



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Ethambutol Teva
(ethambutoli hydrochloridum)
we wskazaniu: gruźlica, w tym
również gruźlica lekooporna
i inne mykobakteriozy
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-18/2012

Data ukończenia: grudzień 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK (29.11.2012)	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AIDS- zespół nabytego niedoboru odporności

AUC- pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu

AUC₀ – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia Sęku we krwi od czasu (od zera do nieskończoności)

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

C_{max} – maksymalne stężenie leku we krwi

EMB – etambutol

HiV~ – ludzki wirus zespołu nabytego niedoboru odporności

INH – izoniazyd

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MAC – Mycobacterium avium complex (grupa prątków z rodzaju Mycobacterium)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MDR – oporność wieloiekowa

Mg – miligram

mmHg – milimetr słupa rtęci (synonim-Tor)

mmol/l – milimol/litr

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

P~ – poziom istotności

PAS – kwas p-aminosalicylowy

PMR (CSF) – płyn mózgowo-rdzeniowy

PZA – pirazynamid

RMP – ryfampicyna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

T_{max}~ –czas osiągnięcia najwyższego stężenia leku w osoczu

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Problem zdrowotny.....	9
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.4.2. Status rejestracyjny	18
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.2.2. Wyniki analizy skuteczności	23
3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
Działania niepożądane zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego:	32
4. Ocena analizy ekonomicznej	33
4.1. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	33
4.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
4.3. Wyniki analizy ekonomicznej	36
4.3.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	36
4.3.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
4.3.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	36
5. Ocena analizy wpływu na budżet	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	38
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	38
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	38
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	38
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	39
8.1. Rekomendacje kliniczne	39
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	49
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	50
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	51
10. Opinie ekspertów	52
11. Kluczowe informacje i wnioski	53

12. Źródła..... 58

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

15.11.2012; MZ-PLR-460-15165-2/MS/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Ethambutol Teva (ethambutoli hydrochloridum)

Wnioskowane wskazanie: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 26.03.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 22.03.2012 r., znak: MZ PLA-460-14713-1/MS/12, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.

Pismem z dnia 3.04.2012 r., znak: AOTM-OT-4350-5(2)/JC/2012, poinformowano Ministra Zdrowia, iż przy podjęciu prac nad realizacją zlecenia zidentyfikowano braki formalne w przedmiotowym wniosku.

W przedstawionej dokumentacji stwierdzono niespełnienie wymogu ustawowego dotyczącego sporządzenia analizy klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego. Ponadto, załączone do wniosku analizy **nie spełniały wymagań dla raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych** (Dz.U. 2008 nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), obowiązującego do czasu wejścia w życie rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. W związku z **niespełnieniem przez wnioskodawcę wymagań formalnych, określonych w ustawie o refundacji leków** (Dz. U. Nr. 122, poz. 696, z późn. zm.), dokumentacja przekazana pismem z dnia 22.03.2012 r., znak: MZ-PLA-460-14713-1/MS/12, została zwrócona.

Agencja nie otrzymała od Ministra Zdrowia dokumentacji spełniającej wymogi formalne, umożliwiające wszczęcie procesu oceny przedmiotowej technologii medycznej.

W dniu 16.11.2012 r. do Agencji wpłynęło nowe zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15.11.2012 r., znak: MZ-PLR-460-15165-2/MS/12, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.

Wraz ze zleceniem ponownie przesłano komplet analiz:

- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które **nie spełniały wymagań minimalnych** zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 20.11.2012 r., znak AOTM-OT-4350-18(2)/TI/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Pismem z dnia 21.11.2012 r., znak: MZ-PLR-460-14713-8/MS/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 20.11.2012 r., znak AOTM-OT-4350-18(2)/TI/2012.

Agencja nie otrzymała od Ministra Zdrowia dokumentacji spełniającej wymogi formalne.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy ETHAMBUTOL TEVA, nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

Ponadto produkty lecznicze stanowiące leki pierwszego wyboru (leki podstawowe, leki stosowane w pierwszej linii) leczenia gruźlicy: w tym pirazynamid, izoniazyd i ryfampicyna nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTM w omawianym wskazaniu.

2.3. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez prątki kwasoodporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex*. WHO wprowadziło uproszczony kliniczny podział gruźlicy na gruźlicę płuc, która dotyczy tkanki płucnej (a także tchawicy, oskrzeli i krtani) oraz gruźlicę pozapłucną dotyczący wszystkich innych miejsc ciała, z izolowaną gruźlicą węzłów opłucnej oraz z izolowaną gruźlicą węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk włącznie. [60]

Etiologia i patogenez

Gruźlicę wywołują prątki kwasoodporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*- *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in. Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia oraz kaszlenia. Mieszczą się one w drobnych kropelkach płwociny i mogą być inhalowane do pęcherzyków płucnych, gdzie są fagocytowane przez makrofagi pęcherzykowe. Jeżeli prątków jest mało mogą zostać całkowicie usunięte przez nieswoiste mechanizmy bakteriobójcze makrofaga. Natomiast przy większej liczbie prątków mechanizmy te mogą okazać się niewydolne i prątki zaczynają się namnażać. W konsekwencji, niszczą makrofagi a następnie wydostają się na zewnątrz, gdzie zostają pochłonięte przez inne makrofagi pęcherzykowe i monocyty. Kolejnym etapem jest rozwój miejscowego odczynu zapalnego oraz powstania charakterystycznej ziarniny. W przypadku sprawnie działającej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego zmiany goją się samoistnie poprzez włóknienie. Natomiast u osób z upośledzoną odpowiedzią komórkową dochodzi do upłynnienia martwicy serowatej, mnożenia się prątków i tworzenia się jam. Zanim rozwinie się swoista odpowiedź immunologiczna, makrofagi ze sfagocytowanymi prątkami mogą się przedostawać do układu limfatycznego i powodować bakteriemie. Prątki mogą długo pozostawać w organizmie człowieka i nawet po wielu latach dawać początek gruźlicy. Rozwój choroby zależy od liczby prątków, ich zjadliwości oraz sprawności układu immunologicznego.[60]

Klasyfikacja

Najczęstszą lokalizacją gruźlicy są płuca. Wyróżnia się ostre postaci gruźlicy płuc (gruźlica prosówkwa i serowate zapalenie płuc) oraz gruźlicę płuc włóknisto-jamistą. Natomiast wśród pozapłucnych postaci gruźlicy wyróżnia się gruźlicę: [60]

- opłucnej,
- węzłów chłonnych,
- układu moczowo-płciowego,
- kości i stawów,
- OUN
- układu pokarmowego

Obraz kliniczny

Objawy ogólnoustrojowe mogą towarzyszyć gruźlicy, niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich m.in.: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i masy ciała oraz złe samopoczucie. W badaniach dodatkowych można stwierdzić: leukopenię albo leukocytozę, niedokrwistość, wzrost OB., hiponatremię oraz hiperkalcemię.[60]

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, później wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny (czasem występuje krwioplucie). Duszność może pojawiać

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

się w zaawansowanej postaci choroby. W obrazie radiologicznym gruźlicy pierwotnej występują zmiany o charakterze zagęszczeń, najczęściej w środkowych i dolnych polach płucnych, natomiast w gruźlicy popierwotnej zagęszczenia umiejscowione są w segmentach szczytowych i tylnych górnych płatów oraz w segmentach górnych płatów dolnych. Obraz kliniczny gruźlicy pozapłucnej zależy od umiejscowienia zmian.[60]

Diagnostyka

Rozpoznanie gruźlicy potwierdza się posiewem materiału zależnie od lokalizacji zmian chorobowych. W przypadku podejrzenia gruźlicy płuc tanią i szybką metodą przesiewową jest badanie rozmazu płwociny (należy je wykonać przynajmniej dwukrotnie. U chorych u których nie można wykazać obecności prątków, rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego (głównie RTG, odczyn tuberkulinowy, testy oparte na wydzielaniu interferonu γ). Pomocne jest także wykazanie kontaktu z chorym na gruźlicę. W przypadku gruźlicy pozapłucnej rozpoznanie opiera się na obrazie histopatologicznym. Po rozpoznaniu przypadek gruźlicy powinien zostać zarejestrowany.[41,60]

Epidemiologia

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że co najmniej 32 % ludności na świecie jest zakażonych prątkiem gruźlicy. Co roku na gruźlicę zapada 9 mln osób, a umiera z jej powodu ok. 1,8 mln. Przyczyną są zarówno warunki polityczno-ekonomiczne a także pandemia zakażeń HIV oraz pojawienie się prątków opornych na leki przeciwprątkowe.[60]

W Polsce 20% populacji jest zakażonych prątkiem gruźlicy, a w grupie wiekowej poniżej 40 lat odsetek ten jest jeszcze większy. W 2009 r. wskaźnik zapadalności na gruźlicę wyniósł 21,6/ 100 000, zarejestrowano także 8236 nowych zachorowań na wszystkie postaci gruźlicy (93% przypadków to gruźlica płuc). Najczęściej chorują osoby po 45. roku życia. U dzieci i młodzieży gruźlica prawie zawsze jest następstwem kontaktu z dorosłymi chorymi na gruźlicę, z bliskiego otoczenia dziecka. W 2009 roku zarejestrowano 99 przypadków gruźlicy u dzieci do 14 lat. Współczynnik umieralności z powodu gruźlicy w Polsce wyniósł 2,1/100 000 (zmarło 810 osób).[60]

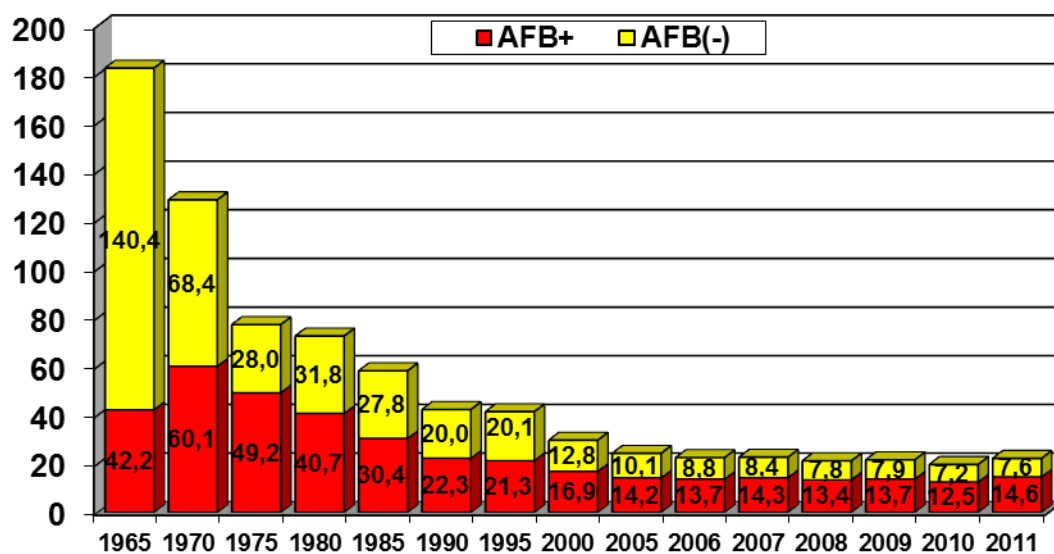
Zgodnie z danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2011 roku zarejestrowano 8478 zachorowań na gruźlicę wszystkich postaci. Współczynnik zapadalności na gruźlicę wszystkich postaci w 2011 roku wyniósł 22,2/100 tys. Tak jak w latach poprzednich, dominowała gruźlica płuc - 7879 zachorowań (91,6% wszystkich zachorowań). Chorzy tylko na gruźlicę pozapłucną stanowili 7,1% ogółu zarejestrowanych w 2011. [33]

Tabela 1. Zapadalność na gruźlicę w Polsce w 2011 w grupach wieku. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc – 2011 rok [33]

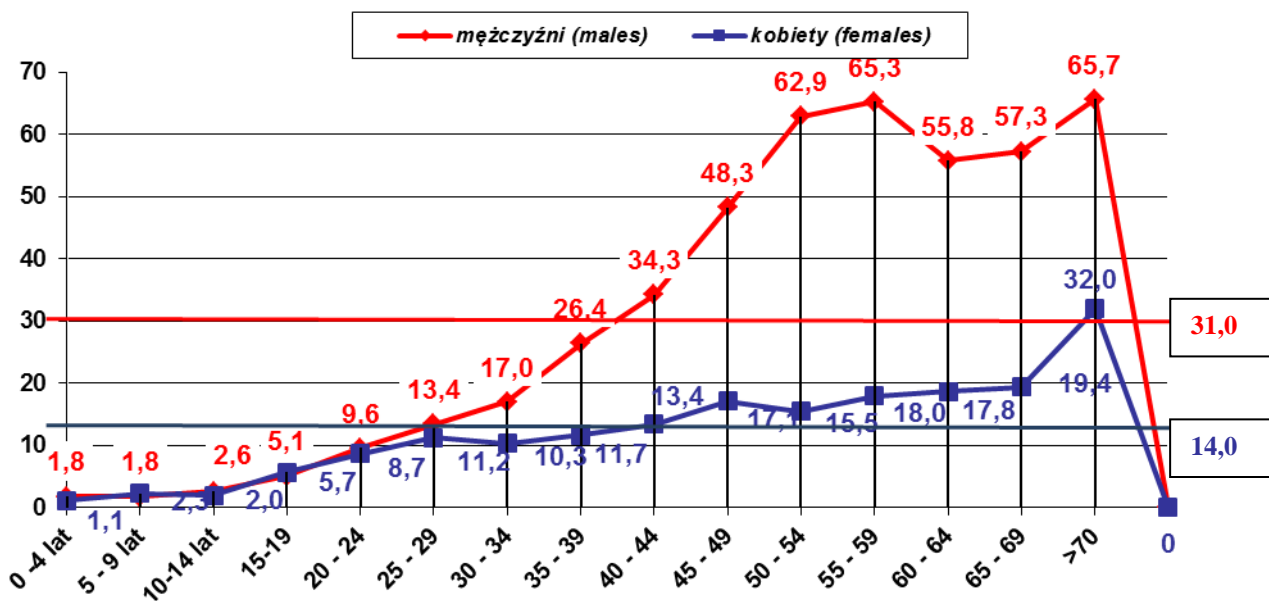
Rok 2011	Liczba chorych/zachorowań w grupach wieku						Współczynniki na 100 000 ludności w każdej grupie wieku					
	Razem	0-14	15-19	20-44	45-64	65+	Razem	0-14	15-19	20-44	45-64	65+
Gruźlica wszystkich postaci												
N	7515	111	127	1979	3339	1959	19,7	1,9	5,3	13,8	31,7	37,8
W	963	-	3	192	556	212	2,5	-	0,1	1,4	5,3	4,1
O	8478	111	130	2171	3895	2171	22,2	1,9	5,4	15,2	37,0	41,9
Gruźlica potwierdzona bakteriologicznie												
N	4944	27	77	1.430	2.183	1.227	12,9	0,5	3,2	10,0	20,7	23,7
W	637	-	3	153	368	113	1,7	-	0,1	1,1	3,5	2,2
O	5581	27	80	1583	2551	1340	14,6	0,5	3,3	11,1	24,2	25,8

N – nowe zachorowania W – wznowy, O – ogółem

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

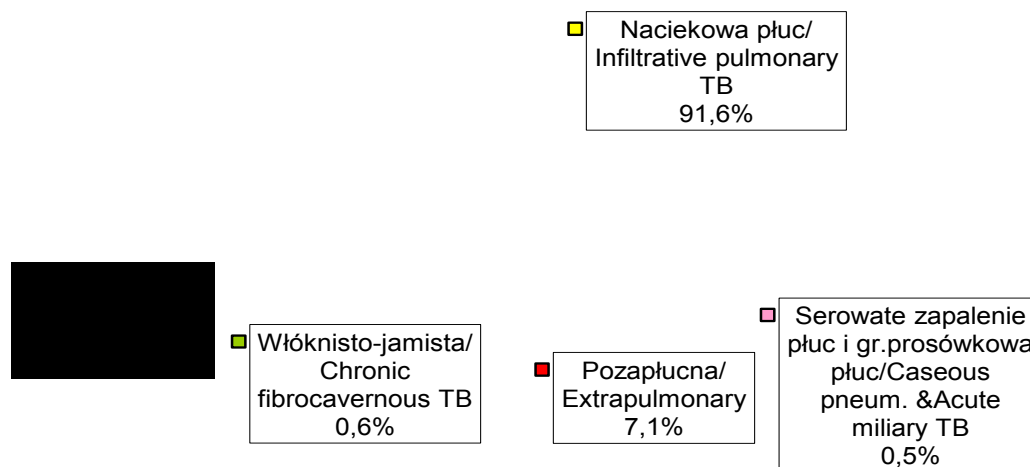


Rycina 1. Zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci w Polsce w latach 1965-2011. Współczynniki na 100.000 ludności. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc – 2011 rok [33]



Rycina 2. Zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci wg płci i wieku w Polsce w 2011 roku Współczynniki na 100.000 ludności. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc – 2011 rok [33]

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy



Rycina 3. Struktura kliniczna zachorowań na gruźlicę w Polsce w 2011 roku. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc – 2011 rok [33]

Tabela 2. Umieralność z powodu gruźlicy wg lokalizacji zmian, wieku, płci i miejsca zamieszkania w Polsce w 2010 roku. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc – 2011 rok [33]

	Gruźlica					
	Liczba zgonów			Współczynniki /100.000 ludności.		
	Płuc	Pozapłucna	Razem	Płuc	Pozapłucna	Razem
0-14	-	-	-	-	-	-
15-19	-	-	-	-	-	-
20-44	76	3	79	0,5	0,0	0,6
45-64	276	8	284	2,6	0,1	2,7
65+	203	9	212	3,9	0,2	4,1
Mężczyźni	442	13	455	2,4	0,1	2,5
Kobiety	113	7	120	0,6	0,0	0,6
Miasto	352	8	360	1,5	0,0	1,5
Wieś	203	12	215	1,4	0,1	1,4
Ogółem	555	20	575	1,5	0,1	1,5

Tabela 3. Charakterystyka sytuacji epidemiologicznej gruźlicy w Polsce w 2011r. – podsumowanie. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc – 2011 rok [33]

Zapadalność ogółem	
Liczba zachorowań	8478
Współczynnik zapadalności (na 100 tys.)	22,2
w tym:	
Nowe zachorowania - liczba	7515
Współczynnik (na 100 tys.)	19,7
Wznowy -liczba	963
Współczynnik (na 100 tys.)	2,5
Gruźlica płuc - liczba	7879
Współczynnik (na 100 tys.)	20,6
Gruźlica pozapłucna - liczba	599
Współczynnik (na 100 tys.)	1,6

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

% ogółu zachorowań	7,1%
Zachorowania wśród dzieci	
Liczba	111
Współczynnik	1,9
Zapadalność potw. bakteriologicznie	
Ogółem liczba	5581
Współczynnik (na 100 tys.)	14,6
% ogółu zachorowań	65,8%
w tym:	
Gruźlica płuc - liczba	5327
Współczynnik (na 100 tys.)	13,9
% ogółu gruźlicy płuc	67,6%
Gruźlica pozapłucna -liczba	254
Współczynnik (na 100 tys.)	0,7
% gruźlicy pozapłucnej	42,4%
Liczba chorych z lekoopornością na co najmniej 1 lek p/prątkowy*	109
Liczba chorych z wielolekową lekoopornością*	36
Umieralność	
Liczba	575
Współczynnik (na 100 tys.)	1,5

*na dzień 31 XII 2011 (chorobowość wg sprawozdania MZ-13)

Według opinii eksperta klinicznego:

„W Polsce rozpoznaje się około 8 tys. przypadków gruźlicy rocznie (w roku 2011- 8478 chorych). Około 3 tys. chorych ma gruźlicę z dodatnim wynikiem bakterioskopii plwociny i zgodnie z podlega obowiązkowi hospitalizacji w intensywnej fazie leczenia. Pozostali chorzy (5 tys. przypadków) leczeni są przez część lub cały okres fazy intensywnej ambulatoryjnie i wymagają dostępu do etambutolu finansowanego ze środków publicznych. Kilkaset osób leczonych jest w ciągu roku z powodu mykobakteriozy.”

Leczenie

Gruźlica wszystkich postaci

Leczenie gruźlicy ma na celu zapobieganie późniejszym następstwom i nawrotom choroby oraz zahamowanie jej szerzenia się. Podstawą leczenia gruźlicy płuc jest krótkotrwała, standardowa chemioterapia zapewniająca blisko 100 % skuteczność. WHO zaleca bezpośrednio nadzorowane leczenia-DOT (Directly Observed Treatment), które polega na bezpośredniej obserwacji przyjmowania przez chorego leków, prowadzonej przez pielęgniarkę lub przeszkoloną osobę. [41,60]

Leki przeciwprątkowe [41,60]

Ze względu na mechanizm działania leki przeciwprątkowe dzieli się na 2 grupy:

- 1) Bakteriobójcze
 - a) ryfampicyna (RMP, R)
 - b) izoniazyd (INH, H)
 - c) pyrazynamid (PZA, Z)
 - d) streptomycyna (SM, S)
 - e) etionamid (ETA)
 - f) fluorochinolony
 - g) kapreomycyna (CAP)
- 2) Bakteriostatyczne
 - a) **etambutol (EMB, E)**
 - b) kwas paraaminosalicylowy (PAS)
 - c) cykloseryna (CS)

Izoniazyd i ryfampicyna charakteryzują się silnym działaniem bakteriobójczym i zapobiegają rozwojowi lekooporności.

Ze względu na skuteczność kliniczną wyróżnia się: [41,60]

- 1) **Leki pierwszego wyboru (leki podstawowe)- INH, RMP, PZA, EMB, SM**
- 2) Leki drugiego wyboru (leki alternatywne)- ETA, CAP, CS, PAS, kanamycyna (KM), amikacyna, fluorochinolony, tiacetazon, ryfabutyna, ryfapentyna, klofazymina, klarytromycyna)

Leczenie przeciwprątkowe nowych przypadków przebiega w 2 fazach:

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

- 1) Faza wstępna (intensywna)- służy szybkiemu zmniejszeniu populacji prątków, aby w ten sposób zmniejszyć prawdopodobieństwo rozwoju lekooporności.
- 2) Faza kontynuacji (podtrzymująca) – skierowana jest przeciwko wolno dzielącym się prątkom

WHO zaleca w większości nowych przypadków gruźlicy płuc i gruźlicy pozapłucnej stosowanie następującego schematu: [12,13]

- 1) **Faza wstępna- RPM, INH, PZA i EMB przez 2 miesiące**
- 2) **Faza kontynuacji- RMP i INH przez 4 miesiące codziennie albo 3 razy w tygodniu**

Tabela 4. Dawkowanie leków przeciwprątkowych pierwszego wyboru

Lek i postać	Dawkowanie	
	Faza wstępna	Faza kontynuacji
Izoniazyd, tabl. po 50, 100, 300 mg roztwór do wstrzyknięć 50 mg/2 ml (stosowany wyjątkowo, u chorych w ciężkim stanie)	5 mg/kg/d maks. 300 mg/d	5 mg/kg/d albo 3x/tydz. w tej samej dawce
Ryfampicyna, kaps., po 150, 300 mg preparaty złożone: ryfampicyna + izoniazyd kaps. po 150/100 mg i 300/150 mg)	10 mg/kg/d maks. 600 mg/d, 450 mg/d u osób <45 kg	10 mg/kg/d albo 10 mg/kg 3x/tydz., maks. 900 mg/d
Pyrazynamid, tabl. po 500 mg	25 mg/kg/d, zwykle 1500-2000 mg/d	25 mg/kg/d albo 35 mg/kg 3x/tydz.*
Etambutol, tabl. po 100, 250 mg	15 mg/kg/d	15 mg/kg/d albo 30 mg/kg/d 3x/tydz.*
Streptomycyna, amp. po 1 g	15 mg/kg/d, zwykle 1 g <i>i.m.</i> , po 60 r.ż. 0,5- 0,75 g/d, maks. 120 g na całą kurację	nie stosuje się w fazie kontynuacji

*Odnosi się do chorych leczonych ponownie, czyli schematem 8-miesięcznym

Glikokortykosteroidy

Jedynym bezwzględny wskazaniem do zastosowania glikokortykosteroidów (GSK) w gruźlicy jest niedoczynność nadnerczy w przebiegu gruźlicy nadnerczy. Nie ma postaci gruźlicy, w której stosowanie GKS byłoby postępowaniem rutynowym. Leki te mogą być wskazane w przypadku zagrażającej życiu niewydolności oddechowej, nasilonych objawów toksycznych u chorych z rozległymi naciekami lub w ostro przebiegających postaciach gruźlicy płuc. [60]

Gruźlica lekooporna

Lekooporność to zmniejszenie wrażliwości prątków gruźlicy na lek w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwprątkowymi. Wyróżnia się oporność jednolekową i polilekową (w tym oporność wielolekowa- MDR, wielolekowa rozszerzona- XDR oraz oporność preXDR). [60]

WHO klasyfikuje leki stosowane w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej w 5 grupach: [12,13]

- 1) Leki pierwszego rzutu – PZA, EMB, rifabutyna, RMP, INH
- 2) Leki podawane pozajelitowo- CAP, kanamycyna, amikacyna, w ostateczności SM
- 3) Fluorochinolony- ofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna
- 4) PAS, CS, ETA, protionamid, terizydol
- 5) Klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioacetone, imipenem z cylastatyna, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10 mg/kg)

Tabela 5. Czas leczenia przeciwprątkowego chorych na gruźlicę wg lokalizacji zmian, stanu bakteriologicznego i stanu poprzedniego leczenia zarejestrowanych i leczonych w Polsce w 2010 roku. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc [33]

Gruźlica płuc		Chorzy ze znanym przebiegiem leczenia		< 6 m-cy	6 m-cy	7 m-cy	8 m-cy	9-12 m-cy	>12 m-cy
		N	%	%	%	%	%	%	%
BK + AFB+	N	3076	100,0	15,2	55,8	9,0	6,7	12,6	0,7
	W	441	100,0	15,6	26,3	6,6	23,8	24,5	3,2
	O	3517	100,0	15,2	52,1	8,7	8,8	14,1	1,1
BK (-) AFB (-)	O	1783	100,0	14,3	65,8	8,2	6,2	5,6	0,0

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Gruźlica pozapłucna	O	422	100,0	10,4	63,0	9,5	3,6	13,0	0,5
----------------------------	---	-----	-------	------	-------------	-----	-----	------	-----

BK – gruźlica potwierdzona bakterioskopowo na podstawie diagnostyki mikrobiologicznej, np. preparat bezpośredni plwociny (bakterioskopia bezpośrednia), AFB+ – gruźlica potwierdzona za pomocą rozmazu AFB (Acid-fast bacillus); N – nowe zachorowania W – wznowy, O – ogółem

Mykobakteriozy

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (non-tuberculous mycobacteria – NTM). Są one odporne na wiele leków przeciwprątkowych. W zakażeniu wywołanym przez MAC (*M. avium* i *M. intracellulare*) podstawowym lekiem jest klarytromycyna lub azytromycyna, którą się kojarzy z EMB, oraz RMP lub ryfabutyliną. W mykobakteriozie wywołanej przez *M. kansasii* stosuje się INH, RMP, EMB. W przypadku oporności na RMP zaleca się stosowanie leków o wrażliwości potwierdzonej In vitro w schemacie 3-lekowym zawierającym: klarytromycynę lub azytromycynę, moksyflokasynę, EMB, sulfametoksazol lub SM. [60]

Przebieg naturalny i rokowanie

W większości przypadków zakażenia prątkiem gruźlicy odporność immunologiczna jest na tyle skuteczna, że przebiega ono bezobjawowo (tylko z konwersją odczynu tuberkulinowego). Na gruźlicę zachoruje w ciągu życia tylko 5-10% zakażonej populacji. Zachorowanie bezpośrednio po zakażeniu nazywa się gruźlicą pierwotną, a pozostałe przypadki to gruźlica popierwotna. Miejscem rozwoju gruźlicy w większości przypadków są płuca. Wczesne wykrycie i zastosowanie pełnego leczenia w większości przypadków prowadzi do wyleczenia. [60]

Poniżej przedstawiono dane dotyczące schematów lekowych najczęściej stosowanych we wstępnej oraz intensywnej fazie leczenia u chorych na gruźlicę wg lokalizacji zmian i stanu bakteriologicznego zarejestrowanych w Polsce w 2010 roku – tabela 6 i 7.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Leczenie gruźlicy w Polsce we wstępnej fazie leczenia

Tabela 6. Schematy lekowe stosowane we wstępnej fazie leczenia u chorych na gruźlicę wg lokalizacji zmian i stanu bakteriologicznego zarejestrowanych w Polsce w 2010 roku. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc [33]

		Ogółem zarejestrowani	Chorzy ze znanym przebiegiem leczenia		Leczeni wg schematu 6-miesięcznego INH + RMP + PZA ± (SM) EMB		Leczeni INH+RMP (SM) EMB		Leczeni INH+RMP+PZA +EMB+SM		Leczeni INH+RMP+inny		Leczeni innym zestawem leków bez RMP		Leczeni innym zestawem leków bez INH		Leczeni innym zestawem leków bez INH+RMP	
			L	%	L	%	L	%	L	%	L	%	L	%	L	%	L	%
Chorzy na gruźlicę BK+	N	3998	3076	100,0	2669	86,8	145	4,7	124	4,0	44	1,4	34	1,1	48	1,6	12	0,4
	W	587	441	100,0	273	61,9	20	4,5	119	27,0	8	1,8	2	0,5	12	2,7	7	1,6
	O	4585	3517	100,0	2942	83,7	165	4,7	243	6,9	52	1,5	36	1,0	60	1,7	19	0,5
Chorzy na gruźlicę BK-	N	2111	1565	100,0	1385	88,5	78	5,0	30	1,9	30	1,9	14	0,9	23	1,5	5	0,3
	W	296	218	100,0	163	74,8	14	6,4	27	12,4	6	2,8	1	0,5	7	3,2	0	0,0
	O	2407	1783	100,0	1548	86,8	92	5,2	57	3,2	36	2,0	15	0,8	30	1,7	5	0,3
Chorzy na gruźlicę pozapłucną	N	501	407	100,0	354	87,0	17	4,2	7	1,7	14	3,4	4	1,0	11	2,7	0	0,0
	W	16	15	100,0	10	66,7	1	6,7	3	20,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7	0	0,0
	O	517	422	100,0	364	86,3	18	4,3	10	2,4	14	3,3	4	0,9	12	2,8	0	0,0

BK – gruźlica potwierdzona bakterioskopowo na podstawie diagnostyki mikrobiologicznej, np. preparat bezpośredni płwociny (bakterioskopia bezpośrednia); INH= Isoniazyd, RMP= Ryfampicyna, PZA= Pirazynamid EMB= Etambutol SM= Streptomycyna; N – nowe zachorowania W – wznowy, O – ogółem

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Leczenie gruźlicy w Polsce w intensywnej fazie leczenia

Tabela 7. Schematy lekowe stosowane w intensywnej fazie leczenia chorych na gruźlicę płuc potwierdzoną bakteriologicznie w % wg województw. Polska 2010 rok. Dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc [33]

Województwa	Ogółem zarejestrowani	Chorzy ze znanym przebiegiem leczenia		Leczeni wg schematu 6-miesięcznego INH + RMP + PZA ± (SM) EMB		Leczeni INH+RMP +(SM) EMB		Leczeni INH+RMP +PZA+EMB+SM		leczeni INH+RMP + inny		Leczeni innym zestawem leków bez RMP		Leczeni innym zestawem leków bez INH		Leczeni innym zestawem leków bez INH+RMP	
		L	%	L	%	L	%	L	%	L	%	L	%	L	%	L	%
1. dolnośląskie	325	249	100,0	215	86,3	9	3,6	18	7,2	4	1,6	1	0,4	1	0,4	1	0,4
2. kuj. - pomorskie	321	289	100,0	249	86,2	7	2,4	20	6,9	5	1,7	1	0,3	4	1,4	3	1,0
3. lubelskie	389	321	100,0	276	86,0	18	5,6	18	5,6	3	0,9	1	0,3	4	1,2	1	0,3
4. lubuskie	78	75	100,0	70	93,3	1	1,3	2	2,7	2	2,7	-	0,0	-	0,0	-	0,0
5. łódzkie	331	247	100,0	223	90,3	8	3,2	7	2,8	3	1,2	3	1,2	1	0,4	2	0,8
6. małopolskie	397	334	100,0	255	76,3	34	10,2	20	6,0	5	1,5	7	2,1	9	2,7	4	1,2
7. mazowieckie	596	429	100,0	360	83,9	22	5,1	26	6,1	4	0,9	5	1,2	10	2,3	2	0,5
8. opolskie	91	81	100,0	62	76,5	1	1,2	15	18,5	3	3,7	-	0,0	-	0,0	-	0,0
9. podkarpackie	197	189	100,0	160	84,7	7	3,7	9	4,8	-	0,0	-	0,0	9	4,8	4	2,1
10. podlaskie	117	113	100,0	92	81,4	7	6,2	9	8,0	2	1,8	2	1,8	1	0,9	-	0,0
11. pomorskie	283	218	100,0	158	72,5	25	11,5	30	13,8	-	0,0	5	2,3	-	0,0	-	0,0
12. śląskie	673	329	100,0	257	78,1	13	4,0	25	7,6	11	3,3	8	2,4	15	4,6	-	0,0
13. świętokrzyskie	155	143	100,0	124	86,7	6	4,2	7	4,9	4	2,8	-	0,0	2	1,4	-	0,0
14. warm. - mazurskie	140	134	100,0	105	78,4	2	1,5	21	15,7	1	0,7	1	0,7	3	2,2	1	0,7
15. wielkopolskie	322	216	100,0	196	90,7	3	1,4	10	4,6	4	1,9	2	0,9	1	0,5	-	0,0
16. zach. - pomorskie	170	150	100,0	140	93,3	2	1,3	6	4,0	1	0,7	-	0,0	-	0,0	1	0,7
P O L S K A	4585	3517	100,0	2942	83,7	165	4,7	243	6,9	52	1,5	36	1,0	60	1,7	19	0,5

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 8. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania,	ETHAMBUTOL TEVA, kapsułki, 250 mg, doustnie, 250 szt. w opakowaniu
Substancja czynna	Ethambutoli hydrochloridum
Kod EAN	5909990227310
Kod ATC	J04A K02
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Mechanizm działania polega na zaburzeniu metabolizmu komórkowego, co powoduje hamowanie namnażania i śmierć prątków. Wpływając destruktywnie na ścianę komórkową prątków, etambutol czyni ją przepuszczalną dla wielu inh bitorów, w tym również dla innych leków przeciwprątkowych.

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Krajowa												
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	10.07.1973 r.												
Data przedłużenia pozwolenia:	12.05.2005 r.												
Wnioskowane wskazanie	Gruźlica, w tym gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy												
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Stosowanie u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 13 lat</u> <i>Leczenie początkowe:</i> u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami przeciwgruźliczymi- 15- 25 mg/kg mc./dobę w dawce pojedynczej. U pacjentów tych najczęściej stosuje się schematy: etambutol + izoniazyd lub etambutol + streptomycyna. <i>Leczenie powtórne:</i> u pacjentów, którzy byli jeż leczeniu lekami przeciwgruźliczymi- 20 do 25mg/kg mc./dobę w dawce pojedynczej, w skojarzeniu przynajmniej z jednym lekiem tuberkulostatycznym, na który prątki wykazują wrażliwość <i>in vitro</i>. Po 60 dniach dawkę należy zmniejszyć do 15 mg/kg mc. W dawce pojedynczej. <i>Leczenie przerywane:</i> 50 mg/kg mc./dobę w pojedynczej dawce 1 raz lub 2 razy w tygodniu. <u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</u> Ponieważ nerki są główną drogą eliminacji etambutolu, dawkowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować w następujący sposób:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)<50</th> <th>Dawka w mg/kg mc.</th> <th>Przerwa między dawkami</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>25 ml/min</td> <td>15-25</td> <td>co 24-36 godzin</td> </tr> <tr> <td>10-25 ml/min</td> <td>7,5-15</td> <td>co 48 godzin</td> </tr> <tr> <td><10 ml/min lub pacjenci dializowani</td> <td>5</td> <td>co 48 godzin</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</u> Należy zachować ostrożność. Zwykle zaczyna się od dawek najniższych w dopuszczalnym zakresie stosowania, biorąc pod uwagę większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek lub serca, jak również inne choroby współistniejące czy równocześnie stosowane terapie. <u>Stosowanie u dzieci</u> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 13 lat</p>	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)<50	Dawka w mg/kg mc.	Przerwa między dawkami	>25 ml/min	15-25	co 24-36 godzin	10-25 ml/min	7,5-15	co 48 godzin	<10 ml/min lub pacjenci dializowani	5	co 48 godzin
Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)<50	Dawka w mg/kg mc.	Przerwa między dawkami											
>25 ml/min	15-25	co 24-36 godzin											
10-25 ml/min	7,5-15	co 48 godzin											
<10 ml/min lub pacjenci dializowani	5	co 48 godzin											
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	W skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi: gruźlica płuc i opłucnej (zakażenia pierwotne i wtórne), gruźlica pozapłucna (opon mózgowo-rdzeniowych, kości i stawów, narządów moczowo-płciowych, zwojów nerwowych). Lek może być stosowany tylko w leczeniu gruźlicy wywołanej przez drobnoustroje wrażliwe na etambutol.												
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na etambutanol lub którykolwiek składnik produktu, zapalenie nerwu wzrokowego, ciężka niewydolność nerek, u pacjentów, od których nie można uzyskać informacji o występujących zaburzeniach widzenia (np. u osób nieprzytomnych). Nie należy stosować produktu u dzieci w wieku poniżej 13 lat oraz u kobiet w ciąży.												
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE												

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	████████
Grupa limitowa	Brak
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Nie ma technologii medycznej, która była/jest stosowana zamiast wnioskowanej technologii.

Najczęściej rekomendowaną i stosowaną metodą leczenia gruźlicy stanowią leki pierwszego wyboru (leki podstawowe, leki stosowane w pierwszej linii leczenia gruźlicy): **etambutol** i **pyrazynamid** (stosowane przez pierwsze 2 miesiące); **izoniazyd** z **ryfampicyną** (stosowane przez pierwsze 2 miesiące oraz kolejne 4 miesiące).

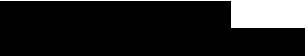
Wśród leków drugiego wyboru (leki stosowane w drugiej linii leczenia gruźlicy, leki alternatywne) wymienia się m.in. następujące preparaty: kanamycyna, fluorochinolony, tiacetazon, ryfabutyna, ryfapentyna, klofazymina, klarytromycyna, streptomycyna, cykloseryna, etionamid, kwas p-aminosalicylowy, amikacyna / kanamycyna, capreomycin.

Zarówno pyrazynamid, izoniazyd, ryfampicyna (leki bakteriobójcze) oraz ofloksacyna (preparat z grupy fluorochinolonów) znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są bezpłatnie lub za niewielką dopłatą świadczeniobiorcy we wskazaniu: gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat [13]	WHO 2010	Pacjenci rozpoczynający leczenie powinni otrzymywać przez 6 miesięcy zestaw zawierający ryfampicynę (2 miesiące izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pyrazynamid / 4 miesiące izoniazyd z ryfampicyną).
Świat [12]	WHO 2011	Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB): zestaw leków powinien zawierać pirazynamid, fluorochinolon, lek podawany we wstrzyknięciach, etionamid (lub protionamid) i cykloserynę lub PAS (jeśli cykloseryna nie może być stosowana). Etambutol można podawać ale nie należy do leków tworzących zestaw standardowy (czyli można stosować jako lek dodatkowy).
Polska [5]	IGCHP 2010	Intensywna faza leczenia: INH; RMP; PZA; EMB; długość leczenia: 2 miesiące następnie izoniazyd, ryfampicyna, codziennie /3 razy na tydzień DOT; długość leczenia: 4 miesiące.
USA [11]	TBCTA 2006	Wstępna faza powinna składać się z podawania przez okres 2 miesiące: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol + pirazynamid. Faza podtrzymująca powinna obejmować podawanie preparatów izoniazyd i ryfampicyny przez cztery miesiące.
USA [2]	ATS 2003	Leki stosowane w pierwszej linii leczenia gruźlicy: izoniazyd, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, etambutol, pirazynamid. Leki stosowane w drugiej linii leczenia gruźlicy: cykloseryna, etionamid, levofloxacin, moksyflokscyna, gatifloxacin, kwas p-aminosalicylowy, streptomycyna, amikacin / kanamycyna, capreomycin.
USA [1]	ATS 2005	Standardowy schemat leczenia aktywnej postaci gruźlicy obejmuje stosowanie preparatów izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pirazynamid.
Francja [3]	HAS 2007	Dorośli – 6 miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 4 antybiotyków: INH, RMP, PZA, EMB; następnie w II etapie 4 miesiące kombinacja INH, RMP. Dzieci – 6 miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 3 antybiotyków: INH, RMP, PZA. Zastosowanie etambutolu ogranicza się do przypadków gruźlicy z dużą ilością pałeczek lub gdy podejrzewa się, że choroba spowodowana jest przez oporną pałeczkę. Następnie w II etapie 4 miesiące kombinacja INH, RMP. Leczenie II linii – rekomendowane do stosowania tylko po uzyskaniu pozytywnej opinii specjalistycznej i w przypadku wieloopornych lub specyficznych form choroby: streptomycyna, amikacin, capreomycin, etionamid, protionamide, levofloxacin, moksyflokscyna, cykloseryna, kwas p-aminosalicylowy, linezolid, thioacetazon.
New Zealand [6]	Ministry of Health 2010	Dorośli powinni być leczeni standardową sześciomiesięczną terapią obejmującą izoniazyd, ryfampicynę, etambutol i pirazynamid przez dwa miesiące a następnie izoniazyd i ryfampicynę przez cztery miesiące. Etambutol należy dodać do pierwszej linii leczenia wszystkich pacjentów z gruźlicą, do czasu badania wrażliwości na lek i ustalenia, że dalsze leczenie nie jest konieczne.
Kanada [10]	PHAC 2007	Stosowanie 4 antybiotyków w ramach I linii leczenia w tym: INH, RMP, PZA oraz EMB. Streptomycyna, ryfabutyna i ryfampicyna są klasyfikowane jako leki drugiej linii. Ryfabutyna jest stosowana w sytuacjach szczególnych, szczególnie w przypadkach zakażeń HIV / AIDS i oporności na leki.
Wielka Brytania [7,8]	NICE2011	H= izoniazyd, R= ryfampicyna, Z= pirazynamid, E= etambutol, S= streptomycyna 2 miesiące HRZE / 4 miesiące HR to standardowy zalecany schemat
Francja [9]	Prescrire 2000	Zalecany schemat leczenia dla większości przypadków pacjentów z gruźlicą to cztero-lekowy schemat: 6 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna uzupełnione w ciągu pierwszych 2 miesięcy o pirazynamid oraz etambutol.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia w leczeniu chorych na gruźlicę stosuje się izoniazyd, ryfampicynę przez cały czas leczenia przeciwprątkowego (sześć miesięcy w przypadkach wywołanych przez prątki wrażliwe na dane leki) oraz pirazynamid i etambutol w fazie intensywnej (dwa miesiące). Jak wspomniano wyżej, w przypadkach gruźlicy wywołanej przez prątki odporne na izoniazyd lub na ryfampicynę wymagane jest wielomiesięczne stosowanie etambutolu, który może być zastąpiony jedynie przez słabsze i bardziej toksyczne leki przeciwprątkowe drugiej linii. W okresie prątkowania chorzy na gruźlicę leczeni są w szpitalu, gdzie etambutol jest im podawany. Ponieważ etambutol nie może być zastąpiony innym lekiem, po wypisaniu ze szpitala chorzy albo przerywają leczenie, co stanowi zagrożenie rozwojem oporności prątków albo kupują etambutol ze środków własnych. Taka sama sytuacja występuje w przypadku chorych na mykobakteriozy, w których zaprzestanie leczenia etambutolem zmniejsza możliwość trwałego od prątkowania.</p>	<p>Jak wyjaśniono w punkcie 5., nie ma technologii medycznej, która była stosowana zamiast wnioskowanej technologii i zostanie przez nią zastąpiona. Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ethambutol Teva (Ethambutoli hydrochloridum) przywróci porządek prawny (ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi) i zmniejszy ryzyko narastania w Polsce groźnego dla zdrowia publicznego zjawiska, jakim jest gruźlica wywołana przez prątki odporne na leki.</p>	<p>Strategia DOTS, w skład której wchodzi standardowe krótkoterminowe leczenie gruźlicy z fazą intensywną, w czasie której podaje się cztery leki: etambutol, pirazynamid, izoniazyd i ryfampicynę jest wysoce efektywną kosztowo strategią zdrowotną (World Bank. Investing in Health; 1993 World Development Report. Oxford, Oxford University Press, 1993).</p>	<p>Stosowanie w fazie leczenia intensywnego ethambutolu, izoniazynu, ryfampicyny i pirazynamidu przez dwa miesiące i następnie izoniazynu i ryfampicyny przez kolejne cztery miesiące u chorych na gruźlicę płuc i pozapłucną, wywołana przez prątki wrażliwe jest najtańszym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia gruźlicy, umożliwiającą wyleczenie ponad 90% chorych. Etambutol jest stosowany (jak zawsze w leczeniu gruźlicy w połączeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi) od 9 do 18 miesięcy w przypadkach udowodnionej oporności prątków na izoniazyd lub ryfampicynę.</p>	<p>Wytyczne leczenia gruźlicy w Polsce (gruźlica płuc i gruźlica pozapłucna, nowe przypadki) rekomendują stosowanie w intensywnej fazie leczenia przeciwprątkowego etambutolu łącznie z izoniazynem, ryfampicyną i pirazynamidem. U chorych ze wznową gruźlicy etambutol jest stosowany przez 8 miesięcy. Wytyczne leczenia gruźlicy w Polsce są zgodne z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia, tandardami Unii Europejskiej dotyczącymi opieki nad chorymi na gruźlicę i zaleceniami American Thoracic Society. Etambutol zalecany jest w leczeniu gruźlicy wywołanej przez prątki odporne na izoniazyd lub na ryfampicynę i w przypadkach nietolerancji tych leków. Etambutol jest lekiem zalecanym w Polsce w leczeniu mykobakterioz wywołanych przez M. kansasii, M. avium intracellulare, M, xenopi.</p>

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Ofloxacinum	Tarivid 200, tabl. powł., 200 mg	10 tabl. (blist.)	5909990111213	105.0, Chinolonowe leki przeciwbakteryjne - fluorochinolony do stosowania doustnego	12,95	16,19	8,07	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatne	8,12
Pyrazinamidum	Pyrazinamid Farmapol, tabl., 500 mg	250 tabl.	5909990263516	113.0, Leki przeciwprątkowe - inne - pyrazinamid	62,10	77,60	77,60	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatne	0 zł
Rifampicinum	Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990084913	111.1, Leki przeciwprątkowe - antybiotyki - ryfampicyna	47,06	59,88	59,88	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatne	0 zł
Rifampicinum	Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 150 mg	100 kaps.	5909990085019	111.1, Leki przeciwprątkowe - antybiotyki - ryfampicyna	23,86	31,81	29,94	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatne	1,87
Rifampicinum + Isoniazidum	Rifamazid, kaps. twarde, 0,15+0,1 g	100 kaps.	5909990086115	111.2, Leki przeciwprątkowe - produkty złożone - izoniazyd z ryfampicyną	22,14	29,62	27,40	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatne	2,22
Rifampicinum + Isoniazidum	Rifamazid, kaps. twarde, 0,3+0,15 g	100 kaps.	5909990086214	111.2, Leki przeciwprątkowe - produkty złożone - izoniazyd z ryfampicyną	42,74	54,80	54,80	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatne	0 zł

Tabela 14. Cena leku ethambutol 0,25 g; 250 kaps w latach 2007-2011 i 2012. Na podstawie Wykazu leków refundowanych oraz danych przesłanych przez wnioskodawcę

Ethambutol 0,25 g; 250 kaps	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna
2007	-	40,28	46,73
2009	-	40,28	46,73
2010	-	40,28	46,73
2011	-	40,29	46,73

Ethambutol znajdował się do końca 2011 na wykazie leków refundowanych wydawanych bezpłatnie ze względu na choroby (Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy). Od 01.01.2012 ethambutol nie znajduje się na wykazie leków refundowanych.

3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionej przez wnioskodawcę dokumentacji stwierdzono brak analizy klinicznej, spełniającej wymóg zgodny z art. 25. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) – tj. sporządzenia analizy na podstawie przeglądu systematycznego.

Dodatkowo analiza kliniczna nie spełnia następujących paragrafów § Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 2; § 4. ust.1 pkt 1 – 5; § 4. ust. 2 pkt 1 – 2; § 4. ust. 3 pkt 1 – 7; § 4. ust. 4.

Pozostałe wybrane ograniczenia wg AOTM

- Analiza kliniczna (AKL) nie zawiera wskaźnika zapadalności (zachorowalności) oraz wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie.
- Brak przedstawienia i opisu któregośkolwiek z możliwych komparatorów - „brak komparatora”; brak informacji o sposobie i poziomie finansowania wybranych komparatorów; jednocześnie brak informacji o niemożności porównania ocenianej interwencji z jakimkolwiek komparatorem;
- Brak w AKL przeglądu systematycznego badań pierwotnych.
- Nie wskazano żadnych opublikowanych przeglądów systematycznych dla analizowanej populacji i interwencji; jednocześnie braku informacji, że takich przeglądów nie odnaleziono.
- AKL nie zawiera tabel zawierających charakterystykę każdego badania włączonego do analizy (w tym brak:
 - opisu cech metodyki badań - takie jak np. randomizacja, zaślepienie itp.,
 - brak informacji dotyczącej typu hipotezy badawczej,
 - nie opisano kryteriów selekcji pacjentów,
 - nie podano charakterystyki poszczególnych prób (tj. opisu cech demograficznych i klinicznych pacjentów włączonych do każdego z badań włączonych do AKL).
 - nie wymieniono punktów końcowych każdego z badań włączonych do analizy (tj. wszystkich wyników poddanych ocenie w danym badaniu).

3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności leków przeciwgruźliczych (w tym etambutolu) w leczeniu pacjentów z aktywną postacią gruźlicy – na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski

we wskazananiu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

we wskazananiu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniami: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski
—	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
—	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
—	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
—	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniami: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski
T				
-				
T				

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Cel / założenia metodologia	Populacja	Interwencja / dawka czas terapii	Kluczowe wyniki / wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa etambutolu w leczeniu pacjentów z aktywną postacią gruźlicy – na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Tabela 16. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa etambutolu w leczeniu gruźlicy

Badanie autor, rok	Populacja	Interwencja / czas terapii dawka	Obserwowane działania niepożądane / wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Populacja	Interwencja / czas terapii dawka	Obserwowane działania niepożądane / wnioski
<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Badanie autor, rok	Populacja	Interwencja / czas terapii dawka	Obserwowane działania niepożądane / wnioski
T			
-			
-			

[Redacted text block]

we wskazaniami: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy



3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego:

Częstotliwość określa się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/1000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$, w tym pojedyncze przypadki).

- Zaburzenia oka – rzadko (częściej podczas stosowania dużych dawek): pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego jedno- lub obustronne (osłabienie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia barw, obecność mroczka centralnego lub obwodowego, ograniczenia pola widzenia). Wystąpienie zaburzeń ze strony narządu wzroku zależy od dawki, czasu leczenia i współistniejących schorzeń gałki ocznej. W razie ich wystąpienia leczenie etambutolem należy przerwać. Zmiany w narządzie wzroku zwykle są przemijające, po zaprzestaniu leczenia cofają się w ciągu kilku tygodni, ciężkich przypadkach – w ciągu kilku miesięcy. W wyjątkowych przypadkach zmiany w gałce ocznej mogą być nieodwracalne z powodu zaniku nerwu wzrokowego.
- Zaburzenia układu immunologicznego – reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne, alergiczne zapalenie wątroby, płuc, nerek, mięśnia sercowego i osierdzia), reakcje anafilaktoidalne lub anafilaktyczne (w tym wstrząs), eozynofilia (zwiększenie liczby granulocytów we krwi).
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – rzadko: wysypki skórne, świąd skóry; bardzo rzadko: zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johansona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – nacieki tkanki płucnej z eozynofilią lub bez
- Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne – niezbyt często: bóle i zawroty głowy, stany splątania; rzadko: dezorientacja, omamy, drętwienie i mrowienie kończyn spowodowane zapaleniem nerwów obwodowych.
- Zaburzenia krwi u układu chłonnego – małopłytkowość, zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby krwinek białych obojętnochłonnych we krwi, powiększenie węzłów chłonnych.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

- Zaburzenia żołądka i jelit – niezbyt często: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaburzenia łaknienia – anoreksja.
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych – bardzo rzadko: dna moczanowa, hiperurykemia (zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy), śródmiąższowe zapalenie nerek.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – przemijające zaburzenia czynności wątroby, niekiedy z żółtaczką, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz aminotransferazy alaninowej, zapalenia wątroby, uszkodzenie wątroby (w tym przypadki śmiertelne).
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – niezbyt często: bóle i obrzęki stawów.
- Zaburzenia ogólne – rzadko: gorączka, dreszcze, złe samopoczucie.

3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

Technika analityczna

[Redacted text block]

Porównywane interwencje

[Redacted text block]

Perspektywa

[Redacted text block]

Horyzont czasowy

[Redacted text block]

Dyskontowanie

[REDAKTOWANE]

Koszty

[REDAKTOWANE]

Tabela 17. Koszt nabycia leku Ethambutol Teva (kapsułki 250 mg x 250 szt.) oraz kluczowe założenia dotyczące kosztu farmakoterapii przyjęte przez wnioskodawcę

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Model

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

Ograniczenia według AOTM (nieuwzględnione w rozdziale 4.2.)

- AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne technologii wnioskowanej z wybranym komparatorem, w populacji zgodnej z wnioskiem lub szerszej (w przypadku braku analiz dla populacji zgodnej z wnioskiem). Jednocześnie brak informacji, że nie istnieją żadne opublikowane analizy ekonomiczne odnoszące się do wnioskowanego leku.
- Brak możliwości edycji wartości wejściowych w przekazanym arkuszu kalkulacyjnym.

4.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja ze wskazaniem: leczenie gruźlicy, w tym również gruźlicy wieolekoopornej i innych mykobakterioz

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	AE nie zawiera wariantu przeprowadzonego wyłącznie z perspektywy płatnika (NFZ)
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Nie dotyczy	Brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Natomiast biorąc po uwagę dane Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc średni czas leczenia gruźlicy wynosi 6 miesięcy (>60% spośród wszystkich przypadków zachorowań).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	AE nie zawiera zestawienia kosztów i konsekwencji (efektów zdrowotnych) porównywanych interwencji.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Analiza ekonomiczna nie spełnia następujących paragrafów § Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 5. ust.1 pkt 1 – 3; § 5. ust.2 pkt 1 – 7; § 5. ust. 3 – 5; § 5. ust.6 pkt 1 – 3; § 5. ust.7 – 8; § 5. ust.9 pkt 1 – 3; § 5. ust. 10 pkt 1 – 2; § 5. ust. 11 – 12.

4.3. Wyniki analizy ekonomicznej

4.3.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

Rodzaj farmakoterapii	Koszt farmakoterapii [PLN]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	

4.3.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania progowej ceny technologii wnioskowanej w podstawowym wariancie analizy.

4.3.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera analizy wrażliwości (tj. wariantów innych niż wariant podstawowy oszacowań stanowiących wyniki AE).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted]

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted] Natomiast brak danych na temat liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia etambutolem.

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie przedstawiono oszacowania populacji docelowej
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Nie dotyczy	Analiza wpływu na budżet i ekonomiczna nie uwzględnia komparatorów
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Wartość refundacji za 2011 zgodnie z komun katem DGL wyniosła 374 121,23 PLN a ilość opakowań 8 260,044
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	Zgodnie z art. 14 ust 1 „Minister do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności: 1) bezpłatnie – leku (...) mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu (...) choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemiologicznym dla populacji (...)” natomiast według art. 14 ust 1 pkt 2 ustawy poziom odpłatności pacjenta powinien wynieść 30%
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Nie analizowano kwalifikacji do grup limitowych
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie uwzględniono kwoty zwrotu (o których mowa w art. 4 ust 1-10) w bia. Kwoty zwrotu należałoby uwzględnić w analizie wpływu na budżet w związku z brakiem informacji odnośnie instrumentów podziału ryzyka (zgodnie z brzmieniem art. art. 4 ust 11).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Przedstawione obliczenia zgodnie z wytycznymi AOTM nie są analizą wpływu na budżet
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

Jeżeli nie stwierdzono: wpisać „TAK”

Analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących paragrafów § Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 6. ust. 1 pkt 1 – 10; § 6. ust. 2 – 6.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy



Tabela 21. Szacowany wpływ na budżet NFZ objęcia refundacją leku Ethambutol teva (Ethambutoli hydrochloridum) kapsułki, 250 mg x 250 szt., przy założonej wysokości limitu finansowania, wielkości sprzedaży oraz założonej odpłatności świadczeniobiorcy

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Brak analizy racjonalizacyjnej.

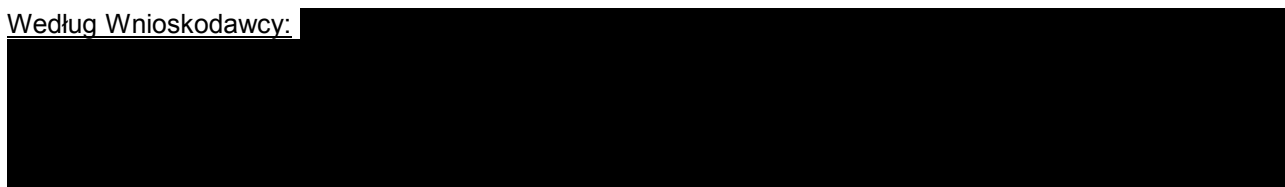
Uwaga analityczna:

Zgodnie z art. 25 pkt 14) lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wniosek zawiera m.in.: analizę racjonalizacyjną, przedkładaną w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W związku z powyższym na podstawie wyników analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy należy stwierdzić, że:

- w przypadku wariantu zakładającego refundację leku Ethambutol Teva (ethambutoli hydrochloridum) kapsułki, 250 mg x 250 szt. we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy [Redacted] – **Wnioskodawca powinien przedłożyć analizę racjonalizacyjną.**

Według Wnioskodawcy:



8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 22. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku																				
WHO 2010 [13]	Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy	<p>Leczenie tuberkulostatyczne</p> <p>Pacjenci z gruźlicą płucną rozpoczynający leczenie powinni otrzymywać przez 6 miesięcy zestaw zawierający ryfampicynę (2 miesiące izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pyrazynamid / 4 miesiące izoniazyd z ryfampicyną). Zalecenie to dotyczy również gruźlicy pozapłucnej, z wyjątkiem gruźlicy ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także kości i stawów, w przypadku których zaleca się wydłużenie terapii do 12 miesięcy (OUN) i 9 miesięcy (kości i stawy). W leczeniu gruźlicy OUN zamiast etambutolu zaleca się stosowanie streptomycyny (tabela).</p> <p>Zalecane dawki tuberkulostatyków pierwszego rzutu u osób dorosłych</p> <table border="1" data-bbox="520 878 1434 1182"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek</th> <th colspan="2">Zalecana dawka</th> </tr> <tr> <th>Dawka/zakres (mg/kg mc./24 h)</th> <th>Dawka maksymalna (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>izoniazyd</td> <td>5 (4–6)</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>ryfampicyna</td> <td>10 (8–12)</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>pyrazynamid</td> <td>25 (20–30)</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>etambutol</td> <td>15 (15–20)</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>streptomycyna</td> <td>15 (12–18)</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie – częstość dawkowania</p> <p>Zaleca się, aby w miarę możliwości pacjenci po raz pierwszy leczeni tuberkulostatycznie przyjmowali leki codziennie przez cały okres trwania terapii. Pacjenci leczeni tuberkulostatycznie po raz pierwszy mogą otrzymywać leki codziennie w fazie intensywnej, a w fazie podtrzymującej trzy razy w tygodniu, pod warunkiem bezpośredniego monitorowania przyjęcia każdej dawki. Podawanie leków tuberkulostatycznych trzy razy w tygodniu jest alternatywnym sposobem terapii i może być stosowane pod warunkiem bezpośredniego monitorowania przyjęcia każdej dawki i braku koinfekcji HIV (nie dotyczy krajów o dużej prevalencji HIV)</p> <p>Zakażenie HIV</p> <p>W celu umożliwienia podjęcia decyzji dotyczących terapii tuberkulostatycznej oraz monitorowania sytuacji epidemiologicznej każdy chory z gruźlicą powinien mieć wykonane wyjściowo i powtórzone w późniejszym okresie badanie w kierunku zakażenia HIV.</p> <p>Chorzy na gruźlicę z koinfekcją HIV, a także wszyscy chorzy z gruźlicą mieszkający w rejonach o dużej prevalencji HIV powinni otrzymywać leczenie tuberkulostatyczne codziennie, przynajmniej podczas fazy intensywnej, a najlepiej przez cały okres terapii. Za kraj, rejon lub okolicę o dużej prevalencji HIV uznaje się rejon, w którym częstość występowania HIV u kobiet w ciąży przekracza 1%, a u chorych na gruźlicę 5%.</p> <p>Zaleca się, aby chorzy na gruźlicę z koinfekcją HIV byli leczeni tuberkulostatycznie przynajmniej tak długo, jak osoby bez koinfekcji, choć niektórzy eksperci zalecają wydłużanie terapii.</p> <p>Lekooporność</p> <p>W populacjach o potwierdzonej lub podejrzewanej częstej lekooporności na izoniazyd pacjenci leczeni tuberkulostatycznie po raz pierwszy mogą otrzymywać w leczeniu podtrzymującym izoniazyd, ryfampicynę i etambutol. Zalecenie to wymaga jednak zawsze konsultacji specjalisty ze względu na skąpe dane dotyczące ochronnej roli etambutolu wobec ryfampicyny w przypadku oporności na izoniazyd. W przypadku osób wcześniej leczonych tuberkulostatycznie, przed rozpoczęciem</p>	Lek	Zalecana dawka		Dawka/zakres (mg/kg mc./24 h)	Dawka maksymalna (mg)	izoniazyd	5 (4–6)	300	ryfampicyna	10 (8–12)	600	pyrazynamid	25 (20–30)	–	etambutol	15 (15–20)	–	streptomycyna	15 (12–18)	1000
Lek	Zalecana dawka																					
	Dawka/zakres (mg/kg mc./24 h)	Dawka maksymalna (mg)																				
izoniazyd	5 (4–6)	300																				
ryfampicyna	10 (8–12)	600																				
pyrazynamid	25 (20–30)	–																				
etambutol	15 (15–20)	–																				
streptomycyna	15 (12–18)	1000																				

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

		<p>ponownej terapii należy oznaczyć lekooporność prątków, przynajmniej dla izoniazydu i ryfampicyny. Jeśli istnieje dostęp do molekularnych technik oznaczania lekooporności, wybór zestawu lekowego należy uzależnić od ich wyniku. Jeżeli nie ma możliwości rutynowego oznaczania lekooporności prątków, wybór leków powinien być empiryczny – leki wybierane przez specjalistów w oparciu o historię leczenia pierwszego rzutu.</p> <p>Badanie płwociny</p> <p>W przypadku chorych na gruźlicę z dodatnim wynikiem badania bezpośredniego płwociny leczonych tuberkulostatycznie po raz pierwszy rozmaz płwociny można skontrolować po zakończeniu fazy intensywnego leczenia.</p> <p>Badanie bezpośrednie płwociny po okresie intensywnego leczenia tuberkulostatycznego z niewielkim prawdopodobieństwem pozwala przewidzieć nawrót, nieskuteczność terapii lub lekooporność na izoniazyd, jednak WHO podtrzymuje zalecenie jego wykonywania w celu ponownej oceny pacjenta i kontroli mikrobiologicznej płwociny. Ponadto negatywność wyniku świadczy o prawidłowym przyjmowaniu leków przez chorego.</p> <p>Jeśli u chorych leczonych po raz pierwszy wynik badania bezpośredniego płwociny po 2 miesiącach intensywnej terapii jest dodatni, badanie należy powtórzyć po 3 miesiącach. Jeżeli u chorych leczonych po raz pierwszy wynik badania bezpośredniego płwociny po 3 miesiącach terapii jest dodatni, zaleca się wykonanie posiewu i oznaczenie lekooporności.</p>
<p>WHO 2011 [12]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy</p>	<p>Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB): nowe zalecenia WHO</p> <p>Należy podawać co najmniej 4 leki przeciwprątkowe o możliwej skuteczności i ponadto pirazynamid.</p> <p>Nie ma dowodów popierających stosowanie więcej niż 4 leków przeciwprątkowych drugiej linii u chorych z rozległymi zmianami. Zwiększenie liczby leków jest dopuszczalne, jeśli skuteczność któregoś z leków zalecanych jest wątpliwa.</p> <p>Zestaw leków powinien zawierać pirazynamid, fluorochinolon, lek podawany we wstrzyknięciach, etionamid (lub protionamid) i cykloserynę lub PAS (jeśli cykloseryna nie może być stosowana).</p> <p>Etambutol można podawać ale nie należy do leków tworzących zestaw standardowy (czyli można stosować jako lek dodatkowy).</p> <p>Szybkie testy lekowrażliwości na izoniazyd i na ryfampicynę lub na samą ryfampicynę są bardziej zalecane przy wstępnej diagnostyce gruźlicy niż testy konwencjonalne i bardziej niż nie wykonywanie testów, po uwzględnieniu dostępnych środków.</p> <p>Zaleca się, by celem monitorowania chorych na MDR TB w czasie leczenia wykonywać raczej badania bakterioskopowe płwociny i posiewy a nie same badania bakterioskopowe.</p> <p>W leczeniu chorych na gruźlicę MDR-TB powinno stosować się fluorochinolon. W leczeniu chorych na MDR-TB należy raczej stosować fluorochinolony nowszej generacji niż starsze.</p>
<p>IGCHP (Polska) 2010 [5]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy</p>	<p>Zalecenia IGiCHP w dużej mierze opierają się na zaleceniach WHO</p> <p>Leczenie gruźlicy – zalecane schematy lekowe</p> <p>Intensywna faza leczenia: INH = izoniazyd; RMP = ryfampicyna; PZA = pyrazinamide; EMB = ethambutol; długość leczenia: 2 miesiące.</p> <p>Intensywna faza leczenia: izoniazyd, ryfampicyna, codziennie /3 razy na tydzień DOT; długość leczenia: 4 miesiące.</p> <p><u>Chorzy poprzednio leczeni</u></p> <p>Niepowodzenie leczenia: do czasu uzyskania wyników lekowrażliwości – leczenia jak w gruźlicy wielolekoopornej, dobór leków empiryczny. Wznowa po pierwszym leczeniu/powrót po przerwaniu leczenia: do czasu uzyskania wyników lekowrażliwości – 2 miesiące: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol + pirazynamid + streptomycyna następnie 1 miesiąc: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol + pirazynamid następnie 5 miesięcy: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol.</p> <p>Po uzyskaniu wyników lekowrażliwości modyfikacja leczenia.</p> <p><u>Leczenie gruźlicy u osób z chorobami wątroby</u></p> <p>Zależnie od stopnia uszkodzenia wątroby zestawy z dwoma, jednym lub bez leków hepatotoksycznych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dwa leki hepatotoksyczne: INH+RMP/9 mies (+EMB do wyników lekowrażliwości); INH+RMP+SM+EMB/2 mies następnie INH+RMP/6 mies; RMP+PZA+EMB/6-9 mies. 2. Jeden lek hepatotoksyczny: INH+EMB+SM/2 mies następnie INH+EMB/10 mies. 3. Bez leków hepatotoksycznych: SM+EMB+fluorochinolon/18-24 mies.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

		<p><u>Chorzy z niewydolnością nerek – leczenie przeciwprątkowe</u> 2 mies. RMP+INH+PZA+EMB/4 mies RMP+INH Dawkowanie: 1. RMP, INH – wydalane z żółcią, zwykle dawko codziennie 2. EMB 15 mg/kg; PZA 15 mg/kg – 3 x tydzień 3. SM – jeśli musi być podana: 15 mg/kg, 2-3 x tydzień, kontrola stężenia we krwi.</p> <p>Leczenie gruźlicy u dzieci <u>Gruźlica płuc lub gruźlica obwodowych węzłów chłonnych</u> Faza intensywna leczenia: INH+RMP+PZA (2 mies.), faza kontynuacyjna leczenia: INH+RMP (4 mies.) Leki w intensywnej fazie leczenia muszą być podawane codziennie. W fazie kontynuacyjnej zalecane jest codzienne podawanie leków ale dopuszcza się leczenie przerywane tzn. 3X tydzień pod warunkiem, że każda dawka leków przyjęta jest pod bezpośrednim nadzorem tzn. w obecności pracownika medycznego (DOT). Dawkowanie jak w leczeniu codziennym.</p> <p><u>Rozległa gruźlica płuc:</u> Faza intensywna 4 leki (INH+RMP+PZA+EMB/2 mies.); faza kontynuacyjna INH + RMP/4 mies.</p> <p><u>Gruźlica kostno-stawowa oraz gruźlicze zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych:</u> INH+RMP+PZA+EMB/2 mies. → INH+RMP/10 mies. (łącznie 12 mies.)</p> <p><u>Niemowlęta (0-3 miesiące) u których podejrzewa się lub u których potwierdzono gruźlicę płuc lub gruźlicę obwodowych węzłów chłonnych, powinny być leczone niezwłocznie, przez osobę z doświadczeniem w leczeniu gruźlicy u dzieci (ze względu na konieczność dostosowania dawek leków i ryzyko działań niepożądanych).</u></p> <p><u>Dzieci z podejrzeniem lub u których potwierdzono gruźlicę płuc lub gruźlicze zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych wywołane przez prątki wielolekooporne (MDR-TB) mogą być leczone fluorochinolonem (w zestawie z innymi lekami).</u></p> <p><u>Streptomycyna nie jest zalecana w standardowym leczeniu gruźlicy płuc oraz gruźlicy obwodowych węzłów chłonnych</u></p> <p><u>Dawkowanie leków przeciwprątkowych u dzieci</u></p> <table border="1" data-bbox="518 1153 1436 1377"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka</th> <th>Zakres dawek</th> <th>Dawka maksymalna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isoniazyd</td> <td>10 mg/kg</td> <td>10-15 mg/kg</td> <td>300 mg/dobę</td> </tr> <tr> <td>Ryfampicyna</td> <td>15 mg/kg</td> <td>10-20 mg/kg</td> <td>600 mg/dobę</td> </tr> <tr> <td>Pirazynamid</td> <td>35 mg/kg</td> <td>30-40 mg/kg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Etambutol</td> <td>20 mg/kg</td> <td>15-25 mg/kg</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Dawka	Zakres dawek	Dawka maksymalna	Isoniazyd	10 mg/kg	10-15 mg/kg	300 mg/dobę	Ryfampicyna	15 mg/kg	10-20 mg/kg	600 mg/dobę	Pirazynamid	35 mg/kg	30-40 mg/kg	-	Etambutol	20 mg/kg	15-25 mg/kg	-
Lek	Dawka	Zakres dawek	Dawka maksymalna																			
Isoniazyd	10 mg/kg	10-15 mg/kg	300 mg/dobę																			
Ryfampicyna	15 mg/kg	10-20 mg/kg	600 mg/dobę																			
Pirazynamid	35 mg/kg	30-40 mg/kg	-																			
Etambutol	20 mg/kg	15-25 mg/kg	-																			
<p>TBCTA (USA) 2006 [11]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy</p>	<p><u>Leczenie gruźlicy</u> Wszyscy pacjenci (w tym z zakażeniem wirusem HIV), którzy nie zostali poddani wcześniejszą terapią powinni otrzymać pierwszą linię leczenia lekami o znanej biodostępności. Wstępna faza powinna składać się z podawania przez okres 2 miesiące: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol + pirazynamid. Faza podtrzymująca powinna obejmować podawanie preparatów izoniazyd i ryfampicyny przez cztery miesiące. Isoniazyd i etambutol podawane przez okres sześciu miesięcy mogą stanowić alternatywną formę podtrzymującej fazy leczenia, u pacjentów, u których częściej nawrotów choroby, zwłaszcza u pacjentów z zakażeniem HIV. Dawki leków stosowanych w terapii gruźlicy powinny być zgodne z międzynarodowymi zaleceniami. Zaleca się stałe dawki dwóch (izoniazyd i ryfampicyna), trzech (izoniazyd, ryfampicyna, pirazynamid) i czterech (izoniazyd, ryfampicyna, pirazynamid i etambutol) kombinacji leków.</p> <p>Rekomendacja dotycząca leczenia pacjentów z gruźlicą, niepoddawanych wcześniejszej terapii</p> <table border="1" data-bbox="518 1825 1436 2049"> <thead> <tr> <th>Rekomendacja</th> <th>Faza inicjująca</th> <th>Faza podtrzymująca</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zalecane</td> <td>INH, RMP, PZA, EMB^{1,2} 1x/dzień przez 2 miesiące</td> <td>INH, RMP 1x/dzień przez 4 miesiące</td> </tr> <tr> <td>INH, RMP, PZA, EMB^{1,2} 3x/tydzień przez 2 miesiące</td> <td>INH, RMP 3x/tydzień przez 4 miesiące</td> </tr> </tbody> </table>	Rekomendacja	Faza inicjująca	Faza podtrzymująca	Zalecane	INH, RMP, PZA, EMB ^{1,2} 1x/dzień przez 2 miesiące	INH, RMP 1x/dzień przez 4 miesiące	INH, RMP, PZA, EMB ^{1,2} 3x/tydzień przez 2 miesiące	INH, RMP 3x/tydzień przez 4 miesiące												
Rekomendacja	Faza inicjująca	Faza podtrzymująca																				
Zalecane	INH, RMP, PZA, EMB ^{1,2} 1x/dzień przez 2 miesiące	INH, RMP 1x/dzień przez 4 miesiące																				
	INH, RMP, PZA, EMB ^{1,2} 3x/tydzień przez 2 miesiące	INH, RMP 3x/tydzień przez 4 miesiące																				

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

		Opcjonalnie	INH, RMP, PZA, EMB ² 1x/dzień przez 2 miesiące	INH, EMB 1x/dzień przez 6 miesięcy ³																										
<p>INH = izoniazyd; RMP = ryfampicyna; PZA = pirazynamid; EMB = etambutol; ¹Streptomycyna może zastępować etambutol; ² U dzieci i dorosłych etambutol może zostać pominięty w początkowej fazie leczenia w przypadku chorych z ujemnym wynikiem badania bezpośredniego płociny oraz u pacjentów którzy nie mają rozległej gruźlica płuc lub bardzo ciężkiej postaci choroby płuc i u których testy na HIV dał wynik ujemny; ³ związany z wyższym niepowodzeniem leczenia i możliwością nawrotów choroby; generalnie nie powinny być stosowane u pacjentów z zakażeniem HIV.</p>																														
<p>Dawki leków stosowane w pierwszej linii leczenia dzieci i dorosłych z gruźlicą</p>																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Preparat</th> <th colspan="2">Rekomendowana dawka w mg/kg mc. (zakres)</th> </tr> <tr> <th>1x/dzień</th> <th>3x/tydzień</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Izoniazyd</td> <td>5 (4–6), max 300/dzień</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Ryfampicyna</td> <td>10 (8–12), max 600/dzień</td> <td>10 (8–12), max 600/dzień</td> </tr> <tr> <td>Pirazynamid</td> <td>25 (20–30)</td> <td>35 (30–40)</td> </tr> <tr> <td>Ethambutol</td> <td>dzieci 20 (15–25)* dorośli 15 (15–20)</td> <td>30 (25–35)</td> </tr> <tr> <td>Streptomycyna</td> <td>15 (12–18)</td> <td>15 (12–18)</td> </tr> </tbody> </table>					Preparat	Rekomendowana dawka w mg/kg mc. (zakres)		1x/dzień	3x/tydzień	Izoniazyd	5 (4–6), max 300/dzień	10	Ryfampicyna	10 (8–12), max 600/dzień	10 (8–12), max 600/dzień	Pirazynamid	25 (20–30)	35 (30–40)	Ethambutol	dzieci 20 (15–25)* dorośli 15 (15–20)	30 (25–35)	Streptomycyna	15 (12–18)	15 (12–18)						
Preparat	Rekomendowana dawka w mg/kg mc. (zakres)																													
	1x/dzień	3x/tydzień																												
Izoniazyd	5 (4–6), max 300/dzień	10																												
Ryfampicyna	10 (8–12), max 600/dzień	10 (8–12), max 600/dzień																												
Pirazynamid	25 (20–30)	35 (30–40)																												
Ethambutol	dzieci 20 (15–25)* dorośli 15 (15–20)	30 (25–35)																												
Streptomycyna	15 (12–18)	15 (12–18)																												
<p>Zalecana dzienna dawka etambutolu jest większa u dzieci (20 mg/kg) niż u dorosłych (15mg/kg), ponieważ maksymalne stężenie w surowicy etambutolu jest niższe w dzieci niż u dorosłych przyjmując takasama dawkę mg / kg.)</p>																														
<p>ATS (USA) 2003 [2]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy</p>	<p>Leki stosowane w pierwszej linii leczenia gruźlicy: izoniazyd, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, etambutol, pirazynamid.</p> <p>Leki stosowane w drugiej linii leczenia gruźlicy: cykloseryna, etionamid, levofloxacin, moksyflokscyna, gatifloxacin, kwas p-aminosalicylowy, streptomycyna, amikacin / kanamycyna, capreomycin.</p> <p>Schemat leczenia dorosłych z wcześniej nieleczoną gruźlicą wywołaną przez drobnoustroje powinien składać się z 2-miesięcznej fazy inicjującej zawierającej INH = izoniazyd; RMP = ryfampicyna; PZA = pirazynamid i EMB = ethambutol. Jeśli (kiedy) wyniki badań wrażliwości na lek są znane i organizm jest w pełni wrażliwe, EMB nie musi być włączany. U dzieci, u których wada ostrości wzroku (zaburzenia widzenia) nie może być/nie jest monitorowana, EMB zwykle nie jest zalecany, z jednym wyjątkiem, gdy istnieje zwiększone prawdopodobieństwo choroby powodowanej przez drobnoustroje odporne na INH lub gdy dziecko ma "dorosły-typ" (infiltracja z objęciem części płata górnego) gruźlicy. Jeśli nie można podawać PZA w pierwszej fazie leczenia, lub gdy izolat jest odporny na PZA w monoterapii (niezwykła okoliczność) faza początkowa powinna składać się z INH, RMP i EMB podawane codziennie przez 2 miesiące. Przykładami okoliczności, w których podawanie PZA może zostać wstrzymane obejmuje ciężką chorobę wątroby. Szczegóły terapii pacjentów z gruźlicą w fazie inicjującej i podtrzymującej przedstawiono na poniżej tabeli.</p>																												
<p>Schematy lekowe dla gruźlicy płuc wywołanej przez drobnoustroje wrażliwe na lek</p>																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Faza inicjująca</th> <th colspan="3">Faza podtrzymująca</th> <th rowspan="2">Zasięg całkowity dawki (min czas trwania)</th> <th colspan="2">Opinia* (dowody)**</th> </tr> <tr> <th>Schemat</th> <th>Preparat</th> <th>Dawka (d) (min czas trwania)</th> <th>Schemat</th> <th>Preparat</th> <th>Dawka (d) (min czas trwania)</th> <th>HIV⁻</th> <th>HIV⁺</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>INH RMP PZA EMB</td> <td>7 dni w tyg. na 56d (8 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 40d (8 tyg.)</td> <td>1a</td> <td>INH/RMP</td> <td>7 dni w tyg. na 126d (18 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 90d (18 tyg.)</td> <td>182–130 (26 tyg.)</td> <td>A (I)</td> <td>A (II)</td> </tr> </tbody> </table>					Faza inicjująca			Faza podtrzymująca			Zasięg całkowity dawki (min czas trwania)	Opinia* (dowody)**		Schemat	Preparat	Dawka (d) (min czas trwania)	Schemat	Preparat	Dawka (d) (min czas trwania)	HIV ⁻	HIV ⁺	1	INH RMP PZA EMB	7 dni w tyg. na 56d (8 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 40d (8 tyg.)	1a	INH/RMP	7 dni w tyg. na 126d (18 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 90d (18 tyg.)	182–130 (26 tyg.)	A (I)	A (II)
Faza inicjująca			Faza podtrzymująca			Zasięg całkowity dawki (min czas trwania)	Opinia* (dowody)**																							
Schemat	Preparat	Dawka (d) (min czas trwania)	Schemat	Preparat	Dawka (d) (min czas trwania)		HIV ⁻	HIV ⁺																						
1	INH RMP PZA EMB	7 dni w tyg. na 56d (8 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 40d (8 tyg.)	1a	INH/RMP	7 dni w tyg. na 126d (18 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 90d (18 tyg.)	182–130 (26 tyg.)	A (I)	A (II)																						

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

			tyg.)	1b	INH/RMP	2x/tyg. do 36d (18 tyg.)	92–76 (26 tyg.)	A (I)	A (II)																					
				1c	INH/RPT	1x/tyg. do 18d (18 tyg.)	74–58 (26 tyg.)	B (I)	E (I)																					
		2	INH RMP PZA EMB	7 dni w tyg. na 14d (2 tyg.), następ. 2 dni w tyg. na 12d (6 tyg.) lub 5d/ tydz. na 10d (2 tyg.), później 2x/tyg. do 12d (6 tyg.)	2a	INH/RMP	2x/tyg. do 36d (18 tyg.)	62–58 (26 tyg.)	A (II)	B (II)																				
					2b	INH/RPT	1x/tyg. do 18d (18 tyg.)	44–40 (26 tyg.)	B (I)	E (I)																				
		3	INH RMP PZA EMB	3 dni w tyg. na 24d (8 tyg.)	3a	INH/RMP	3x/tyg. do 56d (18 tyg.)	78 (26 tyg.)	B (I)	B (II)																				
		4	INH RMP EMB	7 dni w tyg. na 56d (8 tyg.) lub 5 dni w tyg. na 40d (8 tyg.)	4a	INH/RMP	7x/tyg. do 217d (31 tyg.) lub 5x/tyg. do 155d (31 tyg.)	273–195 (39 tyg.)	C (I)	C (II)																				
					4b	INH/RMP	2x/tyg. do 62d (31 tyg.)	118–102 (39 tyg.)	C (I)	C (II)																				
		<p>INH = izoniazyd; RMP = ryfampicyna; PZA = pirazynamid i EMB = etambutol RPT = ryfapentyna.</p> <p>*Opinie nt. stosowania schematów leczenia w przypadku HIV⁻ lub HIV⁺: A= korzystne; B= dopuszczalna alternatywa, C= dopuszczalne gdy A i B nie mogą być podane, E = nigdy nie powinny być podane. **Dowody: I = badanie kliniczne z randomizacją, II = dane z badań klinicznych bez randomizacji lub prowadzone w innych populacjach, III = opinie ekspertów.</p> <p>Sugerowane dawki etambutolu, przy użyciu całych tabletek, dla dorosłych o wadze 40-90 kg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Waga (kg)</th> </tr> <tr> <th>40–55</th> <th>56–75</th> <th>76–90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Codziennie, mg (mg / kg)</td> <td>800 (14.5–20.0)</td> <td>1,200 (16.0–21.4)</td> <td>1,600 (17.8–21.1)</td> </tr> <tr> <td>Trzy razy w tygodniu, mg (mg / kg)</td> <td>1,200 (21.8–30.0)</td> <td>2,000 (26.7–35.7)</td> <td>2,400 (26.7–31.6)</td> </tr> <tr> <td>Dwa razy w tygodniu, mg (mg / kg)</td> <td>2,000 (36.4–50.0)</td> <td>2,800 (37.3–50.0)</td> <td>4,000 (44.4–52.6)</td> </tr> </tbody> </table>											Waga (kg)			40–55	56–75	76–90	Codziennie, mg (mg / kg)	800 (14.5–20.0)	1,200 (16.0–21.4)	1,600 (17.8–21.1)	Trzy razy w tygodniu, mg (mg / kg)	1,200 (21.8–30.0)	2,000 (26.7–35.7)	2,400 (26.7–31.6)	Dwa razy w tygodniu, mg (mg / kg)	2,000 (36.4–50.0)	2,800 (37.3–50.0)	4,000 (44.4–52.6)
			Waga (kg)																											
			40–55	56–75	76–90																									
Codziennie, mg (mg / kg)	800 (14.5–20.0)	1,200 (16.0–21.4)	1,600 (17.8–21.1)																											
Trzy razy w tygodniu, mg (mg / kg)	1,200 (21.8–30.0)	2,000 (26.7–35.7)	2,400 (26.7–31.6)																											
Dwa razy w tygodniu, mg (mg / kg)	2,000 (36.4–50.0)	2,800 (37.3–50.0)	4,000 (44.4–52.6)																											
ATS (USA) 2005 [1]	Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne	Rekomendacje <i>American Thoracic Society</i> sugerują aby każdy pacjent z kaszlem od przynajmniej 2–3 tygodni z przynajmniej 1 dodatkowym objawem, wliczając gorączkę, nocne poty, utratę masy ciała, krwioplucie, każdy pacjent z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę z niewyjaśnioną chorobą mającą objawy ze strony układu oddechowego od przynajmniej 2–3 tygodni, każdy pacjent z HIV i																												

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

	mykobakteriozy	<p>niewyjaśnionym kaszlem i gorączką, każdy pacjent z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę z zdiagnozowanym poza szpitalnym zapaleniem płuc, którego stan nie poprawił się po 7 dniach leczenia, każdy pacjent z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę ze zmianami w RTG klatki piersiowej sugerującymi gruźlicę nawet kiedy inne symptomy nie występują <u>powinien mieć wykonane prześwietlenie klatki piersiowej, zebrane 3 próbki płwociny do posiewu i analizy mikroskopowej.</u></p> <p>Standardowy schemat leczenia aktywnej postaci gruźlicy obejmuje stosowanie preparatów izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pirazynamid.</p>
<p>HAS (Francja) 2007 [3]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy</p>	<p>W trakcie badania pacjenta należy zwrócić uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historię obecnej choroby; • Choroby w przeszłości, w tym w szczególności leczenie gruźlicy (ryzyko zwiększonej oporności); • Epidemiologiczny kontekst (pochodzenie geograficzne lub możliwość ekspozycji na gruźlicę lub podróż do kraju o rozpowszechnionej gruźlicy w ciągu ostatnich 2 lat); • Ogólne objawy (spadek masy ciała, osłabienie, brak apetytu, długotrwała gorączkę, poty nocne); • Objawy kliniczne ze strony dróg oddechowych (kaszel, duszność, odkrztuszanie, krwioplucie, bóle w klatce piersiowej); • Objawy pozapłucne (zmienne powiększenie węzłów chłonnych, ból kręgosłupa lub kostno-stawowy, itp.) <p>Dodatkowo HAS zaleca RTG klatki piersiowej u wszystkich pacjentów, w tym z pozapłucną formą. CT klatki piersiowej tylko dla złożonych form gruźlicy z RTG nie mogącym być prawidłowo zinterpretowanym (często nie przydatne w gruźlicy płuc, może być przydatne w gruźlicy węzłów chłonnych).</p> <p>Rekomendacje HAS uwzględniają ocenę rozmazu AFB (Acid-fast bacillus) przez badanie mikroskopowe i posiewy w przypadku podejrzenia gruźlicy układu oddechowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 próbki, preferowane spontaniczne próbki płwociny, • w osób niezdolnych do produkcji płwociny, może być przeprowadzone badanie zawartości żołądka uzyskanej przez gastroscopię lub wymuszenie próbek płwociny, • po 3 ujemnych próbkach, odsysanie wydzieliny z oskrzeli w trakcie bronchoskopii. <p>Ponadto HAS rekomenduje wykonywanie testu tuberkulinowego tylko u dzieci.</p> <p>Farmakoterapia</p> <p><u>Leczenie przeciwgruźlicze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie przeciwgruźlicze u dorosłych; <ul style="list-style-type: none"> ◦Sześć miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 4 antybiotyków: izoniazyd (INH), rifampicyna (RMP), pirazynamid (PZA) oraz etambutol (EMB); następnie w II etapie 4 miesięcy kombinacja izoniazydu i ryfampicyna. <p>Różne schematy leczenia farmaceutycznego są zalecane w celu promowania zmniejszenia ryzyka lekooporności.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie przeciwgruźlicze u dzieci; <ul style="list-style-type: none"> ◦Sześć miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 3 antybiotyków: izoniazyd (INH), rifampicyna (RMP), pirazynamid (PZA). Zastosowanie etambutolu ogranicza się do przypadków gruźlicy z dużą ilością pałeczek lub gdy podejrzewa się, że choroba spowodowana jest przez oporną pałeczkę. Następnie w II etapie 4 miesięcy kombinacja izoniazydu i ryfampicyna. <p><u>Leczenie II linii</u></p> <p>Poniższe leki są rekomendowane do stosowania tylko po uzyskaniu pozytywnej opinii specjalistycznej i w przypadku wieloopornych lub specyficznych form choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptomycyna, amikacin, capreomycin, etionamid, protionamide, levofloxacin, moksyflokscyna, cykloseryna, kwas p-aminosalicylowy, linezolid, thioacetazon.
<p>Ministry of Health (New Zealand)</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i</p>	<p>Ministerstwo Zdrowia Nowej Zelandii jest zdania, że diagnozowanie w kierunku gruźlicy początkowo wymaga kompleksowego wywiadu i badania przedmiotowego. Ważne badania wstępne to RTG klatki piersiowej i badanie płwociny lub innych próbek dla kwasoopornych prątków (AFB) i posiew. Badanie tuberkulinowe (Mantoux)</p>

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

<p>2010 [6]</p>	<p>inne mykobakteriozy</p>	<p>lub IGRA może być również wymagane. Prześwietlenie klatki piersiowej jest kluczowym badaniem gdy rozważamy gruźlicę. Nie może być jedyną podstawą do postawienia diagnozy ale zmiany w obrazie RTG mogą być sugestywne.</p> <p>Test tuberkulinowy oraz IGRA są przede wszystkim używane jako testy ekspozycji na gruźlicę oraz w diagnozie utajonej postaci gruźlicy. W przypadku diagnozowania aktywnej formy są wymagane jedynie, kiedy posiew lub histologia daje wynik nierozstrzygający lub negatywny. Powinny zostać pobrane 3 próbki płwociny (preferowane wczesno poranne) na rozmaz i posiew.</p> <p><u>Standardowe metody leczenia wrażliwych szczepów gruźlicy płuc</u></p> <p>Leczenie czynnej gruźlicy zwykle obejmuje dwa etapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensywne fazy leczenia (gdy stosowanych jest więcej leków) - faza bakteriobójcza • faza kontynuacji (z mniejszą ilością leków) - faza sterylizacji. <p>Dorośli powinni być leczeni standardową sześciomiesięczną terapią obejmującą izoniazyd, ryfampicynę, etambutol i pirazynamid przez dwa miesiące a następnie izoniazyd i ryfampicynę przez cztery miesiące.</p> <p>Etambutol należy dodać do pierwszej linii leczenia wszystkich pacjentów z gruźlicą, do czasu badania wrażliwości na lek i ustalenia, że dalsze leczenie nie jest konieczne. Gdy pełna wrażliwość jest potwierdzona, etambutol można zwykle przestać podawać, jednak u pacjentów ze znacznym obciążeniem chorobą, niektórzy lekarze zalecają ciągłe podawanie etambutolu w ciągu całych dwóch pierwszych miesięcy. W przypadku wystąpienia lekooporności na etambutol można stosować moksyflokscynę.</p> <p><u>Działania niepożądane leków</u></p> <p>Szybkie rozpoznawanie i odpowiednie leczenie działań niepożądanych jest niezbędne. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych skutkach ubocznych: związane z zapaleniem wątroby, toksyczności ocznej i zgłosić je niezwłocznie. Comiesięczne monitorowanie ostrości wzroku i rozróżniania kolorów jest zalecana dla wszystkich pacjentów stosujących etambutol dłużej niż dwa miesiące oraz dla każdego pacjenta z niewydolnością nerek.</p> <p>Zalecane dawkowanie leków przeciwgruźliczych u dorosłych</p> <table border="1" data-bbox="518 1144 1433 1749"> <thead> <tr> <th>Preparat</th> <th>Dawka 1x / dzień</th> <th>Dawka 3 x / tydzień</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">I linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Izoniazyd</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/kg</td> <td>5 mg</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/dzień</td> <td>300 mg</td> <td>900 mg</td> </tr> <tr> <td>Ryfabutyna</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/kg</td> <td>5 mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/dzień</td> <td>300 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ryfampicyna</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/kg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/dzień</td> <td>600 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> <tr> <td>Pirazynamid</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/kg</td> <td>25 mg</td> <td>35 mg</td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/dzień</td> <td>2 g</td> <td>3 g</td> </tr> <tr> <td>Etambutol</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/kg</td> <td>15 mg</td> <td>30 mg (25–35)</td> </tr> <tr> <td>Maksymalna dawka/dzień</td> <td>2.5 g</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Etambutol</u>: dzienna dawka powinna wynosić 15 mg / kg, o ile nie ma powodów, dla których powinny być stosowane wyższe dawki. Stosowania etambutolu należy unikać u pacjentów z niewydolnością nerek. Ryzyko zapalenia nerwu wzrokowego jest większe przy wyższych dawkach. Wyższe dawki mogą być stosowane w ramach przerywanego leczenia.</p>	Preparat	Dawka 1x / dzień	Dawka 3 x / tydzień	I linia leczenia			Izoniazyd			Maksymalna dawka/kg	5 mg	10 mg	Maksymalna dawka/dzień	300 mg	900 mg	Ryfabutyna			Maksymalna dawka/kg	5 mg	-	Maksymalna dawka/dzień	300 mg		Ryfampicyna			Maksymalna dawka/kg	10 mg	10 mg	Maksymalna dawka/dzień	600 mg	600 mg	Pirazynamid			Maksymalna dawka/kg	25 mg	35 mg	Maksymalna dawka/dzień	2 g	3 g	Etambutol			Maksymalna dawka/kg	15 mg	30 mg (25–35)	Maksymalna dawka/dzień	2.5 g	
Preparat	Dawka 1x / dzień	Dawka 3 x / tydzień																																																			
I linia leczenia																																																					
Izoniazyd																																																					
Maksymalna dawka/kg	5 mg	10 mg																																																			
Maksymalna dawka/dzień	300 mg	900 mg																																																			
Ryfabutyna																																																					
Maksymalna dawka/kg	5 mg	-																																																			
Maksymalna dawka/dzień	300 mg																																																				
Ryfampicyna																																																					
Maksymalna dawka/kg	10 mg	10 mg																																																			
Maksymalna dawka/dzień	600 mg	600 mg																																																			
Pirazynamid																																																					
Maksymalna dawka/kg	25 mg	35 mg																																																			
Maksymalna dawka/dzień	2 g	3 g																																																			
Etambutol																																																					
Maksymalna dawka/kg	15 mg	30 mg (25–35)																																																			
Maksymalna dawka/dzień	2.5 g																																																				
<p>PHAC (Kanada) 2007 [10]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakterio-</p>	<p>Rozpoznawanie gruźlicy</p> <p>Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego sugeruje badanie w kierunku utajonej gruźlicy (LTBI), gdy ryzyko rozwoju choroby, jeśli pacjent jest zainfekowany, jest zwiększone. Są trzy sytuacje, gdy ryzyko choroby zwiększa się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekcja w ostatnim czasie, najczęściej kontakty pacjenta z osobą z ostatnio zdiagnozowaną jako aktywnie prątkującą, zakaźną gruźlicą dróg oddechowych 																																																			

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

	zy	<p>oraz u imigrantów i turystów z krajów o wysokiej zachorowalności na gruźlicę w ciągu 2 lat od przybycia do Kanady.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone ryzyko reaktywacji ze względu na zaburzoną odporność. Punkt ten zawiera infekcje HIV oraz inne stany immunosupresji, cukrzycę, niewydolność nerek, leki immunosupresyjne i pylicę płuc. • Kiedy są dowody radiologiczne starej, wyleczonej nieaktywnej gruźlicy, ale nie było zastosowane leczenie. <p><u>Badania przesiewowe w kierunku utajonej gruźlicy u osób lub grup, które są zdrowe i mają niskie ryzyko rozwoju aktywnej choroby nie jest zalecane, ponieważ szansa wyniku dodatniego jest niska i ryzyko leczenia prawdopodobnie przewyższa potencjalne korzyści. Ponadto, badania przesiewowe dla LTBI powinny być przeprowadzane tylko gdy istnieje zobowiązanie a priori na leczenie lub wyniki będą prawdopodobnie pozytywne.</u></p> <p><u>Eksperci Kanadyjscy odradzają przeprowadzenie testu tuberkulinowego u następujących osób:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z ciężkimi reakcjami po TST Tuberkulin Skin Test z pęcherzami w przeszłości lub z rozległymi oparzeniami lub wypryskami w miejscu testu, ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. • Osoby z udokumentowaną czynną gruźlicą lub dobrze udokumentowaną historią odpowiedniego leczenia gruźlicy i chorób w przeszłości. U takich pacjentów, badanie jest bez użyteczności klinicznej. • Osoby z ciężkimi infekcjami wirusowymi. • Osoby które otrzymały szczepienie przeciwko odrze w ciągu ostatnich 4 tygodni, jak to zostało wykazane, może to zwiększyć prawdopodobieństwo fałszywie ujemnych wyników. Nie są dostępne dane dotyczące wpływu na TST innych szczepień z użyciem żywych wirusów – przeciwko śwince, różyczce, ospie wietrznej i żółtej febrze – ale wydaje się rozsądne, aby spełniać te same wytyczne. Jednakże, jeśli TST w późniejszym terminie mógłby nie zostać wykonany, TST nie powinien zostać opóźniony przez szczepionki zawierające żywe wirusy, ponieważ są to rozważania teoretyczne (TST może być podawany przed lub nawet w tym samym dniu, co szczepionki, ale w innym miejscu). <p><u>Zgodnie z rekomendacjami u następujących osób można przeprowadzić TST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby przeziębione, • Kobiety ciężarne i karmiące piersią, • Osoby szczepione tego samego dnia, • Osoby szczepione w ciągu ostatnich 4 tygodni szczepionkami innymi niż te wymienione powyżej, • Osoby u których wynik TST był pozytywny (inny niż wystąpienie pęcherzy) ale nie jest udokumentowany. • Osoby przyjmujące małe dawki kortykosteroidów < 15 mg prednizon (lub odpowiednik) dziennie. Generalnie przyjmowanie dawki ekwiwalentu prednizonu ≥ 15 mg dziennie przez 2–4 tygodnie powstrzymuje reakcję tuberkulinową. <p>HIV jest najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju gruźlicy. Codzienne picie alkoholu, przyjmowanie narkotyków drogą wstrzyknięć zwiększają ryzyko choroby.</p> <p><u>Grupę podwyższonego ryzyka według zaleceń kanadyjskich stanowią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • urodzeni za granicą, w szczególności w tych krajach o wysokiej zachorowalności na gruźlicę, osoby w podeszłym wieku (szczególnie mężczyźni) i osoby mające bliski kontakt z zakaźnym przypadkiem gruźlicy. Ważne aby szukać objawów pozapłucnej postaci choroby. <p>W celu diagnozowania aktywnej postaci choroby TST i IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) nie są rekomendowane. Wyniki TST będą fałszywie negatywne u 20–30% pacjentów. Ponadto, ponieważ choroba występuje w grupach epidemiologicznych z wysoką częstością występowania zakażenia gruźlicą, wynik TST i IGRA często będzie pozytywny, nawet jeśli choroba nie występuje. tj. wartość predykcyjna pozytywnego wyniku testu dla aktywnej choroby jest bardzo niska.</p> <p>Rekomendowane badania w diagnostyce gruźlicy płuc to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prześwietlenie klatki piersiowej. RTG klatki piersiowej jest zwykle pierwszym krokiem w diagnozie osób z objawami płucnymi. Należy mieć świadomość, że radiografia klatki piersiowej ma znaczne ograniczenia w diagnozowaniu
--	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

gruźlicy płuc. Około 10% osób zakażonych HIV lub po bliskim kontakcie z osobą z aktywną chorobą płuc będzie miał normalny obraz rentgenowski.

- Posiew w kierunku *M. tuberculosis* jest uważany za złoty standard w diagnozowaniu. Dla gruźlicy płuc czułość 3-krotnego posiewu płwociny osiąga 90%. Aby osiągnąć 100% potrzeba 6 posiewów. Rekomendowane są 3 posiewy co jest najlepszym kompromisem pomiędzy wysoką czułością i wydajnością. Próbki płwociny powinny być zbierane 8-24 godzin od siebie (lub dłużej, jeśli to konieczne). Przynajmniej jedna musi być zebrana we wczesnych godzinach porannych po przebudzeniu. 24-godzinna zbiórka płwociny jest nie do przyjęcia ze względu na niższą czułość i znacznie zwiększone skażenie bakteryjne.

Leczenie gruźlicy

Efektywne leczenie gruźlicy płucnej oraz obejmującej ośrodkowy układ nerwowy, układ limfatyczny, naczynia krwionośne, układ kostno-stawowy, moczowo-płciowy oraz skórę obejmuje stosowanie kombinację 4 antybiotyków w ramach I linii leczenia w tym: izoniazyd (INH), ryfampicyna (RMP), pirazynamid (PZA) oraz etambutol (EMB). Streptomycyna, ryfabutyna i ryfampicyna są klasyfikowane jako leki drugiej linii. Ryfabutyna jest stosowana w sytuacjach szczególnych, szczególnie w przypadkach zakażeń HIV / AIDS i oporności na leki.

Skuteczności leków przeciwgruźliczych przejawia się w trzech obszarach:

- zapobieganie rozwoju lekooporności (efekt oporności),
- szybkość poprawy stanu zdrowia (działanie bakteriobójcze),
- zapobieganie nawrotom, sterylizacja aktywności kultur bakterii (efekt sterylizacji).

Jednym z celów stosowania chemioterapii jest zapobieganie nabytej oporności na leki. Nabyta oporność ujawnia się podczas leczenia, gdy odporność na jeden lub więcej lek tworzy się w wyniku stosowania terapii w organizmie, który początkowo był wrażliwy na dany lek (gruźlica lekooporna). Zapobieganie oporności na leki polega na zastosowaniu co najmniej dwóch leków bakteriobójczych na które organizm jest wrażliwy oraz eliminacji lekoopornych form bakterii.

Działanie bakteriobójcze polega na zdolności leku do niwelowania replikacji bakterii. W dawkach terapeutycznych, efekt bakteriobójczy posiadają leki stosowane w ramach I linii leczenia gruźlicy: INH, RMP i PZA. Działanie bakteriobójcze leku zależy m.in. od stężenia tlenu. W obszarach o wysokim stężeniu tlenu (np. obszar zewnątrzkomórkowy), wzrost prątków następuje szybko. W tych populacjach działanie bakteriobójcze posiadają INH i RMP następnie EMB w dużych dawkach. PZA nie jest zbyt aktywny w tej populacji, a zatem nie chroni przed rozwojem oporności. Natomiast w obszarach o niskim stężeniu tlenu, np. wewnątrz komórek (pH kwasowe) i na obszarach zwłókniałych-fibrosis (pH obojętne), prątki rosną wolniej. W populacjach wewnątrzkomórkowych lekiem o najmniejszym działaniu bakteriobójczym jest INH, następnie odpowiednio w kolejności rosnącej wg aktywności leki RMP i PZA. Niskie dawki EMB są bakteriostatyczne. W obszarach zwłókniałych organizmu prątki rozwijają się w sposób przerywany, a RMP jest jedynym lekiem, który ma działanie bakteriobójcze w tej populacji.

Sterylizacja aktywności to zdolność leku do zabijania wszystkich, zarówno aktywnych jak i przetrwalnikowych, utajnionych postaci bakterii wewnątrz organizmu. Najlepszym miernikiem aktywności sterylizacji jest odsetek pacjentów z ujemnym wskaźnikiem występowania kultur bakterii po 2 miesięcznej terapii i odsetek nawrotów kultur w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia. RMP i PZA są najbardziej skutecznymi lekami w procesie sterylizacji; INH jest mniej skuteczny, a EMB jest najmniej skuteczny.

Aktywność antybiotyków w ramach I linii leczenia gruźlicy

Preparat	Efekt oporności	Działanie bakteriobójcze		Efekt sterylizacji
		Szybkie	Wolne	
INH	++	++	+	++
RMP	++	++	+	+++
EMB	+/-	+/-	+/-	0
PZA	0	0	++	+++

0 = brak efektu, 3 + = największy efekt, + / - niewielki lub brak efektu

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

		Opcje schematu leków w leczeniu gruźlicy				
		Schemat	Czas trwania (miesiące)			Liczba dawek
			Indukcja	Kontynuacja	Łącznie	
		INH/RMP/PZA ± EMB	2	4	6	95
		INH/RMP ± EMB	1-2	7-8	9	120
		Działania niepożądane				
		<p>Neuropatia nerwu wzrokowego objawiająca się zmniejszoną ostrością widzenia, zmniejszenie pola widzenia lub odróżniania kolorów oraz ślepota jest najważniejszym działaniem niepożądanym EMB i zwykle występuje, po podawaniu leku przez co najmniej miesiąc czasu. Działanie niepożądane najczęściej występuje u pacjentów otrzymujących dawkę dobową ≥ 25 mg/kg, ale również może wystąpić u pacjentów otrzymujących dawkę 15 mg/kg (<1%), a w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci powinni być poinformowani, aby natychmiast zgłaszać ewentualną zmianę w wizji. Ponadto pacjenci na początku terapii EMB powinni mieć wykonaną dokładną ocenę wyjściowej ostrości wzroku i rozróżniania barw. Miesięczna ocena ostrości wzroku i możliwości rozróżniania koloru czerwono-zielonego zalecana jest u pacjentów otrzymujących EMB. Jednakże działania niepożądane powiązane z nerwem wzrokowym a powodowane przez EMB zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu leku. Ponadto EMB należy stosować z ostrożnością u dzieci, z powodu ograniczonych możliwości monitoringu stanu zdrowia.</p>				
		Dawki i częste działania niepożądane dla leków przeciwgruźliczych				
		Preparat	Dawka dobową Dorośli [Dzieci] mg/kg	Dawka dobową Dorośli mg	Dawka 2x/tydzień mg	Częste działania niepożądane
		INH	5 [10-15]	300	900	Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie wątroby, parestezje.
		RMP	10 [10-20]	600	600	Wirusowe zapalenie wątroby (typu grypopodobne), pomarańczowe zabarwienie ciała, interakcje z lekami.
		PZA	18-26 [15-30]	1000-2000	2000-4000	Zapalenie wątroby, podwyższony poziom kwasu moczowego, bóle stawów
		EMB	18-26 [15-20]	800-1600	2000-4000	Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego
NICE (Wielka Brytania) 2011 [7,8]	Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy	<u>Leczenie aktywnej gruźlicy</u>				
		<ul style="list-style-type: none"> cztero-lekowy schemat: 6 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna uzupełnione w ciągu pierwszych 2 miesięcy o pirazynamid oraz etambutol zalecane w leczeniu aktywnej gruźlicy płuc. Pacjenci z oponową gruźlicą powinni otrzymywać: schemat leczenia początkowo trwający 12 miesięcy, w tym izoniazyd, pirazynamid, ryfampicyna i czwarty lek (np. etambutol) przez pierwsze 2 miesiące, a następnie wyłącznie izoniazyd i ryfampicyna oraz na resztę okresu leczenia glikokortykosteroidy – u zdrowych dorosłych osób zakres dawki to: 20-40 mg prednizolonu, natomiast u dzieci - 10-20 mg prednizolonu 1-2 mg / kg, maksymalnie 40 mg. Stopniowe wycofywanie glikokortykosteroidów można rozpocząć w ciągu 2-3 tygodni od dnia ich indukcji. 				
		<u>Skróty schematów lekowych w terapii gruźlicy</u>				

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

		<p>Poszczególne terapie/schematy lekowe różnią się między sobą czasem trwania wynoszącym do kilku miesięcy, stosowaniem w odpowiedniej fazie leczenia, rodzajami leków stosowanych w danej fazie: H= izoniazyd, R= ryfampicyna, Z= pirazynamid, E= etambutol, S= streptomycyna Przykład: 2HRZE/4HR to standardowy zalecany schemat 2HRE/7HR – oznacza podawanie przez 2 miesiące preparatów: izoniazyd, ryfampicyna oraz etambutol, następnie przez 7 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna.</p> <p><u>Rekomendacje do stosowania schematów terapeutycznych w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy</u></p> <table border="1" data-bbox="518 539 1441 1043"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Oporność na lek</th> <th colspan="2">Zalecane schematy w przypadku wystąpienia oporności na lek</th> </tr> <tr> <th>Faza inicjująca</th> <th>Faza podtrzymująca</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">S</td> <td>2RHZE</td> <td>4RH</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">H</td> <td>Znana przed rozpoczęciem leczenia</td> <td>2RZSE</td> <td>7RE</td> </tr> <tr> <td>Wykryta po rozpoczęciu leczenia</td> <td>2RZE</td> <td>10RE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Z</td> <td>2RHE</td> <td>7RH</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E</td> <td>2RHZ</td> <td>4RH</td> </tr> <tr> <td colspan="2">R (gdy potwierdzono jednorazowo oporność)</td> <td>2HZE</td> <td>16HE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">S+H</td> <td>2RZE</td> <td>10RE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Inne</td> <td colspan="2">Zindywidualizowane</td> </tr> </tbody> </table> <p>H= izoniazyd, R= ryfampicyna, Z= pirazynamid, E= etambutol, S= streptomycyna</p>	Oporność na lek		Zalecane schematy w przypadku wystąpienia oporności na lek		Faza inicjująca	Faza podtrzymująca	S		2RHZE	4RH	H	Znana przed rozpoczęciem leczenia	2RZSE	7RE	Wykryta po rozpoczęciu leczenia	2RZE	10RE	Z		2RHE	7RH	E		2RHZ	4RH	R (gdy potwierdzono jednorazowo oporność)		2HZE	16HE	S+H		2RZE	10RE	Inne		Zindywidualizowane	
Oporność na lek		Zalecane schematy w przypadku wystąpienia oporności na lek																																					
		Faza inicjująca	Faza podtrzymująca																																				
S		2RHZE	4RH																																				
H	Znana przed rozpoczęciem leczenia	2RZSE	7RE																																				
	Wykryta po rozpoczęciu leczenia	2RZE	10RE																																				
Z		2RHE	7RH																																				
E		2RHZ	4RH																																				
R (gdy potwierdzono jednorazowo oporność)		2HZE	16HE																																				
S+H		2RZE	10RE																																				
Inne		Zindywidualizowane																																					
<p>Prescrire (Francja) 2000 [9]</p>	<p>Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy</p>	<p>Zalecany schemat leczenia dla zdecydowanej większości przypadków pacjentów z gruźlicą to cztero-lekowy schemat: 6 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna uzupełnione w ciągu pierwszych 2 miesięcy o pirazynamid oraz etambutol.</p> <p>Leczenie gruźlicy układu oddechowego u dorosłych i dzieci początkowo polega na stosowaniu "standardowego" cztero-lekowego schematu obejmującego izoniazyd, ryfampicynę, pirazynamid oraz etambutol.</p> <p>Etambutol można pominąć, gdy ryzyko oporności na izoniazyd jest niskie, to jest u pacjentów, którzy nigdy nie mieszkali w regionach o wysokiej endemiczności, czyli u pacjentów którzy są lub mogą być HIV-seronegatywni; u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni na gruźlicę oraz u pacjentów niezainfekowanych przez szczepy lekooporne.</p> <p>Według British Thoracic Society streptomycyna może być stosowana w przypadku, gdy etambutol jest przeciwwskazany. Stosowanie etambutolu może stanowić problem u pacjentów, którzy nie mogą / nie są w stanie zgłaszać działań niepożądanych związanych z zaburzeniem funkcji narządu wzroku, czyli u małych dzieci oraz u pacjentów z zaburzeniami świadomości.</p>																																					

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu Ethambutol Teva (ethambutoli hydrochloridum) we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 23. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania Ethambutol Teva (ethambutoli hydrochloridum) we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	WHO 2010	+			Pacjenci rozpoczynający leczenie powinni otrzymywać przez 6 miesięcy zestaw zawierający ryfampicynę (2 miesiące izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pirazynamid / 4 miesiące izoniazyd z ryfampicyną).
	Świat	WHO 2011	+			Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB): zestaw leków powinien zawierać pirazynamid, fluorochinolon, lek podawany we wstrzyknięciach, etionamid (lub protionamid) i cykloserynę lub PAS (jeśli cykloseryna nie może być stosowana). Etambutol można podawać ale nie należy do leków tworzących zestaw standardowy (czyli można stosować jako lek dodatkowy).
	Polska	IGCHP 2010	+			Intensywna faza leczenia: INH; RMP; PZA; EMB; długość leczenia: 2 miesiące następnie izoniazyd, ryfampicyna, codziennie /3 razy na tydzień DOT; długość leczenia: 4 miesiące.
	USA	TBCTA 2006	+			Wstępna faza powinna składać się z podawania przez okres 2 miesięcy: izoniazyd + ryfampicyna + etambutol + pirazynamid. Faza podtrzymująca powinna obejmować podawanie preparatów izoniazyd i ryfampicyny przez cztery miesiące.
	USA	ATS 2003	+			Leki stosowane w pierwszej linii leczenia gruźlicy: izoniazyd, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, etambutol, pirazynamid. Leki stosowane w drugiej linii leczenia gruźlicy: cykloseryna, etionamid, levofloxacin, moksyflokscyna, gatifloxacin, kwas p-aminosalicylowy, streptomycyna, amikacin / kanamycyna, capreomycyn.
	USA	ATS 2005	+			Standardowy schemat leczenia aktywnej postaci gruźlicy obejmuje stosowanie preparatów izoniazyd, ryfampicyna, etambutol i pirazynamid.
	Francja	HAS 2007	+			•Dorośli – 6 miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 4 antybiotyków: INH, RMP, PZA, EMB; następnie w II etapie 4 miesiące kombinacja INH, RMP. •Dzieci – 6 miesięcy codziennego leczenia w dwóch etapach obejmujących: I etap 2 miesiące stosując kombinację 3 antybiotyków: INH, RMP, PZA. Zastosowanie etambutolu ogranicza się do przypadków gruźlicy z dużą ilością pałeczek lub gdy podejrzewa się, że choroba spowodowana jest przez oporną pałeczkę. Następnie w II etapie 4 miesiące kombinacja INH, RMP. Leczenie II linii – rekomendowane do stosowania tylko po uzyskaniu pozytywnej opinii specjalistycznej i w przypadku wieloopornych lub specyficznych form choroby: streptomycyna, amikacin, capreomycyn, etionamid, protionamide, levofloxacin, moksyflokscyna, cykloseryna, kwas p-aminosalicylowy, linezolid, thioacetazon.
	New Zealand	Ministry of Health 2010	+			Dorośli powinni być leczeni standardową sześciomiesięczną terapią obejmującą izoniazyd, ryfampicynę, etambutol i pirazynamid przez dwa miesiące a następnie izoniazyd i ryfampicynę przez cztery miesiące. Etambutol należy dodać do pierwszej linii leczenia wszystkich pacjentów z gruźlicą, do czasu badania wrażliwości na lek i ustalenia, że dalsze leczenie nie jest konieczne.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
	Kanada	PHAC 2007	+			Stosowanie 4 antybiotyków w ramach I linii leczenia w tym: INH, RMP, PZA oraz EMB. Streptomycyna, ryfabutyna i ryfampicyna są klasyfikowane jako leki drugiej linii. Ryfabutyna jest stosowana w sytuacjach szczególnych, szczególnie w przypadkach zakażeń HIV / AIDS i oporności na leki.
	Wielka Brytania	NICE2011	+			H= izoniazyd, R= ryfampicyna, Z= pirazyamid, E= etambutol, S= streptomycyna 2 miesiące HRZE / 4 miesiące HR to standardowy zalecany schemat
	Francja	Prescrire 2000	+			Zalecany schemat leczenia dla większości przypadków pacjentów z gruźlicą to cztero-lekowy schemat: 6 miesięcy izoniazyd i ryfampicyna uzupełnione w ciągu pierwszych 2 miesięcy o pirazyamid oraz etambutol.

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 24. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████	██████████	██████████	██████████	██████████
████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 25. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Ethambutol Teva (ethambutoli hydrochloridum) we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
██████████	Etambutol należy do głównych leków przeciwprątkowych, którego podawanie w intensywnej fazie leczenia (przez dwa pierwsze miesiące terapii (obok pirazynamidu, ryfampicyny i izoniazydu) ma istotne znaczenie w zapobieganiu rozwojowi oporności na dwa najważniejsze leki w terapii gruźlicy tzn. na ryfampicynę lub izoniazyd. Etambutol jest lekiem stosowanym w leczeniu gruźlicy od blisko 50 lat; istotną rolę etambutolu w zapobieganiu rozwojowi oporności na stosowane łącznie izoniazyd i ryfampicynę potwierdziły badania prowadzone przez British Medical Research Council. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia etambutol należy stosować	Nie znajduję żadnego argumentu przeciwko finansowaniu ze środków publicznych jednego z najważniejszych leków przeciwprątkowych jakim jest etambutol.	W pełni popieram finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej (Ethambutol Teva). Etambutol należy obok ryfampicyny, izoniazydu i pirazynamidu do grupy najważniejszych leków przeciwprątkowych, którego stosowanie w intensywnej fazie leczenia gruźlicy przeciwdziała selekcji prątków opornych i rozwojowi najgroźniejszej postaci gruźlicy, jaką jest gruźlica wielolekooporna multidrug-resistant tuberculosis-MDB-TB. Jest ważnym lekiem w tzw. standardowym krótkoterminowym leczeniu gruźlicy, uznanym przez światowych ekspertów za optymalne. Etambutol jest kluczowym lekiem u

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>łącznie z ryfampicyną, izoniazidem i pirazynamidem w intensywnej fazie leczenia u wszystkich chorych na gruźlicę płuc i gruźlicę pozapłucną (nowe zachorowania i wznowy, jeśli nie ma podejrzenia MDR-TB). Etambutol pełni też ważną rolę w przypadkach gruźlicy z potwierdzoną opornością na izoniazyd lub ryfampicynę. U takich chorych podawanie etambutolu trwa do 18 miesięcy. Dostępność wszystkich leków przeciwpłatkowych finansowanych ze środków publicznych jest warunkiem poprawy sytuacji epidemiologicznej gruźlicy w Polsce, gdzie wielu chorych to osoby ze zmarginalizowanych społecznie grup ryzyka z ograniczonymi środkami własnymi. Finansowanie leczenia gruźlicy a więc także etambutolu ze środków publicznych jest w Polsce zagwarantowane prawnie. Gruźlica podlega w Polsce obowiązkowemu leczeniu na mocy ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. Nr 234, poz.1570, z późn. zm.) i zgodnie z tą ustawą koszty świadczeń zdrowotnych związanych z gruźlicą a także koszty leków są finansowane na zasadach określonych w przepisach o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Art. 40 ustawy). Etambutol, obok ryfampicyny i makrolidów, jest podstawowym lekiem w leczeniu mykobakterioz, chorób wywołanych przez prątki niegruźlicze. Empiryczne stosowanie etambutolu i pozostałych wymienionych leków jest najtańszą i najbardziej skuteczną metodą leczenia mykobakterioz, umożliwiającą trwałe odprątkowanie chorych.</p>		<p>chorych z opornością na izoniazyd lub ryfampicynę a także w przypadkach, gdy leki te nie mogą być podawane z powodu hepatotoksyczności. Celem zapobiegania transmisji gruźlicy w społeczeństwie leczenie przeciwpłatkowe musi być dostępne dla wszystkich chorych, także tych z grup społecznie zmarginalizowanych. Mykobakteriozy są chorobami, których częstość w krajach uprzemysłowionych wzrasta, co ma związek z powiększającą się grupą chorych, u których stosowane jest z różnych przyczyn leczenie immunosupresyjne. U chorych na mykobakteriozy etambutol jest jednym z leków, którego stosowanie umożliwia sukces leczenia.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.03.2012 r, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy. W przedstawionej dokumentacji stwierdzono niespełnienie wymogu ustawowego dotyczącego sporządzenia analizy klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego. Ponadto, załączone do wniosku analizy nie spełniały wymagań dla raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2008 nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), obowiązującego do czasu wejścia w życie rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. Agencja nie otrzymała od Ministra Zdrowia dokumentacji spełniającej wymogi formalne, umożliwiające wszczęcie procesu oceny przedmiotowej technologii medycznej.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

W dniu 16.11.2012 r. do Agencji wpłynęło nowe zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15.11.2012 r., z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy. W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., pismem z dnia 20.11.2012 r., poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Problem zdrowotny

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez prątki kwasoodporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex*. WHO wprowadziło uproszczony kliniczny podział gruźlicy na gruźlicę płuc, która dotyczy tkanki płucnej (a także tchawicy, oskrzeli i krtani) oraz gruźlicę pozapłucną dotyczącą wszystkich innych miejsc ciała, z izolowaną gruźlicą węzłów opłucnej oraz z izolowaną gruźlicą węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk włącznie. Gruźlicę wywołują prątki kwasoodporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*- *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in. Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienie oraz kaszlenia. Najczęstszą lokalizacją gruźlicy są płuca. Natomiast wśród pozapłucnych postaci gruźlicy wyróżnia się gruźlicę: opłucnej, węzłów chłonnych, układu moczowo-płciowego, kości i stawów, OUN, układu pokarmowego.

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, później wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny (czasem występuje krwioplucie). Duszność może pojawiać się w zaawansowanej postaci choroby. Rozpoznanie gruźlicy potwierdza się posiewem materiału zależnie od lokalizacji zmian chorobowych. W przypadku podejrzenia gruźlicy płuc tanią i szybką metodą przesiewową jest badanie rozmazu płwociny (należy je wykonać przynajmniej dwukrotnie. U chorych u których nie można wykazać obecności prątków, rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego (głównie RTG, odczyn tuberkulinowy, testy oparte na wydzielaniu interferonu γ). Pomocne jest także wykazanie kontaktu z chorym na gruźlicę. W przypadku gruźlicy pozapłucnej rozpoznanie opiera się na obrazie histopatologicznym. Po rozpoznaniu przypadek gruźlicy powinien zostać zarejestrowany.

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że co najmniej 32% ludności na świecie jest zakażonych prątkiem gruźlicy. Co roku na gruźlicę choruje 9 mln osób, a z jej powodu umiera ok. 1,8 mln. Zgodnie z danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2011 roku zarejestrowano 7515 zachorowań na gruźlicę wszystkich postaci. Współczynnik zapadalności w 2011 roku wyniósł 22,2/100 tys. Podobnie jak w latach poprzednich, dominowała gruźlica płuc - 7879 zachorowań (91,6% wszystkich zachorowań). Chorzy na gruźlicę pozapłucną stanowili 7,1% spośród ogółu zarejestrowanych.

Alternatywne technologie medyczne

Nie ma technologii medycznej, która była/jest stosowana zamiast wnioskowanej technologii.

Natomiast najczęściej rekomendowaną i stosowaną metodą leczenia gruźlicy stanowią leki pierwszego wyboru (leki podstawowe, leki stosowane w pierwszej linii leczenia gruźlicy): **etambutol** i **pirazynamid** (stosowane przez pierwsze 2 miesiące) oraz **izoniazyd** i **ryfampicyna** (stosowane przez pierwsze 2 miesiące oraz kolejne 4 miesiące).

Wśród leków drugiego wyboru (leki stosowane w drugiej linii leczenia gruźlicy, leki alternatywne) wymienia się m.in. następujące preparaty: kanamycyna, fluorochinolony, tiacetazon, ryfabutyna, ryfapentyna, klofazymina, klarytromycyna, streptomycyna, cykloseryna, etionamid, kwas p-aminosalicylowy, amikacyna / kanamycyna, capreomycin.

Zarówno pyrazynamid, izoniazyd, ryfampicyna (leki bakteriobójcze) oraz ofloksacyna (preparat z grupy fluorochinolonów) znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są bezpłatnie lub za niewielką dopłatą świadczeniobiorcy we wskazaniu: gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy.

Skuteczność kliniczna



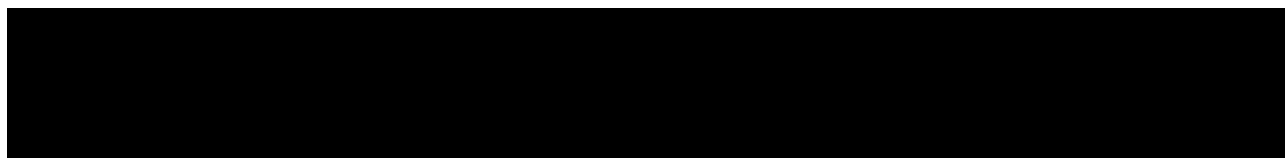
we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy



Ograniczenia analizy wnioskodawcy wg AOTM

W przedstawionej przez wnioskodawcę dokumentacji stwierdzono brak analizy klinicznej, spełniającej wymóg zgodny z art. 25. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) – tj. sporządzenia analizy na podstawie przeglądu systematycznego. Dodatkowo analiza kliniczna nie spełnia następujących paragrafów § Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 2; § 4. ust.1 pkt 1 – 5; § 4. ust. 2 pkt 1 – 2; § 4. ust. 3 pkt 1 – 7; § 4. ust. 4.

Bezpieczeństwo stosowania



we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia analizy wnioskodawcy wg AOTM

Analiza ekonomiczna nie spełnia następujących paragrafów § Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 5. ust.1 pkt 1 – 3; § 5. ust.2 pkt 1 – 7; § 5. ust. 3 – 5; § 5. ust.6 pkt 1 – 3; § 5. ust.7 – 8; § 5. ust.9 pkt 1 – 3; § 5. ust. 10 pkt 1 – 2; § 5. ust. 11 – 12.

Ponadto analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania progowej ceny technologii wnioskowanej w podstawowym wariantcie analizy.

we wskazaniami: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia analizy wnioskodawcy wg AOTM

Analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących paragrafów § Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: § 6. ust. 1 pkt 1 – 10; § 6. ust. 2 – 6.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatu Ethambutol Teva (ethambutoli hydrochloridum) we wskazaniami: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy (w tym: *WHO 2010, WHO 2011, IGCHP 2010, TBCTA 2006, ATS 2003, ATS 2005, HAS 2007, PHAC 2007, NICE 2011, Prescrire 2000*). Wszystkie wymienione rekomendacje były pozytywne. Nie odnaleziono natomiast rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu Ethambutol Teva w omawianym wskazaniu.

Status i warunki finansowania poza Polską

[Redacted]

12. Źródła

Piśmiennictwo

1. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, Wells C, Nunn P, Blanc L, Raviglione M. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006; 368: 2142-2154.
2. Bobrowitz ID, Gokulanathan KS. Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Diseases of the Chest* 1965; 48: 239-250.
3. Bobrowitz ID, Robins DE. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1967; 96: 428-438.
4. Bobrowitz ID. Ethambutol in pregnancy. *Chest* 1974; 66: 20-24.
5. Bobrowitz ID. Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1966; 135: 796-822.
6. Brock PG, Roach M. Antituberculous drugs in pregnancy. *Lancet* 1981; 1: 43.
7. Budavari S (ed). *The Merck Index* 12th edition. Merck & CO., Inc. 1996: 635.
8. Carr RE, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol. *Archives of Ophthalmology* 1962; 67: 566-571.
9. Chan RYC, Kwok AKH. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 56-60.
10. Chiu J, Nussbaum J, Boyyette S, Tilles J, Young L, Leedom J, Heseltine P, McCutchan A. Treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin and ciprofloxacin. *Annals of Internal Medicine* 1990;113:358-361.
11. Collier J, Joeques AM, Philalithis PE, Thompson FD. Two cases of ethambutol nephrotoxicity. *BMJ* 1976; Nov:1 105-1106.
12. Corbett EL, Wart CJ, Walker N. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009-1021.
13. Corpe RF, Blalock FA. Multi-drug therapy including ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1966, 135:823-830.
14. Craig CR, Stitzel RE (eds.). *Modern pharmacology with clinical applications* 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004: 557-566.
15. Donomae I, Yamamoto K. Clinical evaluation of ethambutol in pulmonary tuberculosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1966; 135:849-881.
16. Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1973; 107: 177-190.
17. Ducobu J, Dupont P, Laurent M, Bruart J. Acute isoniazid/ethambutol/rifampicin overdose. *Lancet* 1982; 1: 632.
18. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. World Health Organization 2006. WHO/HTM/TB/2006.365WHO/FCH/CAH/2006.3. *European Pharmacopoeia* 5.0: 1544-1545.
19. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-947.
20. Forbes M, KuckNA, Peets EA. Mode of action of ethambutol. *J. bacteriol* 1962; 84: 1099-1103.
21. Gale GR, McLain H. Effect of ethambutol on cytology of *Mycobacterium smegmatis*, *J. Bacteriol.* 1963;86:749-756.
22. Gordin F, Sulam P, Shatran S, Cohn D, Wynne B, Paxton L, Perry K, Horsburgh CR. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999;28:1080-1085.
23. Gow JG. Genitourinary tuberculosis: a study of short course regimens. *J Urol* 1976; 115 (6): 707-711.
24. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172: 250-253.
25. Guilford M, Mackay AD, Prowse K. Cholestatic jaundice caused by ethambutol. *BMJ* 1986;292: 866.
26. Gundert-Remy U, Klett M, Weber E. Concentration of ethambutol in cerebrospinal fluid in man as a function of the non-protein-bound drug fraction in serum. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1973; 6:133-136.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

27. Gyselen A, Verbist L, Cosemans J, Lacquet LM, Vandenberghe E. Rifampin and ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1968; 98: 933-943.
28. Higa de Landom J, Gabach RJ. Ethambutol. *IPCS Inchem* 1990. Internet available; <http://www.inchem.org>.
29. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1984; 9: 511-544.
30. Holdiness MR. Transplacental pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1987; 13: 125-129.
31. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981; 1: 171-174.
32. Hussels H, Kroening U, Magdorf K. Ethambutol and rifampicin serum levels in children: second report on the combined administration of ethambutol and rifampicin. *Pneumologie* 1973; 149: 31-38.
33. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc. Biuletyn Informacji Publicznej 2012. IGCHP 2012 <http://www.igichp.edu.pl> (data dostępu: 03.12.2012).
34. Jack DB, Knepil J, McLay WDS, Fergie R. Fatal rifampicin-ethambutol overdose. *Lancet* 1978; 18: 1107-1108.
35. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicenter randomized trial. *Lancet* 2004; 364:1244-1251.
36. Kahana LM. Toxic ocular effects of ethambutol. *CMAJ* 1987; 137: 213-216.
37. Karnik AM, Al-Shamali MA, Fenech FF. A case of ocular toxicity to ethambutol. *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61: 811-813.
38. Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part II. Observations on the efficacy of combinations of ethambutol, capreomycin and companion drugs, including 4-4 diisoamyloxythiosemicarbanilide. *Tubercle* 1965; 46:166-177.
39. Kelly WN. *Essential of Internal Medicine. Pulmonary Tuberculosis*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994:544-547.
40. Kemper C, Meng T, Nussbaum J, Chiu J, Feigal D, Bartok A, Leedom J, Tilles J, Deresinski S, McCutchan A. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with four-drug oral regimen. *Ann Int Med*. 1992; 116:466-472.
41. Korzeniewska-Koseła M. Gruźlica w Polsce – czynniki sukcesu leczenia. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Warszawa 2007. www.pneumologia.viamedica.pl (data dostępu: 03.12.2012).
42. Lau KK, Chung K, Yu TS, Chan CK, Tam CM. The use of ethambutol has lowered the 2-year mortality rate in patients with tuberculous meningitis. *HKMJ* 2000; 6 (3): 329-330.
43. Lee CS, Brater DC, Gambertoglio JG, Benet LZ. Disposition kinetics of ethambutol in man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1980; 8 (4): 335 - 346.
44. Lee CS, Gambertoglio JG, Brater DC, Benet L. Kinetics of oral ethambutol in the normal subject *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1977; 22: 615-621.
45. Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1966; 135: 904-909.
46. Lewit T, Nebel L, Terracina S. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. *Chest* 1974; 66: 25-26.
47. Malik SK, Behera D, Ghotra R. Tuberculous pleural effusion and lymphadenitis treated with rifampin-containing regimen. *Chest* 1987; 92 (5): 904-905.
48. Micromedex (R) Healthcare Series. Drugdex Drug Evaluations Ethambutol. Vol. 129; 9/2006.
49. O'Boyle P, Gow JG. Genitourinary tuberculosis: study of 20 patients. *BMJ* 1976; 1: 141-143.
50. Peets EA, Sweeney WM, Place VA, Buyske DA. The absorption, excretion and metabolic fate of ethambutol in man. *American Review of Respiratory Disease* 1964; 91:51-58.
51. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RWS, Childs JM, Nix DE. Pharmacokinetics of Ethambutol under Fasting Conditions, with Food, and with Antacids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43 (3): 568-572.
52. Pilheu J. Ambulatory treatment of pulmonary tuberculosis with ethambutol-isoniazid. *Chest* 1970; 58:497-500.
53. Place VA, Peets EA, Buyske DA. Metabolic and special studies of ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1966; 135:775-795.

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

54. Place VA, Pyle MM, de la Huerga J. Ethambutol in tuberculous meningitis. American Review of Respiratory Disease 1969; 99; 783-785.
55. Place VA, Thomas JP. Clinical pharmacology of ethambutol. American Review of Respiratory Disease 1963; 87: 901-904.
56. Pyle MM, Pfuete KH, Pearlman MD, Huerga J, Hubble R. A four-year clinical investigation of ethambutol in initial and re-treatment cases of tuberculosis. American Review of Respiratory Disease 1966; 93: 428-441.
57. Shafran S, Singer J, Yarowny D, Phillips P, Salit I, Walmsley S, Fong I, Gili J, Rachlis A, Lalonde R, Fanning M, Tsoukas C. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. N Engl J Med. 1996;335:377-383.
58. Snider DE, Layde PM, Johnson MW. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 65-79.
59. Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? Arch Intern Med 1984;144:589-590.
60. Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
61. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, Suyuki K, Murayama T, Amitani R, Kuye F. Effect of clarithromycin regimen for Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:866-872.
62. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt. Warszawa 2012.
63. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt. Warszawa 2012.
64. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt. Warszawa 2012.
65. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego ETHAMBUTOL TEVA (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt. Warszawa 2012.
66. Thomas JP, Baughn CO, Wilkinson RG, Shepherd RG. A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol). Am Rev Respir Dis. 1961; 83; 891-893.
67. Tuli SM, Kumar K, Sen PC. Penetration of antitubercular drugs in clinical osteoarticular tubercular lesions. Acta Orthop Scand 1977; 48 (4): 362-368.
68. Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antimycobacterial therapy, Mayo Clinic Proceedings 1999; 74: 1038-1048.
69. Verbelen C, Dupres V, Menozzi FD, Raze D, Baulard AR, Hois Ps Dufrene YF.
70. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z 2008 r. Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 76, poz. 641, z 2010 r. Nr 107, poz. 679, Nr 257, poz. 1723). <http://isap.sejm.gov.pl/> (data dostępu: 03.12.2012).

Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

1. American Thoracic Society. Controlling Tuberculosis in the United States, Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America, Morbidity and Mortality Weekly Report, November 4, 2005 / Vol. 54 / No. RR-12. ATS 2003 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5412a1.htm> (data dostępu: 03.12.2012).
2. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America, Morbidity and Mortality Weekly Report, June 20, 2003 / Vol. 52 / No. RR-11. ATS 2003 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm> (data dostępu: 03.12.2012).
3. Haute Autorité de Santé. Guide for doctors: long-term conditions. Active tuberculosis. HAS 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_tuberculoseen_web.pdf (data dostępu: 03.12.2012).
4. Korzeniewska- Kosela M. Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB): nowe zalecenia WHO 2011. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą 2011. <http://www.igichp.edu.pl/> (data dostępu: 03.12.2012).
5. Korzeniewska- Kosela M. Zalecenia postępowania w leczeniu gruźlicy. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą. IGCHP 2010 <http://www.igichp.edu.pl/> (data dostępu: 03.12.2012).

we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy

6. Ministry of Health New Zealand. Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2010. MH New Zealand 2010. <http://www.health.govt.nz/publication/guidelines-tuberculosis-control-new-zealand-2010> (data dostępu: 03.12.2012).
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53642/53642.pdf> (data dostępu: 03.12.2012).
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. NICE 2011 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53638/53638.pdf> (data dostępu: 03.12.2012).
9. Prescrire. Treatment of tuberculosis, A well-standardised protocol, Prescrire International August 2000/volume 9 no. 48. Prescrire 2000. <http://www.prescrire.org/fr/> (data dostępu: 03.12.2012).
10. Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards, 6th Edition. PHAC 2007 <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbstand07-eng.php> (data dostępu: 03.12.2012).
11. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). Diagnosis, Treatment, Public Health. TBCTA 2006
12. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf (data dostępu: 03.12.2012).
13. World Health Organization. Treatment of tuberculosis, Guidelines, Fourth edition. WHO 2010 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf (data dostępu: 03.12.2012).