



Режим химиотерапии ВРаL

Д-р Mansa Mbenga
Консультант по ПВ ЛУ-ТБ,
KNCV

Д-р Veriko Mirtskhulava
Старший эпидемиолог, KNCV

RIGHT DIAGNOSIS RIGHT TREATMENT

 TB Alliance

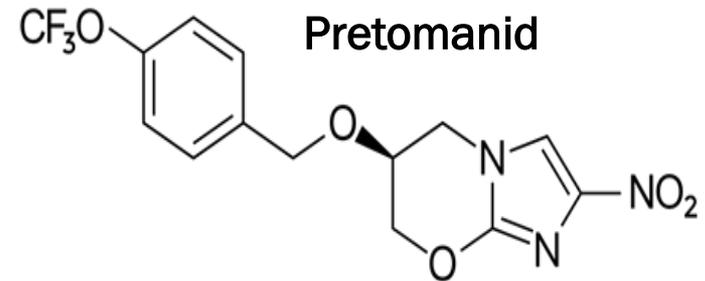
 **KNCV**
TUBERCULOSIS FOUNDATION

Обзор презентации

1. Претоманид
2. Режим химиотерапии ВРаL
3. Клиническое исследование Nix-TB
4. Клиническое исследование TB Practecal
5. Клиническое Ze-Nix TB
6. Общий протокол ОИ KNCV

Претоманид (Pa)

- Пероральный антимикобактериальный препарат класса **нитроимидазооксазинов**
 - Используется в комбинации с Vdq и Lzd для лечения взрослых больных ШЛУ-ТБ* легких или при непереносимости или неэффективности лечения МЛУ-ТБ
- *пре-ШЛУ-ТБ в соответствии с последними определениями ВОЗ*
- Одобрение FDA США (август 2019)
 - Регистрационное удостоверение ЕМА (июнь 2020)



Механизм действия требует нитровосстановления РА внутри микобактериальной клетки

- Претоманид убивает как активно размножающиеся, так и нереплицирующиеся *M. tuberculosis*

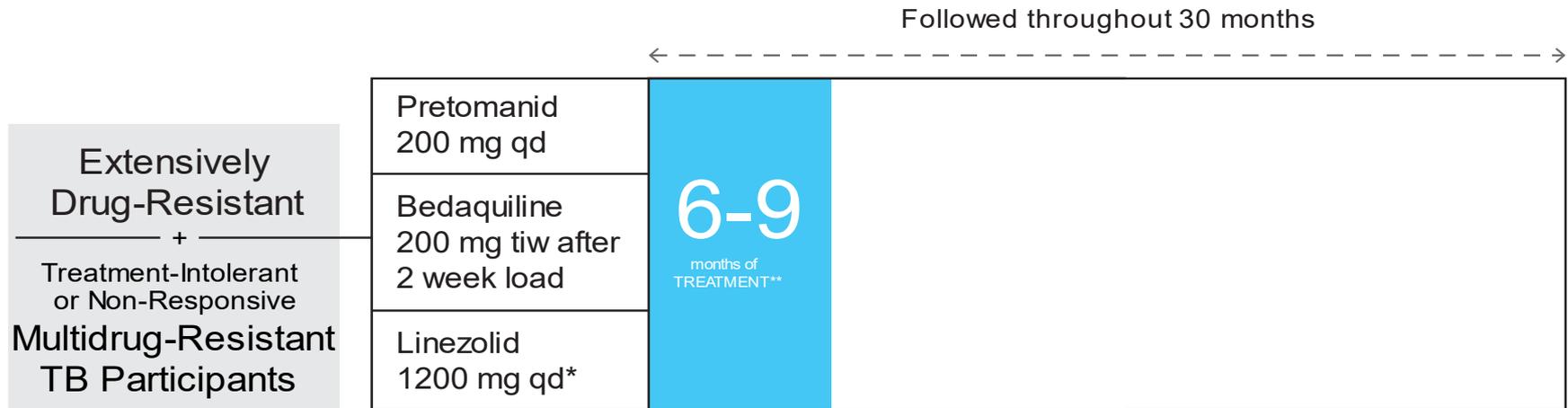


A close-up photograph of a middle-aged man with dark hair and a mustache, wearing a light-colored sweater over a collared shirt. He is holding a small, clear plastic cup to his lips and drinking. The background is slightly blurred, showing what appears to be a doorway or a window frame. A purple semi-transparent box is overlaid on the right side of the image, containing the title text.

Претоманид в клинических исследованиях

| | Nix TB | TB Practecal | ZeNix |
|-----------------------|--|--|--|
| Цель | Безопасность, эффективность и переносимость | Безопасность, эффективность и переносимость | Безопасность, эффективность и переносимость |
| Тип исследования | Фаза 3, открытое с одной группой | Фаза 2 и 3, открытое, многоцентровое, многогрупповое, рандомизированное контролируемое | Частично слепое, рандомизированное контролируемое |
| Препараты | Bdq + Pa+ Lzd | Bdq +Pa + Lzd (Mfx и Cfz) Контрольная группа (SoC) | Bdq + Pa + Lzd (Lzd плацебо) |
| Исследуемая популяция | ТБ легких(непереносимость лечения ШЛУ-ТБ/ неэффективность лечения МЛУ-ТБ) | ТБ легких (ШЛУ-ТБ. МЛУ-ТБ) | ТБ легких (ШЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, непереносимость лечения/ неэффективность лечения МЛУ-ТБ) |
| Длительность лечения | 26 или 39 недель | 24 недели | 26 или 39 недель |
| Изменение дозы Lzd | Через 4 недели 1200мг | Через 16 недель 600мг | Различные дозы |

Режим химиотерапии Nix TB



Sites

Sizwe Hospital, Johannesburg, South Africa
 Brooklyn Chest Hospital, Cape Town, South Africa
 King Dinuzulu Hospital, Durban, South Africa

*Amended from 600 mg bid strategy

**If sputum culture is positive at 4 months, patients received an additional 3 months of treatment

ТВ PRACTICAL: режимы химиотерапии

➤ **Экспериментальные группы:** (24 недели лечения, включая 8 недель госпитализации, последующее наблюдение 108 недель):



- содержит В , Ра и Lzd +
- Mfx – 400 мг раз в день



- содержит В , Ра и Lzd +
- Cfz - 50 мг (менее 33 кг), 100 мг (более 33 кг)



- В – 400 мг раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 р/н в течение 22 недель
- Ра – 200 мг раз в день
- Lzd – 600 мг в день в течение 16 недель, затем 300 мг в день на протяжении оставшихся 8 недель



ТВ PRACTESAL: режимы химиотерапии

- **Группа стандартного лечения (СЛ):** местный стандарт лечения (СЛ)

Схема СЛ

- Длительность лечения минимум 36 недель и максимум 44 недели, затем наблюдение 72 недели или 64 недели

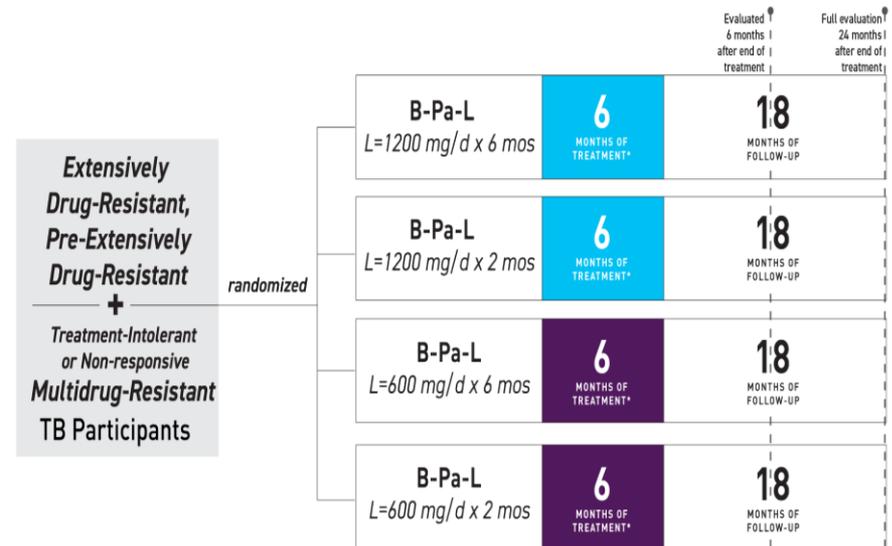
Традиционный

- Длительность лечения минимум 80 недель для больных с МЛУ и 96 недель для больных с ШЛУ



ZeNix

- Экспериментальная группа: 1200мг Lzd x 26 недель + Pa + B
 - 2 активные таблетки Lzd 600 мг +1 плацебо Lzd 300 мг полтаблетки один раз в день в течение 26 недель плюс
 - Bdq 200 мг в течение 8 недель, затем 100 мг в течение 18 недель + Pa 200 мг 26 недель
- Экспериментальная группа: 1200 мг Lzd x 9 недель + Pa + B
 - 2 Lzd 600 мг активные таблетки+1 плацебо Lzd 300 мг полтаблетки в течение 9 недель (недели 1-9);
 - 2 плацебо Lzd 600 мг таблетки +1 плацебо Lzd 300 мг полтаблетки в течение 17 недель (недели10-26) плюс
 - Bdq 200 мг в течение 8 недель, затем 100 мг в течение 18 недель + Pa 200 мг в течение 26 недель



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

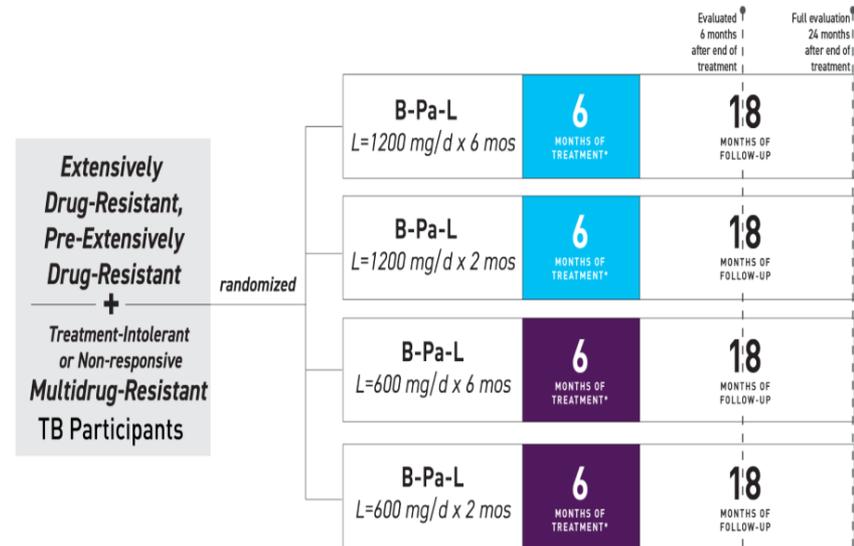
Pa pretomanid dose = 200 mg daily

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

ZeNix

- Экспериментальная группа: 600 мг Lzd x 26 недель + Pa + B
 - 1 активная таблетка Lzd 600 мг + 1 плацебо таблетка Lzd 600 мг в течение 26 недель,
 - 1 плацебо Lzd 300 мг полтаблетки в течение 26 недель плюс
 - Bdq 200 мг 8 недель, затем 100 мг в течение 18 недель + Pa 200 в течение 26 недель

- Экспериментальная группа : 600 мг Lzd x 9 недель + Pa + B
 - 1 активная таблетка Lzd 600 мг в течение 8 недель, 1 плацебо полтаблетки Lzd 600 мг в течение 9 недель, 1 плацебо Lzd 300 мг полтаблетки в течение 9 недель ;
 - 2 плацебо таблетки Lzd 600 мг в течение 17 недель, 1 плацебо Lzd 300 мг полтаблетки в течение 17 недель плюс;
 - Bdq 200 мг в течение 8 недель, затем 100 мг в течение 18 недель + Pa 200 мг раз в день в течение 26 недель



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

Pa pretomanid dose = 200 mg daily

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



Обзор исследования
Nix TB

Первичная конечная точка: частота неблагоприятного исхода на протяжении периода наблюдения в течение 6 месяцев после завершения лечения

- Неблагоприятный исход
 - Клиническая неудача
 - отклонение от указанного в протоколе лечения туберкулеза в результате отсутствия клинической эффективности
 - повторное лечение туберкулеза
 - смерть, связанная с туберкулезом, в течение последующего наблюдения до 6 месяцев после окончания лечения
 - Бактериологическая неудача – отсутствие подтвержденного отрицательного результата посева на момент окончания лечения.
 - Повторный эпизод ТБ

Вторичные конечные точки

- время до наступления неблагоприятного исхода
- время до негативации культуры во время лечения

Схема лечения

- **Пероральная схема лечения 6 или 9 месяцев:**
 - Бедаквилин 400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю
 - Претоманид 200 мг один раз в день
 - Линезолид 600 мг два раза в день
- **Спустя первые 4 недели лечения Lzd в дозе 1200 мг ежедневно** допускались следующие изменения:
 - снижение суточной дозы Lzd до 600 мг или 300 мг
 - полная отмена Lzd
 - прерывание (<35 последовательных дней) и повторное назначение Lzd в той же или более низкой суточной дозе)
 - прерывание (<35 последовательных дней) и повторное назначение полной схемы с той же или более низкой суточной дозой Lzd

Число пациентов

- Запланировано: до 200 мужчин или женщин в возрасте ≥ 14 лет с подтвержденным ШЛУ-ТБ легких с положительным посевом мокроты или официально зафиксированной непереносимостью или неэффективностью лечения МЛУ-ТБ
- Включено 109 пациентов за период с апреля 2015 г. по ноябрь 2017 г. из 3 городов Южной Африки

| Схема ВРaL N=109 | |
|---|------------------|
| Возраст, лет, средний (диапазон) | 35 (17 – 60) |
| Мужчины | 57 (52%) |
| Пол | |
| Черный | 85 (76%) |
| Белый | 1 (1%) |
| Смешанная раса | 25 (23%) |
| ИМТ, кг/м ² , средний (диапазон) | 19,7 (12,4–41,1) |

Характеристики ТБ процесса у пациентов в исследовании Nix TB

| Схема ВРaL N=109 | |
|--|------------------|
| Текущий диагноз ТБ | |
| ШЛУ-ТБ | 71 (65%) |
| МЛУ-ТБ | 19 (38 %) |
| Медиана времени с исходной постановки диагноза (диапазон) — месяцев | 12 (<1 - 141) |
| ВИЧ-положительный | 51% |
| Медиана времени с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции (диапазон) — лет | 4,0 (0,2 - 14,3) |
| Наличие полостей на рентгенографии — число (%) | |
| Односторонний | 51 (47%) |
| Двусторонний | 41 (38%) |
| Нет | 17 (16%) |



Эффективность схемы ВРаL в
исследовании Nix TB

Показатели негативации посева по данным анализа времени до наступления явления

| | ВСЕГО | ШЛУ | ТИ/NR МЛУ |
|---|----------|----------|-----------|
| Всего включено | 109 | 71 | 38 |
| Не положительный до начала лечения | 16 | 9 | 7 |
| Н в анализе ВДЯ | 93 | 62 | 31 |
| Неделя 4 | 40 (43%) | 27 (44%) | 13 (42%) |
| Неделя 6 | 60 (65%) | 39 (63%) | 21 (68%) |
| Неделя 8 | 74 (80%) | 48 (77%) | 26 (84%) |
| Неделя 12 | 85 (91%) | 55 (89%) | 30 (97%) |
| Неделя 16 | 86 (92%) | 57 (92%) | 29 (94%) |
| Конец лечения | 87 (94%) | 57 (92%) | 30 (97%) |
| Умерли | 6 (6%) | 5 (8%) | 1 (3%) |

Результаты NIX TB

- 109 участников (65% ШЛУ-ТБ, 35% МЛУ-ТБ; 51% ВИЧ+) были включены и составили группу, которой было назначено вмешательство (ГНВ) (модифицированная группа, которой назначено вмешательство (мГНВ) = 107)
- Все выжившие участники, за исключением 1 выбывшего, прошли полный курс лечения
- В первичной конечной точке через шесть месяцев после лечения, как сообщалось ранее, 98 пациентов имели благоприятные исходы лечения (90% ГНВ, 92% мГНВ)
- После прохождения первичной конечной точки у одного участника произошел рецидив через 15 месяцев после окончания лечения, и один пациент был потерян для последующего наблюдения
- Благоприятные исходы через 24 месяца после завершения лечения оставались устойчивыми (88% ГНВ, 91% мГНВ) независимо от пола или ВИЧ-статуса.

Pauline Howell MD

Университет Витватерсранда, отдел клинических исследований ВИЧ-инфекции Консорциума Wits Health, Йоханнесбург, Южная Африка CROC 2021

<https://www.croiconference.org/abstract/final-results-of-the-nix-tb-clinical-study-of-bpal-regimen-for-highly-resistant-tb/>

Вывод

- 90% пациентов с высокорезистентным ТБ достигли безрецидивного статуса спустя 6 месяцев после окончания лечения
 - Нижняя граница значительно превысила заданный порог
- Негативация посева произошла очень быстро
 - Медиана времени < 6 недель
- Короткий, простой и эффективный режим химиотерапии ВРАL может привести к излечению подавляющее большинство пациентов с высокорезистентным ТБ

Неопубликованные данные. Pretomanid- sponsor briefing document. TB Alliance. апрель 28, 2019 г.



Безопасность режима
химиотерапии ВРaL в
исследовании Nix TB

Прерывание режима химиотерапии ВРаL

- Все выжившие пациенты завершили полный курс лечения, показатель успешного лечения составил >90%, независимо от изменений в дозировке линезолида
 - Снижение дозы, прерывание и отмена
 - *34 пациента не прерывали прием линезолида*
 - *50 пациентов прерывали и возобновляли лечение в той же или более низкой дозе*
 - *33 пациента полностью отменили линезолид*
- Полностью режим химиотерапии прерывался у 20 пациентов из-за нежелательных явлений

Обзор нежелательных явлений

| Нежелательные явления | Режим ВРaL N=109 пациентов, n (%) |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Любые НЯ | 109 (100) |
| СНЯ | 19 (17) |
| НЯ по степени тяжести | |
| Степень 1 | 8 (7) |
| Степень 2 | 43 (39) |
| Степень 3 | 41 (38) |
| Степень 4 | 17 (16) |

Градация по шкале DMID

Источник : TB Alliance. ВРaL Совещание по страновому планированию, 31 октября 2019 г.

Хайдарабад, Индия.

RIGHT DIAGNOSIS RIGHT TREATMENT



Нежелательные явления, возникающие у > 15% пациентов

| Нежелательные явления | Режим ВРaL |
|--|------------------------|
| | N=109 пациентов, n (%) |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 75 (69) |
| Анемия | 40 (37) |
| Тошнота | 40 (37) |
| Рвота | 37 (34) |
| Головная боль | 28 (26) |
| Угревой дерматит | 26 (24) |
| Диспепсия | 26 (24) |
| Сниженный аппетит | 24 (22) |
| Плевритическая боль в груди | 20 (18) |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 20 (18) |
| Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы | 18 (17) |
| Сыпь | 17 (16) |

Источник: TB Alliance. ВРaL Совещание по страновому планированию, 31 октября 2019 г.
Хайдарабад, Индия.

Нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести, возникающие у > 2% пациентов

| Нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести | Режим ВРaL N=109 n (%) |
|---|------------------------------|
| Пациенты с НЯ 3 или 4 степени тяжести | 58 (53) |
| Периферическая сенсорная нейропатия | 19 (17) |
| Повышение уровня трансаминаз | 7 (6) |
| Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы | 7 (6) |
| Повышение уровня амилазы | 6 (6) |
| Анемия | 6 (6) |
| Повышение уровня липазы | 4 (4) |
| Гиперамилазия | 4 (4) |
| Гипогликемия | 4 (4) |
| Нейтропения | 4 (4) |
| Периферическая нейропатия | 3 (3) |
| Пневмония | 3 (3) |

Смерти, произошедшие при тяжелом течении основного заболевания

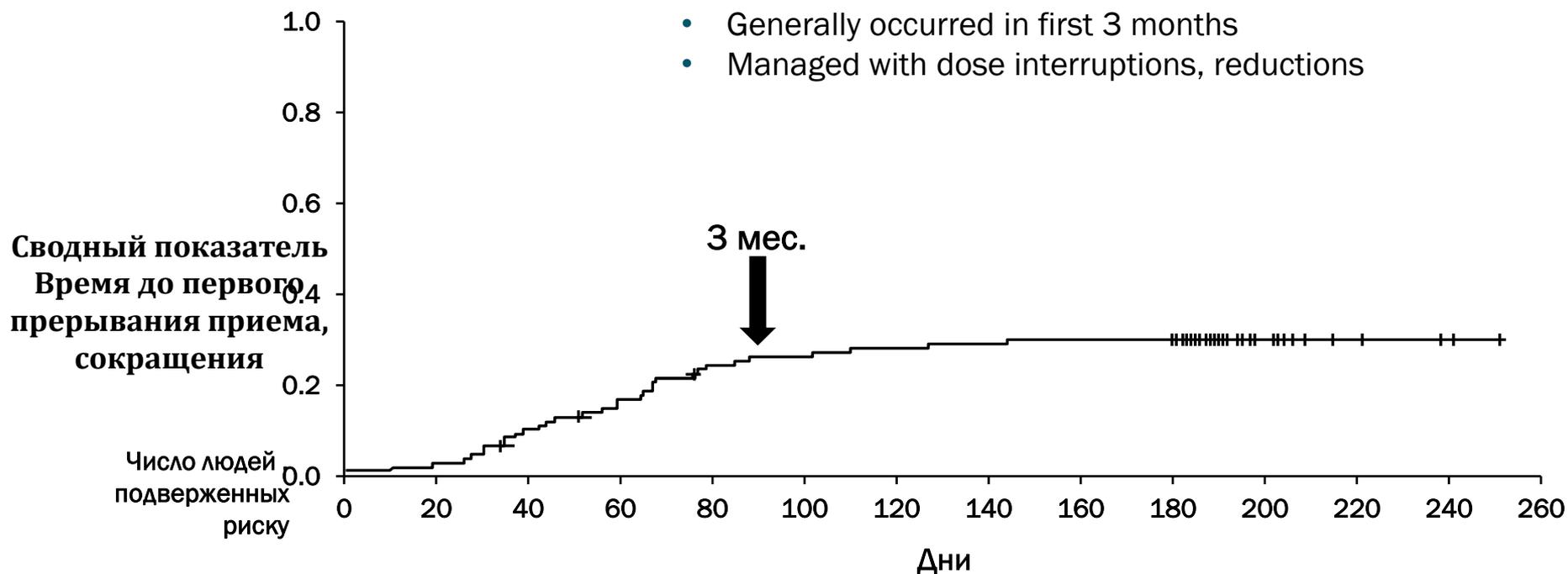
| | День смерти | Предпочтительный термин для нежелательных явлений, связанных со смертями | Статус ВИЧ |
|-----------|-----------------------------|---|---------------|
| Пациент 1 | 35 | Туберкулез легких, диссеминированный туберкулез | «+» |
| Пациент 2 | 51 | Кровотечение из верхних отделов ЖКТ | «-» |
| Пациент 3 | 55 | Туберкулез легких | «+» |
| Пациент 4 | 53 | Геморрагический панкреатит, синдром полиорганной дисфункции | «+» |
| Пациент 5 | 93 | Сепсис, пневмония | «-» |
| Пациент 6 | 76 | Септический шок, пневмония | «-» |
| Пациент 7 | 369 (185 после EOT) | По естественным причинам* | «+» |
| Пациент 8 | 486 (303 дней после EOT) | Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, сепсис, сухая гангрена, нарушение периферических сосудов, инфицированная язва кожи | «+» |

Уровень клеток CD4 у пациентов ВИЧ+ и нежелательные явления на фоне приема линезолида

- У 8 пациентов с ВИЧ уровень клеток CD4 < 200
- Ни у одного пациента с уровнем клеток CD4 < 200 не регистрировалось раннее прекращение приема линезолида
- У этих пациентов чаще развивалась анемия, требующая прерывания приема или сокращения линезолида, но не нейропатия

| | ВИЧ с CD4 < 200 | Вся популяция |
|--|-----------------|---------------|
| Анемия, требующая прерывания или уменьшения приема линезолида | 5/8 = 63% | 16/109 = 15% |
| Невропатия, требующая прерывания, уменьшения или прекращения приема линезолида | 2 из 8 = 25% | 33/109 = 30% |

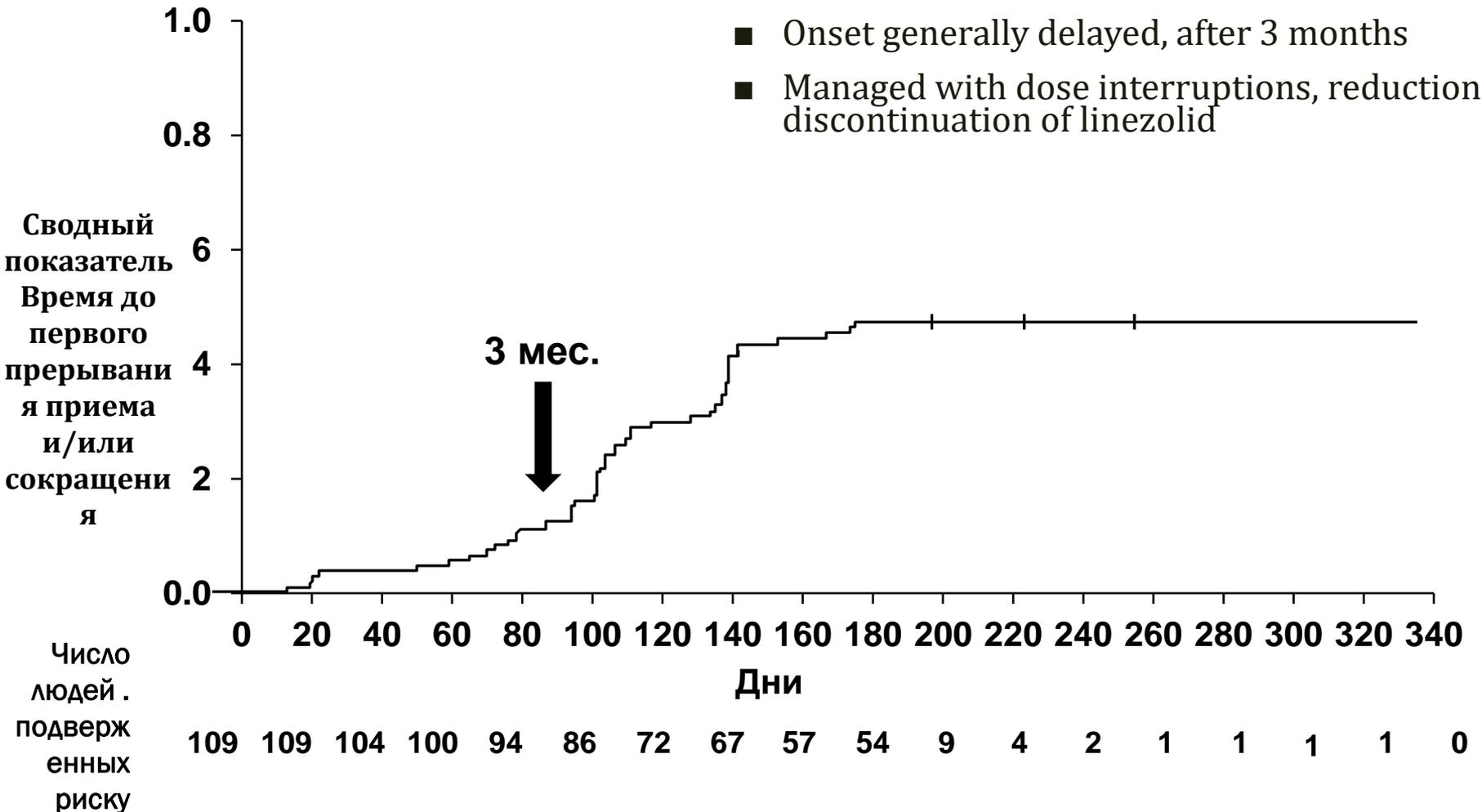
Начало миелосупрессии во время исследования NiX-TB



Source: Dr. F. Conradie: NiX-TB trial experience: safety reporting and recommendations for programmatic implementation of the regimen. The 50th Union World Conference on Lung Health; 2019 Nov 1; Hyderabad India.

Периферическая невропатия: Отсроченное начало, купирование с помощью модификации дозы

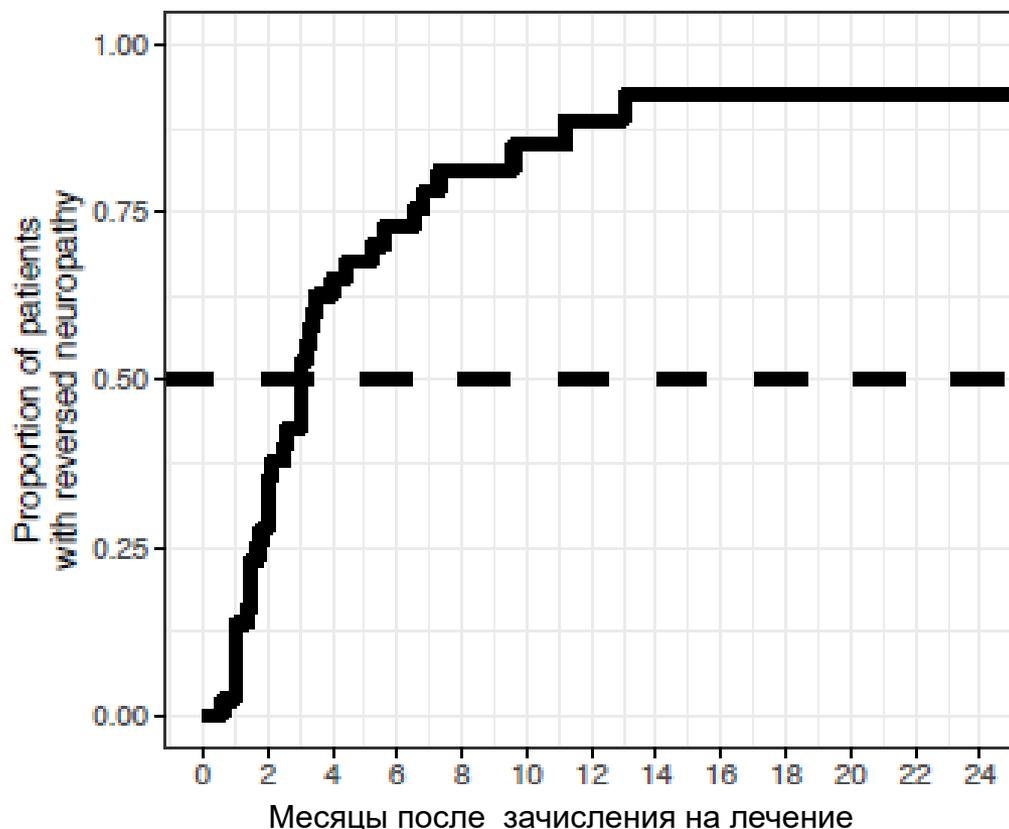
- Onset generally delayed, after 3 months
- Managed with dose interruptions, reductions, discontinuation of linezolid



Динамика улучшения периферической невропатии

Время от первого посещения, когда средний балл был на уровне средне-тяжелого (N=45) к улучшению до нулевого или умеренного балла

Информация
представлена
на 2020 CROI,
Savic et al.



Балл - это среднее значение баллов от 0 до 10 для каждого из 4 вопросов по шкале быстрой оценки периферической невропатии. Легкое течение - это средний балл <2; средне-тяжелое - это средний балл >2

На основе оценки симптомов по шкале быстрой оценки периферической невропатии
Обратите внимание, что контрольное наблюдение продолжается

Оптическая нейропатия

- 2 пациента с оптической нейропатией / невритом
 - *Оба с симптомами изменений зрения примерно через 4,5 и 5 месяцев после начала лечения по данному режиму*
 - *Обследование глазного дна в соответствии с оптической невротацией*
- Полное разрешение симптомов и проявлений после прекращения приема линезолида

Data on File. Pretomanid-sponsor briefing document. TB Alliance. April 28, 2019

Какие побочные лекарственные реакции можно отнести к претоманиду?

- У пациентов определение характеристик безопасности одного только претоманида часто затрудняется наличием других препаратов в схеме лечения
 - *За рамками 2-х двухнедельных исследований ЕВА, исследования с участием пациентов в основном включали комбинации с моксифлоксацином, пиразинамидом, бедаквилином и линезолидом*

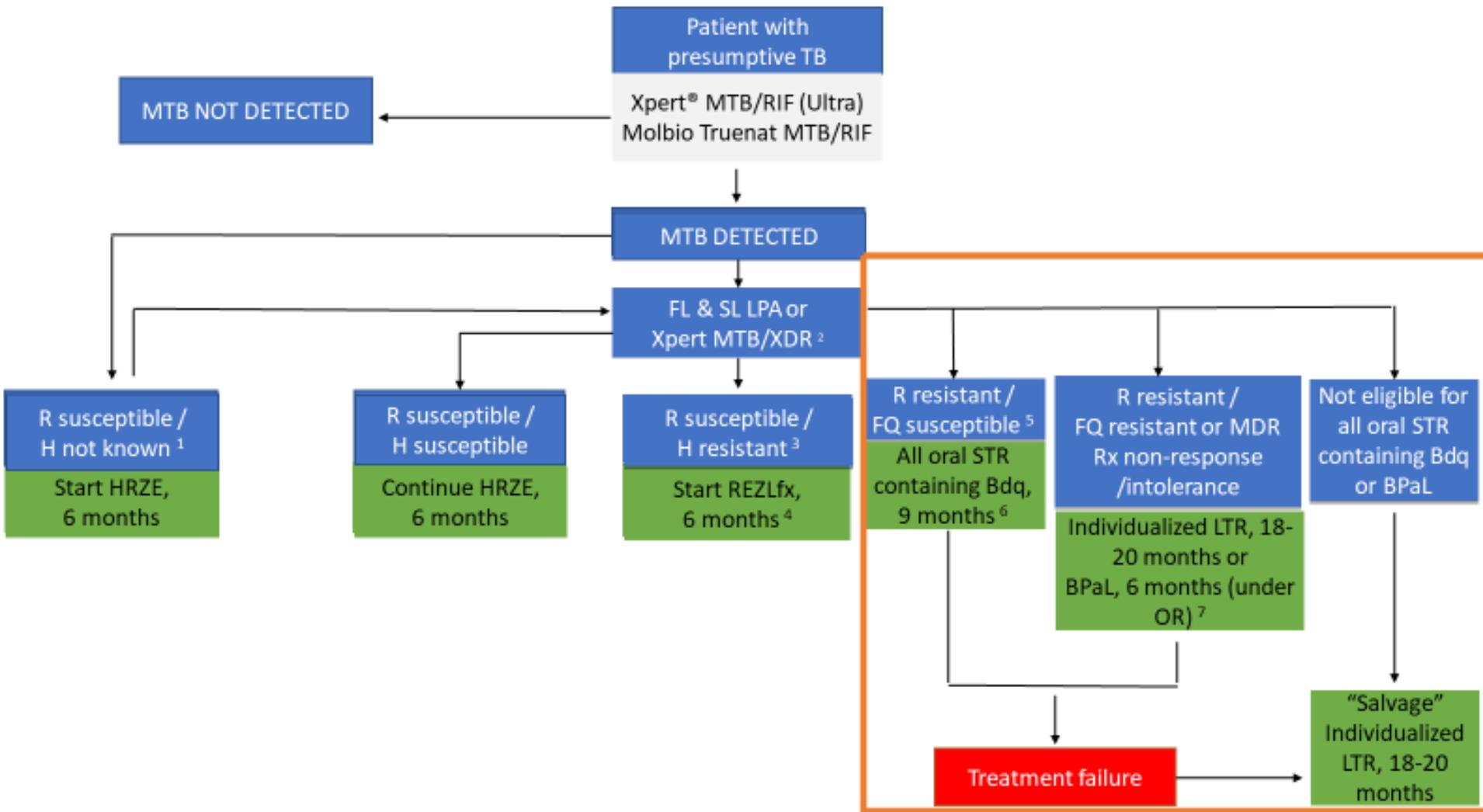
- Безопасность претоманида была оценена в **19** исследованиях и более чем у **1100** пациентов и здоровых добровольцев

- Согласно Брошюре исследователя, к претоманиду можно отнести :
 - *Легкую или умеренную тошноту и рвоту*
 - *Легкую или умеренную сыпь*
 - *Повышение уровня трансаминаз*
 - *Головную боль*

Общий протокол операционного исследования KNCV для внедрения и масштабного применения режима ВРaL



Алгоритм сортировки пациентов в возрасте не моложе 15 лет на момент включения в исследования



Критерии исключения

Пациенты с любыми из нижеперечисленных характеристик:

- предыдущее лечение любым из препаратов режима BPaL или DIm в течение >4 недель
- резистентность к любому из препаратов режима BPaL
- известная аллергия на любой из препаратов режима BPaL
- известное тяжелое нежелательное явление, связанное с любым из препаратов режима BPaL
- ВЛТБ, который потребует лечения дольше, чем ЛТБ (например, туберкулезный менингит, туберкулезный остеомиелит)
- неспособность принимать пероральные лекарственные средства
- масса тела <35 кг
- Беременность
- Детородные возможности и нежелание использовать эффективную контрацепцию
- Кормление грудью

Относительные противопоказания

Одновременное применение лекарств, которые имеют известные взаимодействия или наложение токсичности с препаратами режима ВРаL

Высокий риск развития сердечной аритмии

Тяжелая анемия
Умеренная тромбоцитопения
Умеренная нейтропения

Стимуляторы ферментов CYP450: эфавиренз, рифамицин, противосудорожные средства

Ингибиторы ферментов CYP450: усиленные ритонавиром ИП, флуконазол/итраконазол, кларитромицин/эритромицин

Противотуберкулезные препараты первого ряда (HRZE)
Препараты, продлевающие интервал QT
Препараты, повышающие уровень серотонина

Базовый QTcF > 500 мс
В анамнезе синкопальные эпизоды, желудочковые аритмии, сердечная недостаточность или тяжелая ишемическая болезнь сердца
Семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT
Уровень гемоглобина < 8,0 г/дл
Количество тромбоцитов < 75 000/мм³
Абсолютное количество нейтрофилов < 1000/ мм³

Относительные противопоказания

| | |
|---------------------------------------|---|
| Тяжелая периферическая невропатия | 3 или 4 степень, согласно Отделу микробиологии и инфекционных заболеваний (DMID) |
| Признаки печеночной недостаточности | АСТ/АЛТ > 3,0 x верхняя граница нормы Общий билирубин > 2,0 x верхняя граница нормы |
| Значительная почечная недостаточность | альбумин < 32 г/л креатинин сыворотки крови > 3,0 x верхняя граница нормы Для Vdq или Pa корректировка дозы не требуется, кроме прерывания в связи с нежелательным явлением. Допускается снижение дозы Lzd, прерывание или прекращение приема препарата |

Начало лечения

- Начало лечения может быть как стационарным, так и амбулаторным, в зависимости от требований страны
- DOT следует назначать семь дней в неделю на протяжении всего периода лечения, как в стационаре, так и в местных сообществах
- Лекарства следует принимать вместе с пищей для лучшего усвоения
- Поддержка приверженности (например, DOT / VOT с привлечением медицинских учреждений или местных сообществ) должна проводиться согласно специфике стран
- Поощрения/стимулы для компенсации дорожных расходов и/или дополнительного питания должны предоставляться согласно политики стран

Продолжительность лечения

- Стандартная продолжительность лечения составляет 26 недель.
- В случае сохранения положительного результата посева мокроты после 4 месяцев лечения пациенты могут получить дополнительные 3 месяца терапии (всего 39 недель)

| Препарат | Доза | Общее количество таблеток |
|---------------------------------|---|--|
| Бедаквилин (таблетка 100 мг) | 400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю | 200 |
| Претоманид (таблетка 200 мг) | 200 мг один раз в день | 182 |
| Линезолид (таблетка 600 мг) | 1200 мг один раз в день (корректируемая доза) | 264 - 364 (на основании испытания Nix) |

Модификация/Прекращение лечения по режиму ВРаL

- Полное прекращение приема или снижение дозы Lzd до 600 мг или 300 мг только **после 4 недель** лечения в полной суточной дозе 1200 мг с учетом бактериологического и клинического улучшения
- Прерывание полного режима ВРаL в течение **< 14 дней в первые 4 недели** лечения, после чего Lzd возобновляется с 1200 мг ежедневно
- Прерывание полного режима ВРаL на **<35 дней подряд**
- **Постоянное прекращение приема Vdq или Pa не допускается**
- Все пропущенные дозы должны быть восполнены в течение 60 дней после предполагаемого окончания лечения по режиму ВРаL
- В любом из вышеперечисленных случаев пациент должен быть направлен в Национальный и / или международный экспертный комитет по туберкулезу

Мониторинг лечения и последующее наблюдение

В первый месяц лечения по режиму ВРаL клинико-бактериологический мониторинг проводят раз в две недели, а затем ежемесячно

Через **6 и 12 месяцев** после завершения лечения по режиму ВРаL

- Клиническая оценка, включая последующее наблюдение за нежелательными явлениями
- РОГК
- Мазок мокроты и посев
 - Если посев положительный:
 - фТЛЧ, в том числе для Vdq, Lzd, Pa
 - Полногеномное секвенирование с использованием (замороженных) базовых изолятов МТВ.

ССЫЛКИ

1. Сводные руководства ВОЗ (и справочное пособие) по туберкулезу. Модуль 4: Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза, 2020 г.
доступен по ссылке:
<https://www.who.int/publications/i?healthtopics=6ddcec69-ad73-435e-af81-4a10bc4e921a>
2. Протокол исследования Nix-TB доступен по ссылке:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>; результаты исследования Nix-TB опубликованы (90)
3. Статья NEJM :
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1901814/suppl_file/nejmoa1901814_protocol.pdf
4. Протокол практического клинического исследования туберкулеза

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Agnes Gebhard, Mamel Quelapio, Inge Koppelaar, Fraser Wares,
Ieva Leimane, Mansa Mbenga

Эта презентация подготовлена Фондом для борьбы с туберкулезом KNCV при поддержке Альянса по борьбе с туберкулезом и использует элементы нового руководства ВОЗ по использованию новых лекарственных средств для лечения ЛУ-ТБ.

www.kncvtbc.org