, ethionamide (atau prothionamide) selama empat sampai dengan enam bulan pertama.

II. MENDEFINISIKAN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT

Setiap obat yang digunakan untuk mengobati TB memiliki mekanisme kerja yang spesifik untuk melumpuhkan dan membunuh bakteri TB. Mutasi bakteri tertentu dapat menonaktifkan atau mencegah obat memasuki sel bakteri TB atau menjalankan mekanisme kerjanya. Mutasi yang menimbulkan resistensi dapat terjadi secara alamiah atau berkembang dari waktu ke waktu setelah paparan obat yang tidak memadai atau tidak teratur. TB yang resisten terhadap obat dapat ditularkan dari orang ke orang, disebut sebagai resistensi primer atau yang ditularkan, atau resistensi yang dikembangkan karena pengobatan TB yang terputus atau tidak selesai, yang disebut sebagai resistensi yang diperoleh.⁴

Diperkirakan 500.000 orang menjadi sakit dengan TB yang resisten obat setiap, namun hanya 37 persen dari orang-orang ini yang didiagnosa (186.722), dan hanya 31 persen yang memulai pengobatan (156.071). Tingkat kesuksesan pengobatan global di antara mereka yang terdiagnosa dan diobati berkisar dari 39 sampai dengan 56 persen, tergantung pada tingkat resistensi.⁴

Gambar 1. Kesenjangan global dalam diagnosis dan pengobatan TB yang resisten obat



TB yang resisten obat datang dalam banyak bentuk. Sub-kategori di bawah payung TB yang resisten obat didefinisikan oleh obat(obatan) yang resisten terhadap bakteri TB (lihat Gambar 2).

Sebelum 2016, WHO merekomendasikan regimen individual selama 18 sd 24 bulan yang dikembangkan di atas tulang punggung yang terdiri dari **fluoroquinolone** dan **aminoglikosida** (obat yang diinjeksikan). Warisan kebijakan dan praktik ini jelas dalam terminologi yang digunakan untuk mengindikasikan tingkat resistensi dan untuk menentukan kelayakan pengobatan dengan regimen standar yang lebih pendek (lihat bagian III). Pada 2018, WHO memprioritaskan amikacin dan melarang penggunaan kanamycin dan capreomycin untuk pengobatan TB yang resisten obat namun definisi dari TB yang resisten obat pra-ekstensif

MEKANISME KERJA adalah metode yang melaluinya obat TB menonaktifkan atau membunuh bakteri TB (contohnya dengan menghalangi produksi energi [bedaquiline] atau pertumbuhan melalui sintesis dinding sel [delamanid]).

FLUOROQUINOLONES adalah kelas obat antibiotik yang bekerja dengan menghalangi sintesis DNA bakteri (misalnya levofloxacin dan moxifloxacin).

AMINOGLYCOSIDES, yang diberikan melalui injeksi, adalah kelas obat-obatan antibiotik yang bekerja dengan menghalangi sintesis protein bakteri (misalnya amikacin, kanamycin, capreomycin, dan streptomycin).

(TB RO Pra X) dan TB yang resisten obat ekstensif (TB ROX), dan kapasitas laboratorium untuk menguji resistansi terhadap obat-obatan TB yang baru dan yang digunakan kembali semakin penting namun belum bisa mengejar ketinggalan (lihat Sorotan 1).

Figure 2. Jenis resistansi tuberkulosis

DS-TB	rifampicin	Sensitif obat atau rentan terhadap obat TB
	isoniazid	
RR-TB	⊗ rifampicin	TB resistan - rifampicin
	isoniazid	
HR-TB	rifampicin	TB resistan - isoniazid
	⊗ isoniazid	
MDR-TB	⊗ rifampicin	TB resistan - berbagai obat
	⊗ isoniazid	
TI/NR-MDR-TB	⊗ rifampicin	Intoleransi pengobatan atau tidak responsif MDR-TB
	⊗ isoniazid	
FQ-R-MDR-TB	⊗ rifampicin	Resistan fluoroquinolone - MDR-TB
	⊗ isoniazid	
	⊗ fluoroquinolone	
Pre-XDR-TB	⊗ rifampicin	TB resistan obat pra-ekstensif
	⊗ isoniazid	
	fluoroquinolone	
	⊗ aminoglycoside	
XDR-TB	⊗ rifampicin	TB yang resistan obat secara ekstensif
	⊗ isoniazid	
	⊗ fluoroquinolone	
	⊗ aminoglycoside	

III. MEMBUKA PEDOMAN ORGANISASI KESEHATAN DUNIA (WHO)

Pembaruan 2020 untuk *Pedoman konsolidasi Tuberkulosis WHO, Modul 4: Pengobatan—pengobatan Tuberkulosis yang Resistan Terhadap Obat*, mengubah standar global perawatan TB yang resistan terhadap obat dalam sejumlah cara penting. Dengan merekomendasikan penggunaan bedaquiline menggantikan obat injeksi dalam sembilan sd 12 bulan regimen standar dan mendukung penggunaan regimen lebih pendek berbasis bedaquiline yang lain di bawah persyaratan penelitian operasional, bedaquiline telah menjadi komponen inti dari semua regimen untuk pengobatan TB yang resistan obat.⁵

DS-TB : drug-sensitive atau drug-susceptible TB (TB yang sensitif atau rentan terhadap obat); TB yang tidak resistan terhadap obat TB apapun.

RR-TB : rifampicin-resistant TB; TB yang resistan terhadap rifampicin

HR-TB: isoniazid-resistant TB; TB yang resistan terhadap isoniazid.

MDR-TB : multidrug-resistant TB (TB yang resistan terhadap banyak obat); TB yang resistan terhadap isoniazid dan rifampicin

TI/NR-MDR-TB : treatment intolerant atau non-responsive MDR-TB; TB yang resistan terhadap isoniazid dan rifampicin dan tidak meresponi regimen pengobatan standar dan/atau memiliki efek samping akibat pengobatan yang amat berat.

FQ-R-MDR-TB : fluoroquinolone-resistant MDR-TB; TB yang resistan terhadap isoniazid, rifampicin, dan fluoroquinolones (misalnya levofloxacin atau moxifloxacin).

PRE-XDR-TB : pre-extensively drug-resistant TB (TB yang resistan obat pra-ekstensif); TB yang resistan terhadap isoniazid, rifampicin, dan fluoroquinolones (misalnya levofloxacin atau moxifloxacin) atau obat suntik lini kedua, yang juga disebut sebagai aminoglycosida (misalnya amikacin).

XDR-TB : extensively drug-resistant TB (TB yang resistan obat secara ekstensif); TB yang resistan terhadap isoniazid, rifampicin dan fluoroquinolones (misalnya levofloxacin atau moxifloxacin) dan obat injeksi lini kedua, yang juga disebut sebagai aminoglycosida (misalnya amikacin).

Regimen untuk pengobatan resistan obat ini mencakup:

- 1 di bawah persyaratan program rutin, dan hanya untuk RR-/MDR-TB, sembilan sd 12 bulan regimen standar yang lebih pendek dengan bedaquiline diberikan menggantikan obat injeksi;²
- 2 di bawah persyaratan program rutin, 18 sd 20 bulan regimen individual yang semuanya oral terdiri dari empat sd lima obat yang dipilih sesuai dengan prioritas pengelompokan obat yang direkomendasikan oleh WHO pada tahun 2018/2019 (lihat Tabel 1);
- 3 di bawah persyaratan penelitian operasional, modifikasi untuk sembilan sd 12 bulan regimen standar yang lebih pendek dengan bedaquiline diberikan menggantikan obat injeksi. Modifikasi mungkin mencakup, sebagai contoh, linezolid yang diberikan menggantikan ethionamide/prothionamide; dan
- 4 di bawah persyaratan penelitian operasional, dan hanya untuk MDR-TB dengan tambahan resistensi terhadap fluoroquinolone (FQ-R-MDR-TB), enam sd sembilan bulan regimen BPAL atau Nix-TB, yang terdiri dari bedaquiline, pretomanid, dan linezolid.

Tabel 1. Pengelompokan obat-obatan yang direkomendasikan penggunaannya dalam regimen -regimen individual

Kelompok [Langkah-langkah untuk menyusun regimen individual]	Obat (obatan)	Singkatan
Kelompok A [menyertakan ketiga obat tersebut]	levofloxacin atau moxifloxacin	L, Lfx M, Mfx
	bedaquiline	J, Bdq
	linezolid	Lzd
Kelompok B [tambahkan satu atau dua obat]	clofazimine	Cfz
	cycloserine atau terizidone	Cs Trd
	ethambutol	E
Kelompok C [tambahkan untuk melengkapi regimen empat sampai lima obat efektif bila obat-obatan dari kelompok A dan B tidak dapat digunakan]	delamanid	D, Dlm
	pyrazinamide	Z, PZA
	imipenem-cilastatin atau meropenem	Imp-Cln Mpm
	amikacin (atau streptomycin)	Am (S)
	prothionamide atau ethionamide	Pto Eto
	p-aminosalicylic acid	PAS

Tambahan dalam menentukan apakah regimen direkomendasikan di bawah persyaratan program rutin atau penelitian operasional—ditentukan terutama oleh kuantitas dan kualitas dari data keamanan dan kemanjuran yang tersedia—pembaruan 2020 untuk *Pedoman Konsolidasi Tuberkulosis WHO, Modul 4: Pengobatan – Pengobatan Tuberkulosis yang Resistan Terhadap Obat* mengartikulasikan kriteria penting lainnya dalam menentukan regimen mana yang harus ditawarkan pada seseorang. Faktor-faktor untuk dipertimbangkan dalam memilih regimen termasuk **profil kerentanan obat** individu, paparan sebelumnya terhadap obat-obatan TB lini kedua, jenis dan keparahan penyakit TB, usia, dan adanya ko-infeksi, ko-morbiditas, atau kondisi lainnya.

PROFIL KERENTANAN OBAT: obat-obatan yang kerentanannya (atau kurangnya resistensi) didokumentasikan oleh seseorang.

ii. Sembilan sd 12 bulan clofazimine, levofloxacin (atau moxifloxacin), ethambutol, dan pyrazinamide; ditambah dengan bedaquiline selama enam bulan pertama dan dosis tinggi isoniazid, ethionamide (atau prothionamide) selama empat sd enam bulan pertama.

Bagaimana dengan orang dengan resistensi di luar RR-/MDR-TB?

Apabila jenis TB seseorang resistan terhadap pengobatan yang terkandung dalam regimen standar yang lebih pendek yaitu sembilan sd 12 bulan, di bawah persyaratan program rutin, mereka kemungkinan akan menerima regimen individu selama 18 sd 20 bulan yang dibuat sesuai dengan Tabel 1. Ini juga berlaku untuk orang yang tidak dapat mentolerir pengobatan yang terkandung dalam regimen yang lebih pendek yaitu sembilan sd 12 bulan. Atau, dan tergantung pada sejumlah faktor, yang terpenting adalah tingkat resistensi obatnya, orang tersebut dapat menerima pengobatan dengan versi yang dimodifikasi yaitu regimen standar yang lebih pendek selama sembilan sd 12 bulan atau regimen Nix-TB selama enam sd sembilan bulan—tetapi hanya di bawah persyaratan penelitian operasional karena ketidakpastian mengenai keamanan dan kemanjuran regimen -regimen ini (lihat bagian IV).

Bagaimana dengan orang dengan TB yang resistan isoniazid (HR-TB)?

Pada orang dengan TB yang resistan terhadap isoniazid saja, WHO merekomendasikan enam bulan regimen yang terdiri dari rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, dan levofloxacin.⁷ Orang yang tidak bisa mentolerir pengobatan dengan levofloxacin dapat diobati dengan rifampicin, ethambutol, dan pyrazinamide selama enam bulan. Dosis isoniazid yang lebih tinggi mungkin dapat mengatasi resistensi yang disebabkan oleh mutasi tertentu (*inhA*), namun bukti pada manusia terbatas. Apakah akan menyertakan isoniazid atau tidak, dan pada dosis yang ditingkatkan atau standar, tergantung kebijaksanaan penyedia karena tidak ada bukti jelas bahwa penambahan isoniazid pada regimen -regimen ini menawarkan manfaat atau menyebabkan bahaya pada orang dengan HR-TB. Penggunaan kombinasi dosis tetap (daripada kebijaksanaan penyedia) dapat menentukan apakah isoniazid disertakan bersama dengan obat-obatan lainnya yang direkomendasikan untuk pengobatan HR-TB

SOROTAN 1: PENTINGNYA TES KERENTANAN OBAT

Tes kerentanan obat/Drug susceptibility testing (DST) digunakan untuk menentukan tingkat resistensi obat dan menginformasikan pilihan regimen. Tergantung pada obat yang diminati, tes kerentanan obat dapat dilakukan menggunakan tes genotipik atau kultur. Tes genotipik cepat (juga disebut sebagai tes molekuler) tersedia untuk mendeteksi resistensi rifampicin dan secara tipikal menginformasikan pilihan regimen awal. Tes kerentanan obat awal biasanya dilakukan dengan line probe assay (LPA), platform tes throughput tinggi, atau kultur, kemudian menentukan resistensi obat lebih jauh dan apakah penyesuaian regimen yang sesuai diperlukan.

Tes molekuler yang ada saat ini berfokus pada resistensi terhadap rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones, dan obat injeksi. Serupa dengan istilah yang digunakan untuk mengindikasikan tingkat resistensi, teknologi dan kapasitas laboratorium untuk tes kerentanan obat dibangun sekitar 18 sd 24 bulan regimen individu yang direkomendasikan WHO sebelum tahun 2016, yang komponen intinya adalah fluoroquinolone dan obat injeksi. Karena data tersedia, prioritas obat-obatan dan pedoman WHO terus berkembang, begitu pula prioritas untuk tes kerentanan obat.

Kemampuan untuk menguji kerentanan obat-obatan termasuk dalam enam sd 12 bulan regimen standar yang lebih pendek, serta obat-obatan lain dalam kelompok A dan B penting sekali untuk menginformasikan pilihan regimen, meningkatkan hasil pengobatan, mencegah resistensi obat lebih jauh, dan menjaga dari potensi risiko yang tidak perlu berkenaan dengan toksisitas yang berkaitan dengan pengobatan. Untuk informasi tambahan mengenai metode dan teknologi yang digunakan untuk melakukan tes kerentanan obat dan kebutuhan terkait serta pesan-pesan advokasi, silahkan lihat Pedoman Aktivis untuk Alat Diagnostik TB, <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.⁶

INHA: suatu mutasi yang mengubah resistensi tingkat rendah ke isoniazid, yang dapat diatasi dengan dosis yang lebih tinggi .

PROFIL KERENTANAN OBAT: obat-obatan yang kerentanannya (atau kurangnya resistensi) didokumentasikan oleh seseorang.

TES KERENTANAN OBAT: tes yang digunakan untuk menentukan resistensi terhadap obat.

TES GENOTIPIK: test yang mendeteksi TB dan resistensi obat dengan memperkuat DNA bakteri dan mendeteksi mutasi genetik yang menyebabkan resistensi terhadap obat-obatan tertentu (misalnya GeneXpert, Truenat).

KULTUR: test yang mendeteksi TB dan resistensi obat dengan mencoba menumbuhkan bakteri TB, termasuk dengan adanya obat TB (test fenotipik).

LINE PROBE ASSAY: test yang mendeteksi resistensi obat dengan memperkenalkan probe yang mengikat dan mengubah warna di hadapan DNA bakteri dengan mutasi yang menyebabkan resistensi terhadap obat spesifik (test genotipik).

PLATFORM TEST THROUGHPUT TINGGI: platform yang ditempatkan di laboratorium pusat yang mampu melakukan test molekuler pada banyak sampel pada saat yang bersamaan (test genotipik).









Bagaimana dengan orang yang hidup dengan HIV

Regimen yang digunakan untuk mengobati TB yang resistan obat di antara orang yang hidup dengan HIV adalah sama dengan yang digunakan untuk mengobati orang tanpa HIV, meskipun beberapa interaksi obat TB dan HIV dan toksisitas yang tumpang-tindih memerlukan perhatian dan pengelolaan yang cermat. Sebagai contoh, orang yang hidup dengan HIV yang menggunakan protease inhibitor atau efavirenz harus dipantau secara ketat atau mengganti pengobatan HIV untuk memulai pengobatan untuk TB yang resistan obat yang diberikan interaksi dengan bedaquiline (lihat Tabel 2). Orang yang hidup dengan HIV mungkin juga memerlukan penyesuaian untuk regimen pengobatan HIV / TB resistan obat mereka sebagai hasil dari toksisitas yang tumpang-tindih (lihat Tabel 3).

Table 2. Interaksi obat HIV dan TB yang resistan terhadap obat (DR-TB)

Obat Antiretroviral	Interaksi dengan obat DR-TB
ritonavir-boosted protease inhibitors (misalnya lopinavir/ritonavir)	Meningkatkan level bedaquiline; tidak boleh digunakan bersama
efavirenz	Menurunkan level bedaquiline; tidak boleh digunakan bersama Menurunkan level pretomanid; tidak boleh digunakan bersama

Table 3. Tabel 3. Toksisitas yang tumpang-tindih antara obat HIV and DR-TB ^{8,9,10,11,12,13}

	Supresi sumsum tulang/ kelainan darah zidovudine; linezolid
	Toksisitas sistem saraf pusat/efek kejiwaan efavirenz, didanosine, stavudine, rilpivirine; cycloserine
	Hepatotoksitas abacavir, atazanavir, darunavir, dolutegravir, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, lopinavir/ritonavir nevirapine, raltegravir, rilpivirine, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate; bedaquiline, ethambutol, isoniazid, PAS, pretomanid, pyrazinamide
	Asidosis laktat stavudine; linezolid
	Pankreatitis didanosine, lopinavir/ritonavir, stavudine; linezolid
	Neuropati perifer (syaraf tepi) didanosine, stavudine, zidovudine; cycloserine, isoniazid, linezolid
	Prolongasi QT atazanavir, efavirenz, rilpivirine; bedaquiline, delamanid, clofazimine, levofloxacin, moxifloxacin
	Neprotosisitas /efek pada ginjal lopinavir/ritonavir, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate; amikacin, streptomycin

Toksisitas, obat antiretroviral, dan obat TB dicantumkan dalam urutan abjad, bukan berdasarkan tingkat risiko atau kepentingannya,

SUPRESI SUMSUM TULANG / KELAINAN DARAH :

penurunan produksi sel darah dari sumsum tulang. Ini akan dimanifestasikan sebagai anemia (sel darah merah; menyebabkan kelelahan), neutropenia (sel darah putih; meningkatkan risiko infeksi parah), atau trombositopenia (trombosit; menyebabkan mudah memar atau pendarahan)

TOKSISITAS SISTEM SYARAF PUSAT / EFEK KEJIWAAN :

istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan sejumlah efek samping neurologis dan kejiwaan, termasuk kelemahan, mati rasa, pusing, gangguan konsentrasi, kebingungan, insomnia, depresi, pergolakan, halusinasi, psikosis, dan pikiran-pikiran bunuh diri.

HEPATOTOKSITAS :

kerusakan atau luka pada hati yang disebabkan oleh obat
asidosis laktat: ketika asam laktat terakumulasi dalam aliran darah, menyebabkan kelemahan, nyeri otot, dan rasa mual.

ASIDOSIS LAKTAT : ketika asam laktat terakumulasi dalam aliran darah, menyebabkan kelemahan, nyeri otot, dan rasa mual.

PANKREATITIS :

pembengkakan pada pankreas.

NEUROPATI

PERIFER(SYARAF TEPI) : kerusakan syaraf yang ekstrim, yang dapat menyebabkan mati rasa dan nyeri yang dimulai pada jari tangan dan kaki, menyebar ke atas.

PROLONGASI QT : gangguan pada aktivitas listrik pada jantung yang dapat menyebabkan gangguan serius (dan kadang fatal) pada ritme jantung.

NEFROTOKSISITAS / EFEK GINJAL : kerusakan atau luka pada ginjal yang diakibatkan oleh obat.

Bagaimana dengan anak dan remaja?

Penelitian sedang berlangsung untuk menginformasikan dosis yang tepat dan keamanan dari bedaquiline, delamanid, dan pretomanid untuk pengobatan TB yang resistan obat di antara anak-anak. Bedaquiline dan delamanid telah dipelajari pada anak-anak hingga usia enam dan tiga, dan evaluasi pada anak-anak yang lebih kecil sedang berlangsung. Sebuah penelitian mengenai pretomanid pada remaja dan anak-anak sedang direncanakan, tetapi tidak akan dimulai sampai penyelidikan lebih lanjut mengenai toksisitas reproduktif yang diamati dalam penelitian hewan dirampungkan. Saat ini, remaja dan anak-anak yang lebih besar kemungkinan menerima pengobatan dengan regimen standar yang lebih pendek selama sembilan sd 12 bulan, sementara anak-anak yang lebih kecil kemungkinan akan menerima pengobatan dengan regimen individu dengan atau tanpa delamanid, tergantung pada usia (misalnya dengan delamanid menggantikan bedaquiline untuk anak-anak yang berusia antara tiga dan lima; tanpa bedaquiline atau delamanid untuk anak-anak yang lebih muda dari tiga). Durasi regimen individu untuk anak-anak biasanya ditentukan oleh tempat dan keparahan penyakit TB. Modul 4 dari *Buku Pegangan Operasional WHO mengenai Tuberkulosis* menyertakan rekomendasi dosis berdasarkan usia dan berat badan untuk obat TB yang resistan obat pada anak-anak, yang beberapa diantaranya sekarang tersedia dalam formulasi yang ramah anak (lihat Sorotan 3).¹⁴

Bagaimana dengan orang hamil?

Orang hamil biasanya dikecualikan dalam uji coba klinis, yang membatasi data yang tersedia untuk menginformasikan pengobatan TB yang resistan obat selama kehamilan. Beberapa obat yang digunakan untuk pengobatan TB yang resistan obat dikontraindikasikan selama kehamilan. Ini mencakup obat injeksi (amikacin, streptomycin) dan ethionamide/prothionamide, yang terakhir dapat menghalangi orang hamil dari menerima pengobatan dengan rejim standar yang lebih pendek selama sembilan sd 12 bulan. Dalam pengaturan di mana ethionamide ditempatkan dengan obat lain seperti linezolid (contohnya di Afrika Selatan), wanita hamil dapat menerima pengobatan dengan regimen lebih pendek yang dimodifikasi selama sembilan sd 12 bulan. Sebagai alternatif, orang yang hamil dapat menerima pengobatan dengan regimen individu, yang komposisinya didasarkan pada gabungan data hewan, pendapat/pengalaman para ahli, dan analisis risiko-manfaat. Data dari kohort berjumlah 108 orang dari Afrika Selatan, yang 58 orang diantaranya diobati dengan regimen yang mengandung bedaquiline, menunjukkan bahwa bedaquiline dapat secara aman digunakan selama kehamilan.¹⁵

Bagaimana dengan orang dengan TB Ekstra Pulmonal?

TB ekstra pulmonal (TB ekstra Paru) dapat menjadi lebih parah dan sulit untuk diobati daripada TB pulmonal mengingat variabilitas dalam kemampuan obat-obatan TB untuk menjangkau dan menembus situs penyakit TB di luar paru-paru. Bentuk TB ekstra pulmonal yang tidak parah biasanya diasumsikan dapat disembuhkan dengan kombinasi obat-obatan dan durasi penggunaan yang sama dengan TB pulmonal. Namun begitu, penelitian dan kumpulan data program yang mendukung regimen yang lebih pendek untuk TB yang resistan obat tidak menyertakan orang dengan TB ekstra pulmonal. Mengingat kesenjangan data dan pentingnya memastikan paparan obat yang memadai pada situs penyakit TB, orang dengan **TB ekstra pulmonal yang parah** atau **penyakit TB yang ekstensif** mungkin akan menerima pengobatan dengan regimen individu selama ¹⁸ sampai dengan 20 bulan yang terdiri dari obat-obatan yang dapat menembus jaringan atau organ yang terdampak.

Bagaimana dengan orang dalam pengobatan Virus hepatitis C (HCV)

Obat antiviral yang langsung bekerja (Direct-acting antiviral drugs (DAAS)), yang digunakan untuk mengobati HCV, dicerna di organ hati oleh enzim yang dapat dihambat atau diinduksi oleh obat-obatan lain. Penghambatan enzim-enzim ini dapat menyebabkan metabolisme obat yang lebih lambat sehingga paparan obat lebih tinggi, dan induksi dapat menyebabkan metabolisme obat yang lebih cepat sehingga paparan obat lebih rendah. Rifamycins (rifampicin, rifapentine) yang digunakan untuk pengobatan TB yang peka obat, diketahui menginduksi enzim-enzim ini, dan menurunkan konsentrasi obat DAA ke tingkat yang sub-terapeutik. Data yang terbatas tersedia berkenaan dengan efek obat-obatan yang digunakan untuk mengobati TB yang resistan obat pada enzim yang terlibat dalam metabolisme obat DAA. Mengingat pengetahuan yang terbatas mengenai potensi interaksi antara obat DAA dan obat-obatan yang digunakan untuk mengobati TB yang resistan obat, orang dengan HCV menjalani pengobatan untuk TB yang resistan obat (DR-TB) harus berkonsultasi dengan penyedia layanan kesehatan mereka mengenai cara mengoptimalkan waktu dan secara aman memulai pengobatan untuk HCV.

TB EKSTRA PULMONAL: penyakit TB di bagian lain tubuh di luar paru-paru.

TB PULMONAL: penyakit TB pada paru-paru.

TB EKSTRA PULMONAL PARAH: TB yang menyebar di seluruh tubuh (TB militer) atau TB meningitis (TB pada otak/sumsum tulang belakang).

PENYAKIT TB EKSTENSIF: penyakit kavitas yang mempengaruhi kedua paru-paru.

OBAT ANTIVIRAL YANG BEKERJA LANGSUNG: kelas obat-obatan yang digunakan untuk pengobatan HCV.

Bagaimana dengan orang yang menggunakan obat-obatan?

Pengguna narkoba seringkali dikecualikan dari berpartisipasi dalam uji coba klinis, yang membatasi data yang tersedia untuk menginformasikan pengobatan TB yang resistan obat di antara orang yang sedang melakukan **terapi pengganti opioid (opioid substitution therapies (OST) atau pengobatan untuk gangguan penggunaan opioid (treatment for opioid use disorders (OUD))**. Potensi interaksi obat dengan obat dan toksisitas yang tumpang-tindih antara OST dan obat-obatan yang digunakan untuk pengobatan TB yang resistan obat harus menginformasikan pilihan regimen. Orang yang sedang melakukan OST dan pengobatan untuk TB yang resistan obat harus dipantau secara dekat untuk gejala efek penghentian opioid dan efek samping lainnya (misalnya toksisitas hati, dan perpanjangan interval QT) yang memerlukan penyesuaian dosis atau penghentian pengobatan. Penggunaan obat aktif tidak boleh dipakai sebagai alasan untuk menangguhkan pengobatan untuk TB yang resistan obat.¹⁶

SOROTAN 2: ALAT MONITOR PENGOBATAN DAN TINGKAT TOKSISITAS

Pemantauan dan pengelolaan keamanan obat aktif merupakan komponen penting dalam penerapan regimen standar yang lebih pendek dan regimen individu yang lebih panjang serta obat-obatan TB yang baru dan yang digunakan kembali yang terkandung didalamnya.¹⁷ Selain **penyelidikan bakteriologis** reguler yang diperlukan untuk memantau pengobatan dan berdasarkan medikasi yang digunakan, beberapa test pemantauan diperlukan di awal dan selama pengobatan. Ini termasuk **elektrokardiografi (EKG)**, penilaian klinis untuk neuropati syaraf tepi dan gangguan kejiwaan, penilaian laboratorium terhadap fungsi hati dan ginjal, serta **profil darah**.¹⁸ Test awal dan test rutin untuk kehilangan pendengaran juga diperlukan dalam apa yang seharusnya skenario yang relatif jarang di mana obat suntik diindikasikan sebagai bagian dari regimen.

I V. MENGETAHUI BASIS BUKTI ANDA

Himpunan data pasien individu (HDPI) digunakan untuk menginformasikan pembaruan 2002 dari *Pedoman Konsolidasi Tuberkulosis WHO, Modul 4: Pengobatan – Pengobatan Tuberkulosis yang Resistan Terhadap Obat* yang berisi lebih dari 13.000 catatan pasien dari 55 penelitian yang berbeda di 38 negara, termasuk tambahan terbaru dari program berikut ini, penelitian observasional, dan uji coba klinis:¹⁹

- Departemen Kesehatan Afrika Selatan menyediakan sekumpulan data yang terdiri dari sekira 4.000 individu yang diobati dengan regimen standar yang lebih pendek selama sembilan sd 12 bulan (dengan bedaquine yang diberikan sebagai pengganti obat suntik) yang diantaranya hasil pengobatan akhir dan data tindak lanjut;²⁰
- *Médecins Sans Frontières (MSF)* menyediakan kumpulan data yang terdiri dari sekira 200 individu dari India dan Uzbekistan, program TB Nasional Belarus yang menyediakan kumpulan data yang terdiri dari sekitar 100 individu,²¹ yang diobati dengan regimen yang diminati yang dinyatakan dalam panggilan publik untuk data yang dikeluarkan oleh WHO pada Agustus 2019;²²

TERAPI PENGANTI OPIOID (OST) / PENGOBATAN GANGGUAN PENGGUNAAN OPIOID (OUD): sejenis intervensi pengurangan dampak berbahaya yang mengobati ketergantungan opioid dengan mengganti opioid (seperti heroin) dengan obat resep yang dapat mengelola atau mengurangi kecanduan opioid dan mencegah penarikan diri secara tiba-tiba.

PEMANTAUAN DAN PENGELOLAAN KEAMANAN OBAT AKTIF (ADSM): satu paket persyaratan dan penujian yang ketika diterapkan bersamaan dengan obat dan regimen baru, dapat membantu mendeteksi, mengelola, dan melaporkan dugaan atau konfirmasi toksisitas obat.

PENYELIDIKAN BAKTERIOLOGIS: test mikroskopis atau berbasis kultur untuk mereplikasi bakteri TB hidup yang digunakan untuk memantau apakah pengobatan berhasil.

ELEKTROKARDIOGRAFI (EKG): test yang mengukur aktivitas listrik pada jantung Anda untuk memeriksa ritme yang tidak teratur.

PROFIL DARAH: penilaian laboratorium terhadap fungsi hati dan ginjal, hitungan darah lengkap, dan test-test lainnya untuk fungsi organ yang dapat dipantau di dalam darah.

KUMPULAN DATA PASIEN INDIVIDU (KDPI): data mentah pasien individu dari berbagai penelitian dan pengaturan yang digabungkan ke dalam satu set data yang kemudian dapat digunakan untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan mengenai dan mengidentifikasi tren berkenaan dengan keamanan dan kemanjuran obat atau regimen.

- Partners in Health (PIH), MSF, dan Interactive Research and Development (IRD) menyediakan sekumpulan data dari proyek penelitian observasional endTB yang terdiri dari 1.000 individu yang diobati dengan regimen yang mengandung bedaquiline dan/atau delamanid dengan komposisi dan durasi yang bervariasi;^{23,24}
- Dewan Penelitian Medis Afrika Selatan yang menyediakan hasil awal dari kohort 108 individu dengan TB yang resistan obat, 58 diantaranya diobati dengan regimen yang mengandung bedaquiline selama kehamilan antara 2013 dan 2017 di KwaZulu-Natal;²⁵ dan
- TB Alliance menyediakan sekumpulan data dari uji coba Nix-TB yang terdiri dari sekitar 100 individu yang diobati dengan enam sd sembilan bulan regimen BPaL (bedaquiline, pretomanid dan linezolid).²⁶

Kondisi di bawah regimen standar sembilan sd 12 bulan dan regimen lebih pendek yang dimodifikasi, regimen individu 18 sd 20 bulan, dan regimen Nix-TB enam sd sembilan bulan direkomendasikan mencerminkan perbedaan dalam kualitas dan kuantitas data yang tersedia untuk mendukung setiap regimen (lihat Tabel 4), dan populasi pasien yang termasuk dalam penelitian dan kohort ini. Data masa depan yang dikumpulkan dari program yang menerapkan regimen-regimen ini, serta uji coba klinis yang sedang berlangsung (lihat Tabel 5) dan inisiatif penelitian operasional, akan berkontribusi data keamanan dan kemanjuran tambahan, mengisi kesenjangan pengetahuan yang penting, dan menginformasikan pembaruan pedoman WHO di masa yang akan datang.²⁷

Table 4. Regimen, indikasi, kriteria, bukti pendukung

Regimen	Indikasi	Kriteria pemakaian	Bukti pendukung
<p>1 Sembilan sd 12 bulan regimen standar yang lebih pendek</p> <p>Sembilan sd 12 bulan clofazimine, levofloxacin (atau moxifloxacin), ethambutol, dan pyrazinamide; ditambah dengan bedaquiline selama enam bulan pertama dan dosis tinggi isoniazid, ethionamide (atau prothionamide) selama empat sd enam bulan pertama</p>	RR-, MDR-TB	Persyaratan Program	<p>Data program²⁸</p> <p>[Afrika Selatan]</p> <p>N=4,000; 71% positif HIV</p> <p>Regimen yang diasosiasikan dengan hasil pengobatan yang meningkat dan pengurangan jumlah pasien yang mangkir dibandingkan dengan regimen standar yang lebih pendek yang dapat diinjeksikan selama sembilan sd 12 bulan</p> <p>Penelitian lebih lanjut: STREAM II (lihat Tabel 5)</p>
<p>2 18 sd 20 bulan regimen individu yang semuanya oral</p> <p>Empat sampai dengan lima obat yang dipilih menurut prioritas pengelompokkan obat-obatan yang direkomendasikan oleh WHO tahun 2018/2019</p>	RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB	Persyaratan Program	<p>IPD meta-analysis²⁹ [38 negara] N=13,000</p> <p>Obat-obatan kelompok A dan B yang dihubungkan dengan peningkatan hasil pengobatan dan mengurangi mortalitas</p> <p>Obat-obatan kelompok C yang diasosiasikan dengan manfaat terbatas atau tidak ada manfaat; amikacin dikaitkan dengan manfaat sedang (kanamycin dan capreomycin yang dikaitkan dengan hasil pengobatan yang buruk); yang diperintahkan secara istimewa dengan mempertimbangkan manfaat vs kerugiannya.</p> <p>Hasil pengobatan membaik dengan penggunaan obat-obatan yang diketahui rentan terhadap jenis TB seseorang.</p>

Regimen	Indication	Kriteria pemakai	Bukti Pendukung
<p>3 Sembilan ke duabelas bulan regimen singkat modifikasi</p> <p>Modifikasi untuk komposisi regimen standar yang lebih pendek selama sembilan sd 12 bulan</p>	<p>RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR- TB</p>	<p>Persyaratan operasional penelitian</p>	<p>Data sementara proyek penelitian observasional endTB³⁰</p> <p>[Armenia, Bangladesh, Belarus, South Korea, Ethiopia, Georgia, Haiti, Indonesia, Kazakhstan, Kenya, Kyrgyzstan, Lesotho, Myanmar, Pakistan, Peru, South Africa, Vietnam]</p> <p>N=1,244 [Bdq: 848; Dlm: 354; Bdq + Dlm: 42]; 11.7% HIV-positif</p> <p>Menunjukkan keamanan bedaquiline dan delamanid (sebagian besar toksisitas dikaitkan dengan obat injeksi dan linezolid).</p> <p>Konversi kultur Dalam enam bulan di antara 78% peserta yang menggunakan regimen yang mengandung delamanid dan 85% peserta yang menggunakan regimen yang mengandung bedaquiline.</p> <p>Hasil pengobatan yang sukses di antara obatan yang baru dan 84.8% dan bagian dari peserta yang menerima regimen yang semuanya oral (N=259)³¹</p> <p>Penelitian lanjut: endTB; endTB-Q; MDR-END (lihat Table 5)</p>
<p>4 Regimen Nix-TB</p> <p>Bedaquiline, pretomanid, dan linezolid selama enam sd sembilan bulan</p>	<p>TI/NR-MDR-, FQ-R-MDR-, Pre-X-, XDR- TB</p>	<p>Persyaratan Operasional penelitian</p>	<p>Data sementara dari penelitian Nix-TB label-terbuka lengan-tunggal³² [South Africa]</p> <p>N=109; 51% HIV-positive</p> <p>Hasil pengobatan yang berhasil di antara 90% peserta; sebagian besar peserta memerlukan pengurangan dosis atau penghentian linezolid selama pengobatan.</p> <p>Penelitian lanjutan: Nix-TB; ZeNix; TBPRACTECAL (Table 5)</p>

Table 5. Uji coba klinis yang sedang berlangsung dan direncanakan

Nama penelitian	Kelompok Experimental [Kelompok kontrol/pembanding]	Indikasi	Estimasi untuk selesai
NEXT NCT02454205	6-9JLzLxZ (Eto atau H _{hd} atau Tzd) [mengandung regimen 12-24mo IA]	MDR-TB	Des 2020
TB PRACTECAL NCT02589782	6JPaMLz 6JPaLzC 6JPaLz [9-20mo local SOC]	MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	Mar 2021
MDR-END NCT02619994	9-12DLzLxZ [Mengandung regimen - 20mo IA]	MDR-TB	Jun 2021
Nix-TB NCT02333799	JPaL [tidak ada]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	Okt 2021
ZeNix NCT03086486	6JPaLz ₁₂₀₀ 2JPaLz ₁₂₀₀ /4JPa 6JPaLz ₆₀₀ 2JPaLz ₆₀₀ /4JPa [tidak ada]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	Des 2021
SimpliciTB NCT03338621	4JPaMZ [2HRZE/4HR]	DS-TB MDR-TB	Jan 2022
endTB NCT02754765	9JLzMZ 9JLzLxCZ 9JLzLxDZ 9DLzLxCZ 9DMCZ [9-20mo SOC]	MDR-TB	Mei 2022
STREAM II NCT02409290	4JCLxEZH _{hd} Pto/5JCLxEZ 2JCLxZH _{hd} K/4JCLxZ [4CLxEZH _{hd} KPto/5CLxEZ]	MDR-TB	Juli 2022
endTB-Q NCT03896685	6JDLzC 9JDLzC [9-20mo SOC]	FQ-R-MDR-TB	Des 2022
BEAT TB CTRI/2019/01/017310	6-9JDLzC [tidak ada]	Pre-XDR-TB XDR-TB	Jan 2023
BEAT-Tuberculosis NCT04062201	6JDLz (Lx, C atau keduanya) [9-12mo SOC]	RR-TB MDR-TB FQ-R-MDR-TB	Mar 2023
MYL-XXX- 1234 [Mylan phase III]	6JPaMZ 6JPaLz ₆₀₀ [9-12mo SOC]	RR-TB MDR-TB	Protokol sedang dikembangkan
ACTG 5373/FIRST	6H _{hd} RZE [2RZELx/4RLx]	HR-TB	Protokol sedang dikembangkan

*Kecuali di indikasikan lain (mis. Pemberian dosis eksperimental yang diindikasikan dengan angka dalam subskrip), angka yang mewakili durasi pengobatan dalam bulan. Huruf yang mewakili obat individu yang terdiri dari setiap regimen (lihat Tabel 6). Garis miring digunakan untuk memisahkan fase pengobatan intensif dan lanjutan

Table 6. Lembar rujukan singkatan obat TB

amikacin	Am	levofloxacin	L, Lfx, Lx
bedaquiline	J, Bdq	linezolid	Lzd, Lz
clofazimine	C, Cfz	meropenem	Mpm
cycloserine	Cs	moxifloxacin	M, Mfx, Mx
delamanid	D, Dlm	p-aminosalicylic acid	PAS
ethambutol	E	pretomanid	Pa
ethionamide	Eto	prothionamide	Pto
high dose	Hd	pyrazinamide	Z, PZA
imipenem-cilastatin	Imp-Cln	rifampicin	R, RIF
injectable agent	IA	standard of care	SOC
isoniazid	H, INH	streptomycin	S
kanamycin	K, Kan	terizidone	Trd, Tzd

V. MENENTUKAN HAMBATAN AKSES

Secara historis, kesenjangan pengetahuan telah memainkan peranan yang sangat besar dalam membatasi akses ke obat dan regimen yang lebih baru untuk TB yang resistan obat dan memperlambat kecepatan penggunaan obat tersebut oleh Program TB Nasional. Meskipun batasan penting tetap ada, **pendaftaran, kekayaan intelektual**, dan hambatan harga sekarang lebih jelas menghalangi akses ke obat-obatan yang dibutuhkan untuk menyusun regimen individu yang standar dan dimodifikasi yang WHO rekomendasikan (akses ke uji diagnostik merupakan faktor kritis lainnya yang dibahas secara mendalam di *Pedoman Aktifis untuk Alat Diagnostik Tuberkulosis*).

Obat-obatan yang digunakan kembali, termasuk moxifloxacin, levofloxacin, linezolid, dan clofazimine, terdaftar untuk indikasi lain dan digunakan di **tanpa label** untuk pengobatan TB yang resistan terhadap obat. Sebaliknya, obat baru, termasuk bedaquiline, delamanid dan pretomanid, yang dikembangkan secara spesifik untuk TB dianggap **entitas kimia baru**. Ada beberapa jalur regulasi **pra-persetujuan** yang melaluinya obat-obatan baru dapat diakses sebelum pendaftaran.³³ Namun, akses yang luas, adil dan berkelanjutan ke obat-obatan yang baru memerlukan persetujuan regulasi secara nasional dan global.

Tabel 7 memberikan sebuah gambaran umum di mana aplikasi obat yang baru untuk bedaquiline, delamanid, dan petromanid telah disetujui, diajukan atau sedang direncanakan. Sponsor dari ketiga obat-obatan ini pertama-tama mengajukan aplikasi regulasi dengan badan pengawas yang ketat di negara-negara berpendapatan tinggi (yaitu *Food and Drug Administration [FDA]* Amerika Serikat dan/atau *European Medicines Agency[EMA]*) dan pada berbagai tahapan pengajuan dengan badan pengawas di negara-negara yang berpendapatan rendah dan menengah, serta dengan **Program Prakuilifikasi WHO**.

PENDAFTARAN : proses yang melaluinya sponsor obat mencari persetujuan regulasi

KEKAYAAN INTELEKTUAL : sebuah kategori kekayaan, termasuk pengetahuan dan produk,.

OBAT-OBATAN YANG DIGUNAKAN KEMBALI : obat-obatan yang awalnya dikembangkan dan diindikasikan untuk penyakit lain yang telah digunakan kembali untuk mengobati TB (mis. clofazimine pada awalnya dikembangkan untuk mengobati penyakit kusta).

TANPA LABEL : label produk menjelaskan penyakit atau kondisi yang penggunaan obatnya telah disetujui oleh badan pengawas. Penggunaan tanpa label adalah ketika sebuah pengobatan digunakan untuk mengobati suatu penyakit atau kondisi yang belum mendapat persetujuan.

ENTITAS KIMIA BARU : obat yang sepenuhnya baru, yang didefinisikan oleh struktur kimianya yang unik.

PRA-PERSETUJUAN : sebelum pendaftaran nasional dan/atau internasional oleh otoritas regulasi.

PROGRAM PRA-KUALIFIKASI WHO : mekanisme regulasi global untuk memastikan kualitas obat dan teknologi kesehatan lainnya.

Table 7. Pendaftaran negara yang disetujui, diajukan dan direncanakan (per 22 Juli 2020)

Jenis obat	Telah Disetujui	Diajukan	Direncanakan
bedaquiline - dewasa	Armenia, Belarus, Brazil, Burundi, Cameroon, China, Democratic Republic of Congo, Ethiopia, European Union, Hong Kong, Iceland, India, Indonesia, Israel, Japan, Liechtenstein, Macau, Mexico, Moldova, Mongolia, New Zealand, Norway, Peru, Philippines, Russian Federation, Rwanda, South Africa, South Korea, Taiwan, Tanzania, Thailand, Turkey, Turkmenistan, Uganda, Ukraine, United Kingdom, United States, Uzbekistan	Ghana, Kenya, Malaysia, Myanmar, Namibia, Nigeria, Tajikistan, Vietnam, Zambia, Zimbabwe	Bahrain
bedaquiline – anak	12 < 18 tahun: Brazil, European Union, Taiwan, United States 5 < 12 tahun: United States	12 < 18 : European Union, Hong Kong, India, Peru, Russian Federation, South Korea, Thailand 5 < 12 tahun: European Union	12 < 18 tahun: Burundi, Cameroon, Democratic Republic of Congo, Ethiopia, Ghana, Indonesia, Kenya, Malaysia, Myanmar, Namibia, Nigeria, Philippines, Rwanda, South Africa, Tanzania, Turkey, Ukraine, Vietnam, Zambia, Zimbabwe 5 < 12 tahun: Brazil, Burundi, Cameroon, Democratic Republic of Congo, Ethiopia, Ghana, Hong Kong, India, Indonesia, Kenya, Malaysia, Myanmar, Namibia, Nigeria, Peru, Philippines, Russia, Rwanda, South Africa, South Korea, Taiwan, Tanzania, Thailand, Turkey, Ukraine, Vietnam, Zambia, Zimbabwe
delamanid	China, European Union, Hong Kong, India, Indonesia, Japan, Kazakhstan, Mongolia, Peru, Philippines, Russian Federation, South Korea, South Africa, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, United Kingdom	Azerbaijan, Brazil, Mexico, Morocco, Uzbekistan	Armenia, Belarus, Cameroon, Democratic Republic of Congo, Ethiopia, Georgia, Ghana, Kenya, Kyrgyzstan, Malawi, Moldova, Mozambique, Nigeria, Pakistan, Tanzania, Uganda
pretomanid	India, United States	Democratic Republic of Congo, Ethiopia, European Union, Mozambique, Philippines, South Africa, Thailand, Vietnam, Zimbabwe	Australia, Azerbaijan, Bangladesh, Belarus, Brazil, Cambodia, Cameroon, Georgia, Indonesia, Kazakhstan, Kenya, Kyrgyzstan, Laos, Moldova, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Peru, South Korea, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan

Obat-obatan yang digunakan kembali tanpa label untuk TB tidak dipatenkan di sebagian besar negara, beberapa lebih baru dari yang lainnya. Pengenalan banyak pemasok obat generik dengan jaminan kualitas untuk obat-obatan ini dalam beberapa terakhir ini telah menyebabkan penurunan harga yang dramatis secara global. Namun begitu, Sponsor dari obat TB yang baru, bedaquiline, delamanid, dan pretomanid masih mendapat manfaat dari perlindungan hak paten, dan mengendalikan harga dari obat-obatan ini secara langsung dan melalui lisensi sukarela yang diberikan kepada perusahaan-perusahaan obat generik. Table 8 memberikan sebuah gambaran umum mengenai perusahaan-perusahaan yang memiliki monopoli hak paten (pemegang hak paten) dan perusahaan-perusahaan yang telah diberi izin oleh pemegang hak paten (pemilik lisensi) untuk meng-komersialkan bedaquiline, delamanid, dan pretomanid di wilayah tertentu, serta harga yang mereka kenakan untuk obat-obatan esensial ini.

Table 8. Kekayaan Intelektual

Obat	Aplikasi hak paten International (PCT) * (kadaluwarsa)	Perusahaan	Harga perbulan	Jangkauan Geographic **
bedaquiline	Senyawa dasar: WO2004011436 (Jul 2023) Garam fumarat : WO2008068231 (Des 2027)	Johnson & Johnson (J&J)/ Janssen (pemegang hak paten)	Dewasa: LMIC: US\$45-57† HIC: US\$5,000 anak anak: LMIC: US\$33 HIC: US\$2,500	Global (minus Georgia dan negara-negara CIS)
		Pharmstandard (lisensi)	CIS: US\$246	Russian Federation, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Georgia, Kyrgyzstan, Kazakhstan, Moldova, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan
delamanid	Senyawa dasar: WO2004033463 (Oct 2023)	Otsuka (pemegang hak paten)	LMIC: US\$283 HIC: US\$5,000	Australia, Canada, China, Egypt, European Union, Iceland, Liechtenstein, Norway, Switzerland, Hong Kong, Indonesia, Japan, Myanmar, Philippines, South Korea, Singapore, Taiwan, Thailand, Turkey, United States, Vietnam
		R-Pharm Russia/ R-Pharm Germany (lisensi)	Tidak diketahui	Russian Federation, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Georgia, Kyrgyzstan, Kazakhstan, Moldova, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan
		Mylan (lisensi)	LMIC: US\$283 South Africa: US\$157	Global (minus Otsuka + R-Pharm)
pretomanid	kombinasi regimen (BPaL): WO2017066053A1 (Oct 2036)	TB Alliance (pemegang hak paten)	NA	Tidak ada rencana untuk komersialisasi langsung
		Mylan (lisensi)	LMIC: US\$61 HIC: US\$600	214 negara (70 eksklusif) – lihat medspal.org
		Macleods (lisensi)	Tidak diketahui	143 negara – lihat medspal.org
		Hongqi Pharma (lisensi)	Tidak diketahui	China, Taiwan, Hong Kong, Macau

*Harap diperhatikan tidak semua aplikasi internasional relevan terdaftar di sini. Untuk gambaran umum yang lebih terperinci mengenai hak paten dan status mereka saat ini per negara (diberikan, menunggu keputusan, diajukan) kunjungi medspal.org, lakukan pencarian hak paten nasional, atau hubungi kantor hak paten nasional Anda

**Jangkauan geografis mengacu pada wilayah di mana pemegang hak paten mempertahankan atau melisensikan hak untuk mengkomersialisasikan produk, bukan wilayah tempat paten diberikan, menunggu keputusan, atau diajukan)

†Kisaran harga LMIC untuk bedaquiline mencerminkan harga dasar sebesar US\$ 57 per bulan plus hingga 20% barang gratis pada volume tahunan di atas 125.000 jumlah pengobatan. Hingga 30% barang gratis tersedia dengan volume tahunan di atas 200.000 di bawah perjanjian yang dinegosiasikan oleh J&J dan *Stop TB Partnership Global Drug Facility (GDF)*³⁴

LMIC artinya negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (low- and middle-income countries); HIC artinya negara-negara berpenghasilan tinggi (high-income countries); dan CIS mengacu kepada negara-negara anggota dari *the Commonwealth of Independent States*

Memperkenalkan pemasok-pemasok obat generik akan mengarah kepada penurunan harga obat-obatan TB yang baru, namun volume yang terbatas dan eksklusivitas menghalangi persaingan obat generik yang sebenarnya. Para peneliti dari Universitas Liverpool memperkirakan bahwa obat TB versi generik yang digunakan kembali dapat dijual dengan keuntungan antara US\$ 4 – 17 per obat per bulan (lihat Tabel 9b).³⁵ Nuansanya adalah bahwa estimasi-estimasi ini mengasumsikan volume an sebesar 108.000 kursus pengobatan, jauh di atas volume bedaquiline dan delamanid yang dicapai pada 2019.³⁶ Tabel 9a memberikan estimasi kisaran harga untuk regimen yang standar, dimodifikasi, dan individual untuk pengobatan TB yang resistan terhadap obat. Membandingkan harga generik saat ini dan harga target untuk obat-obatan utama yang digunakan kembali dan obat-obatan baru yang membentuk regimen ini menunjukkan bahwa bedaquiline, delamanid, dan petromanid menaikkan biaya pengobatan untuk TB yang resistan terhadap obat. Disinilah di mana aktivis harus memfokuskan advokasi dan energi mereka.

Table 9a. Biaya regimen pengobatan untuk TB yang resistan terhadap obat^{37,38}

Regimen	Perkiraan harga* (2020, US\$)
Sembilan- hingga 12-bulan regimen singkat standar 6 Bdq 4 Cfz E HdH Lfx Pto Z / 5 Cfz E Lfx Z	US\$540
Sembilan- hingga 12- bulan regimen pendek yang dimodifikasi 6 Bdq 2 Lzd 4 Cfz E HdH Lfx Z / 5 Cfz E Lfx Z 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Dlm 6 Bdq Lzd Cfz Dlm	US\$481 US\$2,150 US\$2,136
18- ke 20-bulan regimen individu 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Cs / 12 Lfx Lzd Cfz Cs 12 Bdq Lfx Lzd Cfz / 6 Lfx Lzd Cfz 18 Bdq Lfx Lzd Cfz 20 Bdq Lzd Cfz Dlm	US\$1,168 US\$1,077 US\$1,298 US\$7,317
Enam- ke Sembilan bulan regimen Nix-TB 6 Bdq Pa Lzd	US\$905
*Estimasi harga regimen asumsi harga bulanan dari bedaquiline menjadi US\$45, menunjukkan 20% barang gratis yang tersedia pada volume tahunan diatas 125,000 sesi pengobatan.	

Table 9b. Apa yang mendorong biaya regimen pengobatan TB yang resistan terhadap obat .

Obat	Harga saat ini* (per pasien per bulan)	Target harga dari versi Generic (per pasien per bulan)**
moxifloxacin (M; Mx; Mfx)	US\$10	US\$4–8
levofloxacin (L; Lx; Lfx)	US\$2.50	US\$7–17
linezolid - 600 mg (Lz; Lzd)	US\$13	US\$5–13
clofazimine (Cfz)	US\$15	US\$4–11
bedaquiline (J; Bdq)	US\$45-57	US\$8–17
delamanid (D; Dlm)	US\$283	US\$5–16
pretomanid (Pa)	US\$61	US\$5–16
*Harga GDF terendah: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp . **Kisaran harga target didasarkan pada perkiraan harga bahan farmasi aktif dan tidak aktif, formulasi, pengemasan, dan model penetapan harga <i>cost-plus</i> (harga pokok+laba), yang termasuk margin keuntungan yang masuk akal: https://doi.org/10.1093/jac/dkw522		

Untuk gambaran umum yang komprehensif mengenai pasokan obat TB, harga, dan isu-isu hak paten menurut obat, lihat ringkasan isu-isu MSF, “DR-TB Drugs Under the Microscope”, edisi ke-6.³⁹

SOROTAN 3: FORMULASI PEDIATRIK

Formulasi Pediatrik dari levofloxacin, moxifloxacin, cycloserine, clofazimine, ethambutol, isoniazid, ethionamide, pyrazinamide, dan PAS tersedia melalui Stop TB Partnership Global Drug Facility (GDF) dan sejauh ini telah diluncurkan di 56 negara.⁴⁰ Formulasi-formulasi ini telah dijamin kualitasnya oleh Program Pra-kualifikasi WHO tetapi mungkin tidak terdaftar di tingkat nasional sebagian besar negara, mengingat kurangnya insentif untuk perusahaan yang melakukannya (yaitu ketika biaya pendaftaran dan upaya yang diperlukan melebihi potensi pasar). Jika tidak ada pendaftaran nasional, di kebanyakan tempat formulasi ini dapat diimpor menggunakan keringanan di bawah skema akses khusus.

Formulasi pediatrik bedaquiline 20 mg belum lama ini disetujui oleh U.S. Food and Drug Administration (FDA), dan formulasi pediatrik delamanid 25 mg tersedia melalui program penggunaan penuh kasih Otsuka. Formulasi pediatrik linezolid sedang dalam pengembangan. Formulasi petromanid yang dapat larut di air telah dikembangkan, meskipun penyelidikan pediatrik belum dimulai dan menunggu hingga data keamanan tambahan tersedia.

VI. MENGAMBIL TINDAKAN

Ada beberapa tindakan yang dapat dilakukan para aktivis untuk membantu mengatasi hambatan yang dibahas pada bagian sebelumnya dan untuk mempromosikan akses yang adil untuk pengobatan TB yang resistan obat.

1. Kumpulkan informasi mendukung seruan kepada para pembuat kebijakan nasional dan sub-nasional untuk mengadopsi standar perawatan global yang diartikulasikan dalam pembaruan 2020 untuk pedoman konsolidasi WHO tentang tuberkulosis yang resistan terhadap TB dan diinformasikan oleh bukti ilmiah yang terus berkembang.

- Tinjau Rencana Strategis Nasional dan Pedoman Pengobatan TB Anda untuk melihat kebijakan yang tidak selaras dengan pedoman WHO;
- Minta informasi mengenai angka pengobatan TB yang resistan terhadap obat mulai dengan regimen dan bandingkan angka-angka ini dengan perkiraan insiden lokal;
- Periksa lanskap donatur nasional untuk TB yang resistan terhadap obat (yaitu keseluruhan anggaran program, persentase yang didanai, dan proporsi pendanaan domestik vs donor);
- Pahami mekanisme dan sumber pendanaan yang digunakan untuk pengadaan obat-obatan untuk TB yang resistan obat dan cara kerja tender pemerintah terkait;
- Perhatikan ketersediaan dukungan nutrisi, ekonomi dan kesehatan mental atau program bantuan lainnya untuk pasien yang sedang menjalani pengobatan untuk TB yang resistan terhadap obat; dan
- Survey petugas layanan kesehatan dan mantan pasien serta pasien TB saat ini untuk memahami pengalaman dan kekhawatiran mereka, mendokumentasikan kesenjangan antara kebijakan dengan praktik, dan mengartikulasikan hambatan untuk mengakses pengobatan.

2. Menerapkan tekanan pada pemerintah dan aktor lokal maupun nasional lainnya untuk meningkatkan jumlah orang dengan TB resistan yang didiagnosa dan diobati dengan regimen standar, dimodifikasi atau pun regimen Individual yang direkomendasikan oleh WHO.

- Bangkitkan permintaan dengan memberdayakan komunitas yang terdampak TB untuk mengadakan pelatihan diagnosis dan literasi pengobatan serta memantau ketersediaan regimen test dan pengobatan TB secara lokal;
- Menciptakan hubungan dengan anggota masyarakat yang terdampak TB dan organisasi yang berbasis komunitas dan masyarakat sipil;

- Membangun hubungan baik dengan Program TB Nasional dan penyedia di sektor swasta untuk memahami posisi dan kebutuhan mereka, dan untuk mengidentifikasi titik masuk dan peluang untuk advokasi;
- Menulis kepada anggota parlemen dan pejabat di lembaga pemerintahan, termasuk di tingkat kabupaten atau sub-nasional lainnya, yang terlibat dalam mengalokasikan dana domestik dan donor untuk program kesehatan;
- Melibatkan anggota Mekanisme Koordinasi Negara Anda dan lembaga-lembaga lain yang menginformasikan permintaan pendanaan yang dibuat untuk donor internasional.

3

Meminta pertanggungjawaban sponsor dan pemasok generik dari bedaquiline, delamanid, dan petromanid agar membuat obat-obatan ini tersedia, dapat diakses, dan terjangkau.

- Meminta transparansi mengenai volume, biaya barang, harga, syarat dan ketentuan dari perjanjian lisensi;
- Mendorong harga akses global tunggal berdasarkan harga pokok penjualan (HPP; jumlah biaya yang dikeluarkan produsen untuk memproduksi obat) dan volume;
- Bekerja dengan para pengacara, akademisi, dan organisasi kepentingan publik untuk mengeksplorasi kebijakan pro-akses nasional, perlindungan hukum, dan mekanisme lainnya yang tersedia untuk mendukung masuknya produsen obat generik tambahan ke pasar;
- Mengajukan agar obat-obatan baru dan setara generiknya didaftarkan dengan badan pengawas nasional Anda, dan agar badan pengawas nasional Anda mempercepat peninjauan permohonan pendaftaran obat-obatan TB yang resistan terhadap obat.

4

Mengadvokasi pemerintah, sponsor obat, penyandang dana lainnya untuk penelitian dan pengembangan (Litbang) TB untuk terus berinvestasi dalam inisiatif yang dirancang untuk mengisi kesenjangan data yang penting dan mengoptimalkan lebih lanjut pengobatan TB yang resistan obat.

- Bacalah dan buatlah pembuat kebijakan peka terhadap jalur pengobatan TB,⁴¹ termasuk bagaimana, apabila terbukti, obat-obatan dan regimen yang terkandung didalamnya dapat membuat pengobatan untuk TB yang resistan obat lebih pendek, lebih sederhana, lebih aman, dan lebih efektif;
- Mendorong pemerintah Anda untuk meningkatkan investasinya dalam Litbang TB,⁴² dan untuk berkontribusi dalam pengembangan insentif yang sesuai untuk, dan model inovatif dari, penelitian yang mempromosikan transparansi, kolaborasi dan akses;
- Membentuk atau mendaftar untuk berpartisipasi dalam panitia penasehat masyarakat atau mekanisme lainnya yang melaluinya masyarakat yang terdampak TB dapat terlibat dengan sponsor obat dan penelitian TB untuk memastikan bahwa investasi penelitian mencerminkan kebutuhan dan prioritas masyarakat.

VII. MENGATASI RESISTANSI UNTUK PEMAKAIAN REGIMEN BARU

Aktivistis akan mendengar banyak alasan untuk tidak menerapkan regimen pengobatan standar, dimodifikasi dan individual yang direkomendasikan oleh WHO. Beberapa alasan umum digarisbawahi di bawah ini, bersama dengan bukti dan argumen yang aktivis dapat gunakan untuk mengatasinya.

ALASAN: Obat dan regimen yang baru terlalu mahal.

TANGGAPAN: ya, obat dan regimen yang baru mahal, tetapi biaya pengobatan TB yang resistan terhadap obat dengan regimen yang kurang optimal jauh lebih besar. Ini termasuk morbiditas yang berkepanjangan dan waktu bolos kerja yang menyebabkan hilangnya penghasilan dan ketidakstabilan keuangan, pengembangan dan penularan resistensi obat lebih lanjut, dan meningkatkan risiko cacat permanen dan kematian. Permintaan dan volume yang meningkat diperlukan untuk membangkitkan minat di antara pemasok obat generik dan efisiensi produksi yang dapat menyebabkan penurunan harga. Pemerintah dapat bernegosiasi dengan perusahaan obat secara langsung maupun berkoalisi dengan lembaga pemerintahan dan internasional lainnya untuk mengumpulkan kekuatan pengadaan dan mengungkit volume yang lebih tinggi dan terkonsolidasi untuk menurunkan biaya. Apabila negosiasi gagal, pemerintah memiliki alat lain yang dapat mereka gunakan untuk menyediakan akses ke obat-obatan esensial yang harganya tidak terjangkau atau jika tidak tak dapat diakses (misalnya lisensi wajib)

ALASAN: Bedaquiline dan delamanid tidak bisa dipakai bersamaan.

TANGGAPAN: Ini tidak benar. Meskipun kedua obat ini dapat memiliki efek yang memperpanjang interval QT, sebuah penelitian yang dirancang khusus untuk mengevaluasi apakah bedaquiline dan delamanid dapat digunakan bersama secara aman (ACTG A5343; [NCT02583048](#)) menemukan bahwa efek gabungan pada interval QT dari pemberian bersama bedaquiline dan delamanid “secara klinis sederhana dan tidak lebih aditif” dan menunjukkan keamanan kardiak dari penggunaan gabungan obat-obatan untuk TB yang resistan obat.⁴³ Pada 2020 pembaruan untuk *Pedoman Konsolidasi TB WHO, Modul 4: Pengobatan—Pengobatan Tuberkulosis yang Resistan Obat*, WHO meninjau data-data ini dan data lainnya dan mendukung bahwa bedaquiline dan delamanid dapat digabungkan secara aman untuk pengobatan TB yang resistan obat.

ALASAN: *Tak satupun dari bedaquilin ataupun delamanid yang dapat diberikan lebih dari enam bulan*

TANGGAPAN: Ini tidak benar. Tidak ada bukti yang menunjukkan durasi pengobatan bedaquiline dan delamanid yang diperpanjang melebihi enam bulan menimbulkan bahaya. Studi di mana bedaquiline atau delamanid yang awalnya disetujui hanya mengevaluasi penggunaan obat-obatan ini selama pengobatan enam bulan pertama; namun, data observasional, termasuk dari Proyek endTB, telah menunjukkan keamanan dan potensi pentingnya memperpanjang pengobatan dengan obat-obatan ini melebihi enam bulan pada situasi-situasi tertentu (misalnya konversi kultur yang tertunda, intoleransi terhadap obat-obatan penting dalam regimen yang memerlukan interupsi atau penghentian). Penghentian penggunaan bedaquiline atau delamanid secara otomatis setelah enam bulan dapat melemahkan regimen untuk sisa pengobatan, menempatkan individu pada peningkatan risiko dari hasil pengobatan yang tidak menguntungkan.

ALASAN: *Obat injeksi lebih terjangkau dan telah digunakan selama beberapa dekade.*

TANGGAPAN: Obat injeksi mungkin lebih murah, tetapi juga lebih sulit diberikan dan kurang aman serta kurang efektif daripada obat TB yang baru dan yang digunakan kembali yang direkomendasikan sebagai gantinya. Faktanya, meta-analisis data pasien individu yang WHO tugaskan untuk menginformasikan pembaruan 2020 untuk pedoman pengobatannya menemukan hubungan antara penggunaan kanamycin dan capreomycin dan hasil pengobatan yang buruk. Dalam meta-analisis yang sama, amikacin menunjukkan manfaat yang sederhana, tetapi penggunaannya juga telah dikaitkan dengan efek samping serius yang sering terjadi, termasuk kehilangan pendengaran permanen.⁴⁴ Jika Anda menghitung biaya untuk memantau dan mengelola efek samping seperti kehilangan pendengaran, penggunaan obat injeksi sebetulnya bisa menjadi sangat mahal.

ALASAN: *Program harus menghabiskan stok obat injeksi yang masih ada.*

TANGGAPAN: WHO melarang penggunaan kanamycin dan capreomycin dan bahwa amikacin hanya digunakan dalam situasi penyelamatan (yaitu ketika regimen yang efektif sebaliknya tidak dapat dibuat). Dengan adanya pedoman ini, dan risiko yang nyata dan serius dari bahaya yang tidak diperlukan akibat penggunaan obat-obatan ini secara terus-menerus, tidaklah etis memberikan obat suntikan ini demi menghabiskan stok yang ada. Faktanya, Global Fund dan donator lainnya secara eksplisit mendukung dan bersedia mendanai penghancuran obat-obatan yang tidak lagi direkomendasikan oleh WHO.⁴⁵ Amikacin dapat digunakan untuk mengobati infeksi bakteri serius lainnya sehingga stok dapat juga diberikan untuk program penyakit lainnya di negara ini, jika diperlukan.⁴⁶

ALASAN: *Diperlukan bukti spesifik untuk negara memperluas akses ke regimen yang baru.*

TANGGAPAN: uji coba klinis dan studi penelitian observasional seringkali melibatkan peserta dari berbagai tempat di banyak negara untuk memastikan bahwa sebuah populasi yang beragam dan representatif disertakan dalam penelitian, dan bahwa hasilnya dapat diterapkan di berbagai populasi, geografis dan pengaturan. Program negara mungkin ingin mengadakan penelitian operasional untuk lebih baik dalam memahami dan mengoptimalkan penerapan dari regimen yang baru dalam pengaturan mereka, tetapi pelaksanaan uji coba klinis lokal tidak diperlukan untuk tujuan menegakkan keamanan dan kemanjuran dari regimen yang direkomendasikan dan dapat menunda akses untuk perbaikan regimen pengobatan

ALASAN: Obat TB yang baru harus “dilindungi”.

TANGGAPAN: Dokter dan program harus lebih peduli dengan melindungi pasien yang mereka layani. Dorongan untuk “melindungi obat baru” dapat memiliki efek sebaliknya dan menyangkal hak orang atas kesehatan dan manfaat dari kemajuan ilmiah, cara terbaik untuk melindungi obat baru adalah dengan mengoptimalkan regimen yang diberikan dan memastikan pasien mendapat dukungan yang memadai untuk menyelesaikan pengobatan. Mencadangkan obat untuk digunakan pasien TB di masa yang akan datang ketika obat-obatan itu dapat digunakan untuk mengoptimalkan hasil pengobatan untuk orang dengan TB yang resistan terhadap obat hari ini, adalah pelanggaran hak azasi manusia

ALASAN: Program terlalu kewalahan dengan COVID-19 untuk menerapkan regimen pengobatan yang baru.

TANGGAPAN: Penerapan regimen lebih pendek yang semuanya oral untuk TB yang resistan terhadap obat sebenarnya dapat mengurangi beban program kesehatan yang terlibat dalam keduanya, baik tanggapan terhadap TB maupun COVID-19 dan melindungi pasien TB dari risiko yang tidak diperlukan dari paparan COVID-19. Penggunaan obat TB suntik memerlukan interaksi tatap muka dan kunjungan harian ke penyedia layanan kesehatan, menempatkan pasien TB pada risiko terpapar COVID-19 dan memberi tekanan kepada staff dan fasilitas kesehatan. Penerapan regimen yang baru, yang semuanya oral untuk TB yang resistan terhadap obat akan membantu meminimalkan kunjungan pasien TB ke fasilitas kesehatan.⁴⁷

**Mebutuhkan informasi lebih lanjut?
Hubungi ke communications@treatmentactiongroup.org**

REFERENSI

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
3. World Health Organization. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. World Health Organization. Key changes to treatment.
6. Branigan D. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.
7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):265–275. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
8. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. AIDSinfo: Drugs. (cited 2020 June 3). <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/>.
9. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
10. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>.
11. Janssen Therapeutics. Highlights of prescribing information for Sirturo (bedaquiline). 2012 December. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.
12. TB Alliance. Highlights of prescribing information for Pretomanid. 2019 September. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm.
13. Otsuka Novel Products GmbH. Summary of product characteristics: Delyba (delamanid). 2014 April. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf.
14. World Health Organization. WHO operational handbook.
15. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/ rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>. [Epub ahead of print]
16. World Health Organization. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: An integrated approach. Geneva: World Health Organization; 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf
17. World Health Organization. Active drug-safety monitoring and management: framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1.
18. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on the WHO rapid communication 2019: Key changes to the treatment of drug resistant TB, Version 1.1. Geneva: World Health Organization; 2020. (cited 2020 June 10). <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/faqs-updated-final-version.pdf?ua=1>.
19. World Health Organization. Global TB Programme Newsflash: Meeting on update of the WHO drug-resistant TB treatment guidelines, 12-14 November 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 November 9. https://mailchi.mp/who/results_call_data?e=2898848a73.
20. Schnipfel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep; 6(9):699–706. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30235-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30235-2/fulltext).

21. Skrahina A, Hurevich H, Setkina S, et al. Bedaquiline containing regimens for the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis at the programmatic level in Belarus. Prospective cohort study. *Eur Respir J* 2019;54:Suppl.63,OA2136. doi: [10.1183/13993003.congress-2019.OA2136](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.OA2136).
22. World Health Organization. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 August 1. https://www.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/.
23. Khan U, Huerga H, Khan AJ, et al. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug;19(1):733. doi: [10.1186/s12879-019-4378-4](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4).
24. endTB. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis [Internet]. 2018 July 13. (cited 2020 June 10). <http://www.endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>.
25. Loveday M, et al. Maternal and infant outcomes..
26. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382:893-902. doi: [10.1056/NEJMoa1901814](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814).
27. Cox V, McKenna L, Acquah R, et al. Clinical perspectives on treatment of rifampicin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Forthcoming 2020.
28. Schnippel K, et al. Effect of bedaquiline on mortality.
29. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep;392(10150):821-834. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
30. endTB. endTB interim analysis.
31. Franke, M. Final outcomes of patients in the endTB observational cohort. Paper presented at: 50th Union World Conference on Lung Health, Symposium SP-13-C3. 2019 October 31. Hyderabad, India.
32. Conradie F, et al. Treatment of highly drug-resistant tuberculosis.
33. Lessem E. An activist's guide to regulatory issues: Ensuring fair evaluation of and access to tuberculosis treatment. New York: Treatment Action Group; 2015. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-regulatory-issues/>.
34. Johnson & Johnson. Stop TB Partnership and Johnson & Johnson, with support from USAID and The Global Fund, Announce Price Reduction for SIRTURO® (bedaquiline) for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries [Press release]. Geneva: Johnson & Johnson; 2020 July 6. <https://www.jnj.com/stop-tb-partnership-and-johnson-johnson-with-support-from-usaid-and-the-global-fund-announce-price-reduction-for-sirturo-bedaquiline-for-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-in-low-and-middle-income-countries>.
35. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(4):1243–1252. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.
36. DR-TB STAT. Global summary of bedaquiline and delamanid use [Internet]. 2020 March (cited 2020 June 9). <http://drtb-stat.org/country-updates/>.
37. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope, 7th edition. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; Forthcoming 2020. <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Stop TB Partnership's Global Drug Facility (STBP/GDF) FAQs on bedaquiline price reduction and free goods [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020 July 6. http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/2020_07_06%20FAQs%20for%20bedaquiline%20price%20announcement.pdf.
39. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope.
40. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Accelerating the Roll-Out of TB Innovations through the Stop TB/GDF Launchpad: The Stop TB/GDF Pediatric Drug-Resistant TB Initiative. Progress Report presented to the Stop TB Partnership Coordinating Board. 2019 (cited 2020 June 18). <http://www.stoptb.org/assets/documents/about/cb/meetings/32/32-09%20Global%20Drug%20Facility/Pre%20read/32-9-1.1%20STBP%20GDF%20Paediatric%20DRTB%20Initiative%20EB%20Pre-Read.pdf>.
41. McKenna L. The Tuberculosis Pipeline Report. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/pipeline_tb_treatment_lm_final.pdf.
42. Barr L. Tuberculosis Research Funding Trends, 2005–2018. New York: Treatment Action Group; 2019. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2019/>.
43. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The DELIBERATE trial (Abstract 84). Paper presented at: 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2019 March 4–7; Seattle, Washington. <http://www.croiconference.org/sessions/qt-effects-bedaquiline-delamanid-or-both-mdr-tb-patients-deliberate-trial>.
44. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(11):1114–1126. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>.
45. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on WHO rapid communication.
46. Cox V, et al. Clinical perspectives on treatment.
47. Cox V, Wilkinson L, Grimsrud A, et al. Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 May 1;24(5):542-544. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0205>.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
 90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
 Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
 tag@treatmentactiongroup.org