



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Trecator (etionamid), tabletki á 250 mg
we wskazaniach:**

- **gruźlica płuc wielolekooporna,**
- **mykobakterioza płuc**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.36.2018

Data ukończenia: 24 października 2018

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome).
CD	Cena Detaliczna
CHB	Cena Hurtowa Brutto
CS	Cykloeryna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMB	Etambutol
ETA	Etionamid
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. human immunodeficiency virus)
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 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MAC	Mycobacterium avium complex
MDR	Oporność wielolekowa (ang. multidrug resistance)
MDR-TB	Gruźlica płuc wielolekooporna (ang. Multidrug resistant tuberculosis)
MOTT	Prątki niegruźlicze (ang. mycobacteria other than tuberculosis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NTM	Prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacteria)
PO	Poziom Odpłatności
PZA	Pyrazynamid
r.ż.	rok życia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość Limitu Finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Gruźlica płuc wielolekooporna	6
3.2. Mykobakterioza płuc.....	7
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	9
4. Interwencja oceniana	10
4.1. Technologia oceniana – opis	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	14
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	21
7. Wskazanie dowodów naukowych	23
7.1. Opis metodyki.....	23
7.2. Opis włączonych badań	23
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	23
7.2.2. Ocena jakości badań	23
7.3. Wyniki.....	23
7.3.1. Badania pierwotne	23
7.3.1.1. Analiza skuteczności.....	23
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
7.3.1.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	24
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 25	25
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
9. Kluczowe informacje i wnioski	27
10. Źródła.....	30
11. Załączniki.....	31
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	34
11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2018-09-21
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.4730.2018.1.AK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Trecator (ethionamide), tabletki á 250 mg; we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Trecator (ethionamide), tabletki á 250 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- Gruźlica płuc wielolekooporna
 - Mykobakterioza płuc
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.09.2018 r., znak: PLD.46434.4730.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 21.09.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trecator (ethionamide), tabletki á 250 mg we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Gruźlica płuc wielolekooporna

Definicja i etiopatogeneza

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in.

Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia, a szczególnie kaszlu. Prątki znajdują się w drobnych kropelkach płwociny, które, wysychając w powietrzu, tworzą tzw. jądra kropelek o średnicy 1-5 µm. Zawierają one 2 lub 3 prątki, które mogą być inhalowane aż do pęcherzyków płucnych, zwłaszcza do dolnych części płatów górnych i górnych części płatów dolnych. Prątki są fagocytowane przez makrofagi pęcherzykowe. Jeśli prątków jest mało, mogą być całkowicie usunięte przez nieswoiste mechanizmy bakteriobójcze makrofaga. Przy dużej liczbie prątków lub upośledzeniu odporności mechanizmy te mogą być niewydolne i prątki przez 2-3 tyg. namnażają się wewnątrzkomórkowo. Wskutek tego dochodzi do zniszczenia makrofaga, bakterie wydostają się na zewnątrz i zostają pochłonięte przez inne makrofagi pęcherzykowe i monocyty. Monocyty nie są komórkami pobudzonymi, w związku z czym, prątki mnożą się swobodnie w ich wnętrzu. Rozwijają się miejscowy odczyn zapalny. Następnie powstaje charakterystyczna ziarnina, której elementem jest gruzełek zbudowany ze skupisk makrofagów przyjmujących postać komórek nabłonkowych i komórek olbrzymich Langhansa, które otaczają rozpadłe komórki (makrofagi, monocyty i komórki tkanki płucnej) – tworzy się tzw. martwica serowata. Mechanizmy cytotoksyczne hamują wzrost populacji prątków po ok. 3 tygodniach, dzięki czemu obszar martwicy serowatej jest niewielki, a pobudzone makrofagi przeciwdziałają rozprzestrzenianiu się zakażenia. W przypadku sprawnie działającej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego zmiany goją się samoistnie poprzez włóknienie. U osób z upośledzoną odpowiedzią komórkową dochodzi do upłynnienia martwicy serowatej, bardzo znacznego mnożenia się prątków i ewentualnego tworzenia się jam. 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. Odporność wielolekowa (MDR) jest wtedy, gdy prątki są odporne, na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Rozpoznanie

Rozpoznanie bywa trudne i często polega na wykluczeniu innych chorób. Rozpoznanie potwierdza się posiewem materiału zależnie od umiejscowienia zmian chorobowych, w przypadku podejrzenia gruźlicy płuc szybką i taną metodą jest badanie rozmazu płwociny (należy je wykonać przynajmniej 3-krotnie). Kryteria rozpoznania gruźlicy bez potwierdzenia bakteriologicznego: 1. Ujemne wyniki wszystkich badań bakteriologicznych; 2. Zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej wskazują na gruźlicę; 3. Bez poprawy po próbie leczenia antybiotykiem o szerokim spektrum działania (należy unikać fluorochinolonów, które wykazują aktywność wobec *M. tuberculosis* i w związku z tym mogą powodować przejściową poprawę u chorych na gruźlicę).

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Obraz kliniczny

Objawy ogólnoustrojowe mogą występować niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i spadek masy ciała, złe samopoczucie. Wyniki badań pomocniczych zwykle są prawidłowe, czasami można stwierdzić leukopenię albo leukocytozę, niedokrwistość, wzrost OB, hiponatremię, niekiedy hiperkalcemię. Ponieważ gruźlica współistnieje często z innymi ciężkimi chorobami, obraz kliniczny bywa bardzo zróżnicowany. W przebiegu zakażenia prątkiem gruźlicy może pojawić się rumień guzowaty i pryszczycowate zapalenie spojówek. Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a potem wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy następuje krwioplucie. Duszność pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy (m. in. w serowatym zapaleniu płuc, prosówce gruźliczej), w których może dojść do niewydolności oddechowej. W badaniu podmiotowym zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości, z wyjątkiem chorych z zaawansowanymi zmianami, u których występują przede wszystkim objawy typowe dla nacieku w płucach lub jamy.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Epidemiologia

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że ~1/3 ludności na świecie (2-3 mld) jest zakażonych prątkiem gruźlicy. W Polsce 2017 roku zarejestrowano 5 787 zachorowań na gruźlicę, w tym nowych było 5 127 przypadków. Zapadalność wyniosła 15,1/100 000.

Gruźlica pozapłucna stanowiła 4,4% wszystkich zachorowań najczęściej była to gruźlica opłucnej, obwodowych węzłów chłonnych, kości i stawów oraz narządów moczowo-płciowych. W 2017 r., zapadalność na gruźlicę w Polsce była największa w grupie osób w wieku 45-64 lat (25,6/100 000); zapadalność była >2-krotnie większa u mężczyzn; gruźlica wśród dzieci <14 r.ż. występowała rzadko, odnotowano 68 przypadków.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę, w 2017 roku MDR-TB rozpoznano u 44 chorych, które stanowiły 1,1% wszystkich zachorowań na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie oraz 1,2% zachorowań ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości. Lekowrażliwość prątków była w Polsce znana u 90,5% chorych z dodatnimi wynikami posiewów.

Z powodu gruźlicy w Polsce zmarło w 2016 r. 543 osób (współczynnik umieralności 1,4/100 000), w tym 526 osób z gruźlicą płuc (współczynnik 1,4/100 000). Najwięcej osób zmarłych było w wieku od 45 do 64 lat – 244 osoby (współczynnik umieralności 2,4/100 000), natomiast najwyższy współczynnik umieralności z powodu gruźlicy był w grupie wieku ≥65 lat, wyniósł 3,3/100 000 (206 zgonów).

[Źródło: IGiChP 2018]

Leczenie

W leczenie gruźlicy MDR, WHO wyróżnia 4 grupy leków:

- grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscacyna, gatyfloksacyna (nie należy stosować ofloksacyny ani cyprofloksacyny)
- grupa B: leki podawane pozajelitowo – kapreomycyna, kanamycyna, amikacyna
- grupa C: etionamid (ETA), protionamid, cykloseryna, teryzyd, linezolid, klofazymina
- grupa D1: izoniazyd w dużej dawce i etambutol; D2: bedakilina i delamanid; D3: kwas paraaminosalicylowy, imipenem z cylastyną, meropenem, amoksylicyna z kwasem klawulanowym.

Chorzy powinni otrzymywać ≥4 leki przeciwpłatkowe o prawdopodobnej skuteczności oraz pyrazynamid (PZA), (jeśli prątki odporne na PZA lub pacjent nie toleruje leku, stosuje się inny lek z grupy C lub D2, ostatecznie z D3). W każdym przypadku stosuje się lek z grupy A oraz z grupy B, wybrane na podstawie lekowrażliwości. Chorzy powinni przyjmować także ≥2 leki z grupy C. Jeśli nie można wybrać zalecanej liczby leków z grup A, B i C, sięga się po leki z grupy D (preferuje się podawanie leków, których chory wcześniej nie przyjmował). Intensywna faza leczenia (z lewkiem podawanym pozajelitowo) powinna trwać ≥8 miesięcy, a całe leczenie ≥20 miesięcy.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Rokowanie

Gruźlica wielolekooporna trudniej poddaje się leczeniu niż wywołana przez prątki lekowrażliwe, zwłaszcza, że oporności na izoniazyd i ryfampicynę, często towarzyszy oporność na inne leki pierwszego rzutu. Nie wiadomo, jaki jest najbardziej właściwy czas trwania leczenia chorych na gruźlicę wielolekooporna, jednak zwykle zaleca się leczenie 24-miesięczne. Jeśli MDR-TB wykazuje oporność dodatkowo na fluorochinolony i co najmniej jeden lek parenteralny, to nazywana jest gruźlicą o rozszerzonej lekooporności, w której możliwości lecznicze są ograniczone i rokowanie jest o wiele poważniejsze.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

3.2. Mykobakterioza płuc

Definicja i etiopatogeneza

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (NTM – non-tuberculous mycobacteria, lub MOTT – mycobacteria other than tuberculosis).

NTM są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie i w zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezeruar tych drobnoustrojów. NTM często są tylko saprofitami, które kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. NTM z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością, zarówno ogólną jak i miejscową. Mykobakteriozy występują głównie u: osób zakażonych HIV (stanowiąc u nich chorobę wskaźnikową AIDS), leczonych inhibitorami TNF, osób, które przebyły gruźlicę, chorych na pylicę płuc, chorych na mukowiscydozę, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i u osób z rozstrzeniami oskrzeli, oraz alkoholików. Wyodrębniono do tej pory >150 gatunków NTM, 25 z nich jest chorobotwórczych, z czego 10 jest przyczyną większości mykobakterioz (w Polsce najczęściej izolowany jest *M. kansasii*).

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Rozpoznanie

Rozpoznanie mykobakteriozy ustala się na podstawie kryteriów klinicznych oraz badania mikrobiologicznego płwociny lub popłuczyn oskrzelowych bądź wycinka tkankowego. Kryteria kliniczne to wykluczenie innych chorób oraz objawy ze strony układu oddechowego, zmiany w RTG klatki piersiowej lub wieloogniskowe rozstrzenie oskrzeli w wieloma drobnymi guzkami (powinny być spełnione oba kryteria). Do rozpoznania konieczne jest jedno z następujących kryteriów mikrobiologicznych: 1. dodatnie posiewy, co najmniej 2 próbek płwociny lub 2. dodatni posiew z płynu uzyskanego podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub 3. dodatni posiew z wycinka płuc, jeśli badaniem histologicznym stwierdzono zapalenie ziarniniakowe lub obecność prątków kwasoodpornych, lub alternatywnie: najmniej jeden dodatni posiew płwociny lub popłuczyn oskrzelowych u osoby, u której w biopsji płuca stwierdzono zapalenie ziarniniakowe.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Obraz Kliniczny

Zakażenie może być bezobjawowe lub klinicznie jawne. Zmiany chorobowe wywołane przez NTM najczęściej występują w płucach, węzłach chłonnych i skórze, ale choroba może mieć charakter rozsiały i wielonarządowy (bardzo rzadko u osób niezakażonych HIV). Zakażenie NMT nie przenosi się prawdopodobnie z człowieka na człowieka ani ze zwierząt na człowieka. Mykobakteriozy przebiegają z wytworzeniem ziarniniaków i obraz morfologiczny zmian przypomina gruźlicę. Dodatni może być odczyn tuberkulinowy, natomiast w mykobakteriozach o etiologii *M. kansasii*, *M. marinum* i *M. szulgai* dodatnie mogą być również testy oparte na wydzielaniu interferonu γ . Najczęstszym objawem mykobakteriozy jest przewlekły kaszel z odkrztuszaniem i osłabienie, rzadziej gorączka i poty. W mykobakteriozie w postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych występuje gorączka i duszność. Mykobakterioza manifestująca się obecnością pojedynczego guzka/guzków nie daje objawów. Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący. U chorych bez istotnych zaburzeń odporności mykobakteriozy płucne mają cztery postaci: przypominająca gruźlicę, z naciekami i jamami cienkościenne; z licznymi drobnymi guzkami i rozstrzeniami oskrzeli; z objawami klinicznymi i zmianami w badaniach obrazowych jak w alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych; oraz w postaci pojedynczego lub kilku guzków.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Epidemiologia

Według wstępnych danych Państwowego Zakładu Higieny za rok 2017, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2016 roku wyniosła 187 (zapadalność 0,49/100 000) a w 2017 roku 266 (zapadalność 0,69/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 63,6% oraz 45,5% przypadków.

[Źródło: PZH 2018]

Leczenie

W mykobakteriozie wywołanej przez *M. kansasii* zaleca się podanie izoniazydu (INH), etambutolu (EMB) i ryfampicyny. Wznowy są rzadsze niż w mykobakteriozie wywołanej przez MAC. Leczenie mykobakteriozy wywołanej przez MAC polega na podawaniu: klarytromycyny lub azytromycyny oraz EMB i ryfampicyny lub ryfabutyliny. Mykobakteriozy wywołane przez *M. xenopi* i *M. malmoense* leczy się jak mykobakteriozę MAC. Leczenie mykobakteriozy wywołanej przez *M. abscessus* w wielu przypadkach kończy się niepowodzeniem, stosuje się 3 lub 4 z następujących leków: amikacyna, cefoksytyna, imipenem, klofazymina, linezolid, makrolid, tygocyklina, moksyflokscyna. Należy rozważyć leczenie chirurgiczne, gdyż usunięcie pojedynczego guzka powstałego w wyniku zakażenia NTM jest postępowaniem wystarczającym bez potrzeby leczenia farmakologicznego.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

Rokowanie

Rezultaty kliniczne różnią się, w zależności od szczepu prątków, którymi zakażony jest chory. Ponadto, znaczenie kliniczne poszczególnych szczepów różni się geograficznie, zarówno wewnątrz krajów jak i międzynarodowo. W randomizowanym kontrolowanym badaniu sponsorowanym przez British Thoracic Society, wśród pacjentów z *M. xenopii* odnotowano wyższą śmiertelność niż u pacjentów z MAC lub *M. malmoense*.

[Źródło: Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych. Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem leczniczym Trecator.

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowanie
Dr n. med. Jerzy Marczak Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc	„Według PZH w 2016 r. zarejestrowano 46 przypadków gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB), które stanowiły 1,1% przypadków ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości. Należy się zatem spodziewać, że liczba osób ze wskazaniem do finansowania procedury „de novo” będzie oscylować około 50 na rok. Łączna liczba osób objętych finansowaniem może sięgać 100.”
Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc	„MDR-TB chorobowość w Polsce w 2017 r. – 37. Etambutol* mógłby być stosowany u kilkunastu osób w ciągu roku.” *Ekspert prawdopodobnie mylnie użył nazwy leku „etambutol” zamiast „etionamid”. Agencja zwróciła się z prośbą do eksperta o wyjaśnienie wątpliwości. Do dnia przekazania opracowania, nie otrzymano odpowiedzi.
Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dz. chorób płuc	„W Polsce każdego roku rozpoznaje się około 40 nowych przypadków gruźlicy wielolekoopornej. Leczenie tej postaci gruźlicy trwa najmniej 20 mies. Można przyjąć (nie ma konkretnych danych o stosowanych przez lekarzy schematach), że leczenia etionamidem wymaga w Polsce około 50-60 osób rocznie. Jest to własne oszacowanie liczby takich chorych, na podstawie danych pochodzących z rejestrów wszystkich laboratoriów prątków w Polsce wykonujących badania lekowrażliwości, nadsyłanych do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Refundacja leków nie zwiększy tej liczby chorych ze względu na ścisłe kryteria, jakie muszą spełnić, by otrzymywać leki przeznaczone do leczenia MDR-TB umożliwi natomiast leczenie części chorych (po uzyskaniu odprątkowania) poza szpitalem. Odnośnie mykobakterioz uważam, że stosowanie etionamidu nie jest w przypadkach tych chorób uzasadnione toteż nie podaję nawet szacunkowej liczby przypadków, które miałyby ten lek otrzymać.”

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Produkt leczniczy Trecator nie jest zarejestrowany w Polsce. Produkt nie jest dopuszczony do obrotu w krajach UE, a z informacji przekazanych przez Pfizer Polska Sp. z o.o. wynika, że produkt ten jest zarejestrowany i dostępny jedynie w Stanach Zjednoczonych. Przy opisie informacji o wnioskowanej technologii medycznej wykorzystano informacje z dokumentu dostępnego na stronie producenta (Ulotka Trecator).

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Trecator

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Trecator, tabletki á 250 mg
Kod ATC¹	J04AD03
Substancja czynna	etionamid
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Etionamid może być bakteriostatyczny lub bakteriobójczy w działaniu, w zależności od stężenia leku osiągniętego w miejscu zakażenia i wrażliwości organizmu na drobnoustroje. Dokładny mechanizm działania etionamidu nie został w pełni wyjaśniony, ale wydaje się, że lek hamuje syntezę peptydów u wrażliwych organizmów.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> Gruźlica płuc wielolekooporna Mykobakterioza płuc
Wskazania zarejestrowane	W skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi w leczeniu aktywnej gruźlicy wywołanej przez <i>Mycobacterium tuberculosis</i> opornymi na izoniazyd i/lub ryfampicynę.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla dorosłych wynosi od 15 do 20 mg/kg/dzień 1x na dobę lub jeśli pacjent wykazuje słabą tolerancję żołądkowo-jelitową, w podziale na kilka dawek, z maksymalną dzienną dawką 1 g.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Ciężka niewydolność wątroby Ciąża
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.04.1965 r. - FDA
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Inc.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

[Źródło: Ulotka Trecator]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Trecator (etionamid) nie był oceniany przez Agencję.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z MZ produkt leczniczy Trecator, tabletki á 250 mg sprowadzany był w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc, a w okresie lipiec 2016 - wrzesień 2018 wydano łącznie 10 zgód na refundację i sprowadzono łącznie 97 (+ 9 w toku) opakowań.

¹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J04AD03 (data dostępu: 02.10.2018 r.)

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 3 opinie ekspertów dotyczące stosowania produktu Trecator we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Trecator w ocenianych wskazaniach

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel - Konsultant Krajowy w dz. chorób płuc		
<p>„Etionamid powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej natomiast nie ma wskazań do stosowania tego leku w mykobakteriozie płuc.</p> <p>Etionamid jest lekiem przeciwprątkowym drugiego wyboru. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia [komunikat WHO 2018] dotyczącymi leczenia gruźlicy wielolekoopornej MDR-TB (2018 rok) etionamid należy do grupy C leków wybieranych do leczenia tej postaci gruźlicy tzn. do grupy leków dodawanych w przypadkach, gdy nie można utworzyć zestawu leczniczego w leków wyższej rangi, należących do grupy A (lewo- i moksyflokscyna, bedakwilina, linezolid) i do grupy B (klofazymina, cykloseryna/teryzydol). Do grupy C należy, oprócz etionamidu, także etambutol, delamianid, pyrazynamid, imipenem z cylastryną lub meropenem, amikacyna lub streptomycyna i PAS, Z powodu możliwej oporności prątków gruźlicy lub objawów niepożądanych komponowanie zestawu lekowego do leczenia MDR-TB jest zadaniem trudnym wymaga dostępności całej puli zalecanych leków. Etionamid może być lekiem niezbędnym.”</p>	<p>„Nie widzę powodu, dla którego etionamid miałby nie być finansowany ze środków publicznych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.</p> <p>Nie ma natomiast uzasadnienia i finansowania ze środków publicznych stosowania etionamidu w leczeniu chorób wywołanych przez prątki niegruźlicze czyli mykobakterioz. Etionamid nie jest wymieniany w zaleceniach ekspertów, jako lek o możliwej skuteczności w leczeniu żadnej z dwudziestu najczęstszych mykobakterioz o różnej lokalizacji z których najczęstsze są mykobakteriozy płuc, wywoływane w większości przez kilka tylko gatunków prątków nie gruźliczych. Stosowanie tego leku nie jest uzasadnione nawet w sytuacjach, gdy testy lekowrażliwości wskazują na taką możliwość, ponieważ znaczenie testów lekowrażliwości w mykobakteriozach jest najczęściej niepewne. Należy kierować się przy doborze leków międzynarodowymi zaleceniami i wykonywać badanie lekowrażliwości w poszczególnych mykobakteriozach na ściśle wyznaczone leki. Badanie lekowrażliwości na antybiotyki nieujęte w zaleceniach (a takim lekiem jest np. etionamid) może prowadzić do niewłaściwych decyzji przy wyborze schematu leczniczego. W przypadku jednej z częstszych mykobakterioz płucnych wywołanych przez prątki należące do kompleksu MAC, bada się ich lekowrażliwość jedynie na klarytromycynę i amikacynę. Pozostałe leki (ryfampicynę, etambutol) podaje się bez względu na wynik lekowrażliwości. Jeśli izolaty MAC są odporne na makrolidy, należy zbadać ich wrażliwość na poszerzony panel antybiotyków, wśród których nie wymieniono etionamidu. Wynik lekowrażliwości będzie mógł być traktowany jako wskazówka przy komponowaniu schematu leczniczego. Po wyhodowaniu <i>M. kansasii</i>, kolejnej częstej przyczyny mykobakteriozy płuc, należy wstępnie zbadać lekowrażliwość prątków tylko na ryfampicynę. Pozostałe leki: etambutol, izoniazyd lub makrolid podaje się bez określenia wrażliwości prątków na te leki. W przypadku wykrycia oporności <i>M. kansasii</i> na ryfampicynę należy zbadać wrażliwość na poszerzony panel antybiotyków, wśród których eksperci nie wymieniają etionamidu. Wynik lekowrażliwości posłuży jako wskazówka przy wyborze leczenia.</p> <p>Badanie lekowrażliwości <i>M. abscessus</i> powinno obejmować co najmniej klarytromycynę, cefoksytynę i amikacynę (i możliwie także tygecyklinę, imipenem, minocyklinę, doksycyklinę, moksyflokscynę i klofazyminę, jeśli w dyspozycji jest sprawdzona metoda). Wynik posłuży jako wskazówka, ale nie będzie narzucać wyboru leczenia.</p>	<p>Ekspert wskazuje, że własne stanowisko opisane jest w punktach „Argumenty za/przeciw finansowaniu ze środków publicznych”</p>

	W przypadkach innych mykobakterioz leki dobiera się zgodnie z zaleceniami lub, w części, posiłkując się wynikami lekowrażliwości na wskazane w zaleceniach leki, wśród których nie ma etionamidu.”	
Dr n. med. Jerzy Marczak - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc		
„Leczenie gruźlicy ma zasadnicze znaczenie strategiczne dla zdrowia publicznego kraju. W szczególności wobec rejestrowanych na terenie naszego kraju przypadków gruźlicy wielolekoopornej, zarówno MDR, jak i XDR. W szczególności kwestia ta wydaje się ważna wobec ruchów imigracyjnych ludności ukraińskiej, w której to populacji częstość występowania gruźlicy o różnym stopniu lekooporności, w tym XDR jest dość wysoka. Problem ten powinien być szczególnie starannie monitorowany w kontekście możliwego jego znaczenia perspektywnego dla problematyki zdrowia publicznego w Polsce. Stale wzrastającym problemem jest także wzrastająca populacja osób z różnego charakteru zaburzeniami odporności – zarówno pierwotnymi, jak i wtórnymi (HIV, terapia biologiczna upośledzająca odpowiedź komórkową), będąca szczególnie narażona na zakażenie prątkiem gruźlicy.”	„Finansowanie nie powinno dotyczyć natomiast stosowania etionamidu w leczeniu mykobakteriozy z powodu braku danych na skuteczność takiej terapii.”	„Z wyżej wymienionych powodów, a także obecności etionamidu w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczących schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (...), wniosek o finansowanie tego leku wydaje się nie tylko zasadny, ale i także konieczny ze względu na przystosowanie możliwości terapeutycznych do wiodących standardów leczenia rekomendowanego przez instytucje nadrzędne.”
Dr n. med. Robert Kieszko - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc		
„Etionamid ma zastosowanie w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB). Wg WHO etionamid należy do grupy leków C – jednego z czterech ważnych leków drugiego rzutu w leczeniu MDR-TB. Leczenie powinno zawierać pięć leków, w tym dwa leki z grupy C.”	„Mykobakteriozy – kazuistyczne zastosowanie etionamidu w leczeniu mykobakterioz opornych na leki pierwszego rzutu. Brak klinicznych dowodów na skuteczność i większe bezpieczeństwo leczenia etionamidem w porównaniu do innych leków stosowanych w leczeniu mykobakterioz”	„Etambutol* ma bardzo wąskie wskazania do leczenia gruźlicy płuc. Jest jednym z wielu leków stosowanych w gruźlicy wielolekoopornej. Grupa potencjalnych beneficjentów jest bardzo mała i takie same są globalne koszty leczenia etionamidem. Etionamid powinien znajdować się w receptariuszu dostępnych dla pulmonologa leków przeciwpłatkowych do leczenia gruźlicy wielolekoopornej. Z uwagi na brak dowodów na przewagę w skuteczności i bezpieczeństwie w porównaniu do innych leków etionamid nie powinien być refundowany we wskazaniu leczenia mykobakterioz.” *Ekspert prawdopodobnie mylnie użył nazwy leku „etambutol” zamiast „etionamid”. Agencja zwróciła się z prośbą do eksperta o wyjaśnienie wątpliwości. Do dnia przekazania opracowania, nie otrzymano odpowiedzi.”

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dz. chorób płuc	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc	Dr n. med. Jerzy Marczak Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc
Gruźlica płuc wielolekooporna			
Przedwczesny zgon	X	X	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	-
Niezdolność do pracy	X	X	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	-
Obniżenie jakości życia	X	X	-
Uzasadnienie	-	„Choroba trudna do wyleczenia, przewlekła, często śmiertelna, liczne działania uboczne stosowanych leków”	„Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego w przypadku proponowanego wskazania refundacyjnego, tj. gruźlicy wielolekoopornej obejmują wszystkie wymienione tj. przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba oraz obniżenie jakości życia. Gruźlica, w szczególności przy nieadekwatnym lub nieprawidłowo prowadzonym (a także przerwany) leczeniu może powodować następstwa zdrowotne dla osoby zakażonej, ale i także wiążą się z obciążeniem finansowym populacji, ale przede wszystkim stanowią poważnie zagrożenie dla zdrowia publicznego.”
Mykobakterioza płuc			
Przedwczesny zgon	X	-	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	-	-
Niezdolność do pracy	X	X	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	-
Obniżenie jakości życia	X	X	-
Uzasadnienie	„Wszystkie powyższe, co nie oznacza potrzeby stosowania etionamidu w mykobakteriozach płuc”	„Choroba przewlekła, trudna do wyleczenia, rzadko śmiertelna”	„Nie dotyczy”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.org);
- American Thoracic Society (www.thoracic.org);
- Infectious Disease Society of America (www.idsociety.org);
- European Respiratory Society (www.ersnet.org);
- World Health Organization (<http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (www.ptgin.pl);
- KCE - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/en/>);
- New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
- Trip DataBase (www.tripdatabase.com);
- National Health and Medical Research Council (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>);
- Pubmed (www.pubmed.gov);
- Strony zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniu 05.10.2018 r. oraz 09.10.2018r., odnaleziono 10 rekomendacji dotyczących leczenia w ocenianych wskazaniach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Gruźlica płuc wielolekooporna	
European Respiratory Society i European Centre For Disease Prevention and Control ERS/ECDC 2018 (Europejskie)	<p>Wytyczne zalecają stosowanie schematu rekomendowanego przez WHO. W leczenie gruźlicy MDR, WHO wyróżnia 4 grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscacyna, gatyfloksacyna - grupa B: leki podawane pozajelitowo – kapreomycyna, kanamycyna, amikacyna (streptomycyna) - grupa C: ETA/protionamid, cykloseryna/teryzydron, linezolid, klofazymina - grupa D1: INH w dużej dawce, PZA, EMB; D2: bedakilina, delamanid; D3: kwas paraaminosalicylowy, imipenem z cylastyzną, meropenem, amoksycylina z kwasem klawulanowym, (tioacetazon, u osób HIV-negatywnych) <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>Brak informacji.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Jeden z autorów deklaruje konflikt interesów.</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>European Respiratory Society (ERS), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).</i></p>
World Health Organization WHO 2016* (Międzynarodowe)	<p>W leczenie gruźlicy MDR, WHO wyróżnia 4 grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscacyna, gatyfloksacyna - grupa B: leki podawane pozajelitowo – kapreomycyna, kanamycyna, amikacyna (streptomycyna) - grupa C: ETA/protionamid, cykloseryna/teryzydron, linezolid, klofazymina - grupa D1: INH w dużej dawce, PZA, EMB; D2: bedakilina, delamanid; D3: kwas paraaminosalicylowy, imipenem z cylastyzną, meropenem, amoksycylina z kwasem klawulanowym, (tioacetazon, u osób HIV-negatywnych) <p>U osób z MDR-TB zaleca się stosowanie schematu leczenia, z co najmniej pięcioma skutecznymi lekami w okresie intensywnej terapii, w tym z PZA i cztery leki drugiego rzutu - jeden wybrany z grupy A, jeden z grupy B, i co najmniej dwa z grupy C. [<u>Siła zaleceń:</u> zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów]</p> <p>Jeżeli minimalna liczba skutecznych leków przeciw TB nie może być złożona w sposób podany powyżej, można dodać lek z grupy D2 i lek z grupy D3 w celu doprowadzenia sumy leków do pięciu.</p> <p>U pacjentów z MDR-TB zaleca się dalsze wzmacnianie schematu wysoką dawką INH i/lub EMB. [<u>Siła zaleceń:</u> zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów]</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>United States Agency for International Development (USAID; USAID-WHO Consolidated Grant No. GHA-G-00-09-00003/US-2014-735).</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Canadian Tuberculosis Standards CTS 2014A (Kanada)</p>	<p>Zaleca się, aby osoby z MDR-TB były leczone lekami drugiego rzutu: aminoglikozydami (streptomycyna, amikacyna, kanamycyna), polipeptydami (kapreomycyna), fluorochinolonami, ETA, cykloseryną i kwasem paraaminosalicylowym. Ponadto czas trwania leczenia MDR jest dłuższy, średnio 20-24 miesięcy.</p> <p>Inkrementalne dawki źle tolerowanych leków drugiego rzutu, takich jak kwas paraaminosalicylowy, ETA i CS, można wprowadzać pod bezpośrednią obserwacją. Jeśli stosuje się leki takie jak ETA, kwas paraaminosalicylowy, klofazymina lub CS, można rozpocząć od małej dawki i stopniowo zwiększać do planowanej dawki przez okres kilku dni.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Zalecenia oparte na słabych lub bardzo słabych dowodach, składających się z wielu badań obserwacyjnych, meta-analizie danych indywidualnych pacjentów i opinii ekspertów, zalecenia należy traktować, jako warunkowe (pożądane efekty są ściśle zrównoważone z działaniami niepożądanymi i/lub były oparte na umiarkowanych/słabych/bardzo słabych dowodach i zostały uznane za prawdopodobne, że ulegną zmianie wraz z dodatkowymi opublikowanymi dowodami).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Thoracic Society (CTS), Canadian Lung Association (CLA), Public Health Agency of Canada (PHAC).</p>
<p>Polskie Towarzystwo Chorób Płuc PTChP 2013 (Polska)</p>	<p>PTChP rekomenduje zalecane przez WHO różne schematy lekowe, w zależności od typu odporności.</p> <p>- U chorych na gruźlicę lekooporną należy stosować leki codziennie, pod bezpośrednim nadzorem przez cały czas leczenia. [<u>Siła zalecenia:</u> mocne dowody; <u>Jakość dowodów:</u> Dowody oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych]</p> <p>- Chorzy na gruźlicę wielolekooporną powinni być leczeni PZA i co najmniej 4 lekami drugiego rzutu o możliwej skuteczności, w tym zawsze fluorochinolonem i ETA. [<u>Siła zalecenia:</u> mocne dowody; <u>Jakość dowodów:</u> z >1 badania bez randomizacji lub badań kohortowych/klinicznych kontrolowanych, lub badań niekontrolowanych z bardzo wyraźnymi wynkami]</p> <p>W przypadku oporności na ofloksacynę zaleca się podawanie fluorochinolonu nowszej generacji jak lewo- gaty- lub moksyflokscyna, przy oporności na kanamycynę skuteczną może być kapreomycyna. Kolejnym lekiem powinien być parenteralny lek przeciwpłukowy.</p> <p>Chorzy powinni przyjmować ETA lub protionamid oraz cykloserynę. Kwas paraaminosalicylowy okazał się lekiem mniej skutecznym niż ETA i CS, stąd jest zalecany tylko w sytuacjach, kiedy z powodu działań niepożądanych nie można podać tych bardziej skutecznych leków. ETA i CS trzeba stosować bez względu na wynik lekowrażliwości.</p> <p>Piątym niezbędnym lekiem jest PZA, który w przypadkach gruźlicy wielolekoopornej powinien być podawany przez cały czas leczenia. EMB i leki grupy 5 według podziału WHO, to znaczy leki o niepotwierdzonym znaczeniu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (np. klofazymina, linezolid, klarytromycyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym), mogą być podawane, jako leki dodatkowe do wyżej wymienionych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.</p>
Mykobakterioza płuc	
<p>British Thoracic Society BTS 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają etionamidu w zaleceniach leczenia mykobakteriozy płuc.</p> <p>Leczenie powinno być dostosowane do szczepu bakterii, którymi zakażony jest pacjent, wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w zakażeniu MAC [D]: ryfampicyna, EMB, makrolid (w przypadku oporności na klarytromycyny – INH lub chinolony), aminoglikozyd dożylnie w przypadkach ciężkich; • w zakażeniu <i>M. kansasii</i> [D]: ryfampicyna, EMB, INH, makrolid - kontynuować 12 m-cy od uzyskania negatywnych wyników posiewu, w przypadku szczepów opornych na klarytromycyny, leczenie 3-lekowym schematem; • w zakażeniu <i>M. malmoense</i> [D]: ryfampicyna, EMB, makrolid, aminoglikozyd dożylnie w przypadkach ciężkich, - kontynuować 12 m-cy od uzyskania negatywnych wyników posiewu; • zakażenie <i>M. xenopi</i> [D]: ryfampicyna, EMB, makrolid, chinolony lub INH aminoglikozyd dożylnie w przypadkach ciężkich - kontynuować 12 m-cy od uzyskania negatywnych wyników posiewu; • w zakażeniu <i>M. abscessus</i> [D]: amikacyna dożylnie, tygecyklina dożylnie, imipenem dożylnie - makrolid doustnie (tylko w szczepach wrażliwych). <p><u>Siła zaleceń:</u> Poziom rekomendacji: D – w oparciu o poziom dowodu 3 (badania nieanalityczne, na przykład raporty przypadków, seria przypadków) lub 4 (opinia eksperta), lub ekstrapolowany dowód z badań oceniany jako 2+ (dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem zakażenia, błędów lub przypadku oraz umiarkowane prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak dotacji ze źródeł komercyjnych, agencji finansującej sektora publicznego lub sektora non-profit.</p>
<p>German Central Committee against Tuberculosis/German Respiratory Society DZK/DGP 2016 (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne oparte w dużej mierze na wytycznych ATS/IDSA 2007 (opisane niżej), z rozszerzeniem o bardziej aktualne dane literaturowe.</p> <p>Leczenie powinno być dostosowane do szczepu bakterii, którymi zakażony jest pacjent; najczęstsze szczepy powodujące mykobakteriozę płuc u osób niezakażonych HIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAC – klarytromycyna/azytromycyna + ryfampicyna/ryfabutyna + EMB (+ streptomycyna/amikacyna w ciężkiej chorobie); w przypadku nietolerancji lub oporności na makrolidy można włączać kolejne leki jak: moksyflokscyna, protionamid/ETA (w oparciu o dane z doświadczenia klinicznego), klofazymina;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <i>M. kansasii</i> – INH + ryfampicyna + EMB; lub klarytromycyna + EMB + ryfampicyna (w przypadku oporności na ryfampicynę: klarytromycyna/azytromycyna, moksyflokscyna, EMB, trimetoprim/sulfametaksazol lub streptomycyna); <i>M. xenopi</i> – nie ustalono skutecznej terapii, proponowane leczenie jak w przypadku MAC; INH jest uważany za skuteczny <i>in vivo</i>; <i>M. malmoense</i> – INH + ryfampicyna + EMB (± klarytromycyna/azytromycyna + fluorchinolony); lub dopasowane do testów lekowrażliwości klarytromycyna + EMB + ryfampicyna/ryfabutyna. <p><u>Siła zaleceń:</u> Brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.</p>
<p>US Cystic Fibrosis Foundation, European Cystic Fibrosis Society USCFF/ECFS 2015 (Międzynarodowe)</p>	<p>Brak informacji na temat stosowania etionamidu w mykobakteriozie płuc.</p> <p>Leki powinny być dostosowane do szczepu bakterii, którymi zakażony jest pacjent, wymieniane są m. in.: aminoglikozydy, makrolidy, cefoksytyna, klofazymina, sulfametoksazol/trimetoprim, EMB, imipenem, linezolid, moksyflokscyna, minocyklina, ryfampina, ryfabutyna, tygecyklina.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> W oparciu o konsensus ekspertów w anonimowym głosowaniu. <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Cystic Fibrosis Foundation; European Cystic Fibrosis Society, The Wellcome Trust and Cambridge NIHR BRC (RAF); Intramural programme of the National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH (KNO); Vaincre La Mucoviscidose (VLMIC1014 and RF20120600689) and the Région Ile-de-France Domaine d'Intérêt Majeur Maladies Infectieuses et Emergentes (J-LH); CF Foundation Clinical Research Award (NICK13A0) (JAN); Imperial College London NIHR Respiratory BRU (DB).</p>
<p>Canadian Tuberculosis Standards CTS 2014B (Kanada)</p>	<p>Brak informacji na temat stosowania etionamidu w mykobakteriozach.</p> <p>Leczenie powinno być dostosowane do szczepu bakterii, którymi zakażony jest pacjent, zazwyczaj: makrolidy, EMB, ryfampina lub ryfabutyna, klofazymina, fluorchinolony, INH, aminoglikozydy, cefoksytyna, imipenem.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> Zalecenia oparte na umiarkowanych (na bazie badań RCT lub badań kohortowych; dla leczenia zakażeń MAC lekowrażliwych), słabych lub bardzo słabych dowodach (dla zakażeń płuc pozostałymi szczepami), składających się z wielu badań obserwacyjnych, meta-analizy danych indywidualnych pacjentów i opinii ekspertów, zalecenia należy traktować, jako warunkowe (pożądane efekty są ściśle zrównoważone z działaniami niepożądanymi i/lub były oparte na umiarkowanych/słabych/bardzo słabych dowodach i zostały uznane za prawdopodobne, że ulegną zmianie wraz z dodatkowymi opublikowanymi dowodami) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association, Public Health Agency of Canada</p>
<p>Japanese Society for Tuberculosis/Japanese Respiratory Society JST/JRS 2012 (Japonia)</p>	<p>Brak informacji na temat stosowania etionamidu w mykobakteriozie płuc.</p> <p>Leki powinny być dostosowane do szczepu bakterii, którymi zakażony jest pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> MAC – ryfampicyna + EMB + klarytromycyna + streptomycyna/kanamycyna (należy unikać monoterapii klarytromycyną lub terapii łączonej klarytromycyna + fluorchinolony; w przypadku oporności na klarytromycynę, terapia łączona z włączeniem ryfampicyny, EMB, streptomycyny lub kanamycyny i różnych fluorchinolonów); <i>M. kansasii</i> – INH + ryfampicyna + EMB (w przypadku szczepu opornego a ryfampicynę terapia łączona spośród leków: EMB, streptomycyna, klarytromycyna, fluorchinolony, kotrimoksazol). <p><u>Siła zaleceń:</u> Brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji.</p>
<p>American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America ATS/IDSA 2007 (USA)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają etionamidu w rekomendacjach dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc.</p> <p>Leczenie powinno być dostosowane do postaci choroby oraz szczepu bakterii, którymi zakażony jest pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> w infekcjach MAC ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli zaleca się łączne stosowanie [AII]: makrolidu (klarytromycyna lub azytromycyna), EMB, ryfampicyny, w zakażeniach MAC o postaci włóknisto-jamistej lub ciężkiej postaci guzkowej lub rozstrzeniowej należy podawać łącznie [AII]: makrolid, EMB, ryfampicynę lub ryfabutynę [BII], ewentualnie także SM lub AM w początkowym okresie, zakażeni <i>M. kansasii</i> powinni codziennie otrzymywać [AII]: INH i pirydoksynę, ryfampicynę, EMB, w przypadkach opornych na ryfampicynę zaleca się stosowanie leków o wrażliwości potwierdzonej <i>in vitro</i> w schemacie 3-lekowym zawierającym makrolid, EMB, moksyflokscynę, sulfametoksazol lub streptomycynę, zakażeni <i>M. abscessus</i> ze zmianami ograniczonymi i zlokalizowanymi w płucach - jedyną skuteczną metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny z terapią wielolekową (makrolid z jednym z leków paranteralnych lub kombinacja leków paranteralnych stosowana przez 12 miesięcy) [AII], czas trwania leczenia zachowawczego: kontynuować 12 m-cy od uzyskania negatywnych wyników posiewu [AII], leczenie chirurgiczne można przeprowadzić w przypadku zlokalizowanych zmian ogniskowych wraz ze stosowaniem jednoczesnej terapii wielolekowej. <p>Dodatkowo, wytyczne opisują, że w leczeniu zakażenia płuc mykobakteriami MAC opornymi na makrolidy w przeszłości stosowano m.in. klofazyminę, cykloserynę, ETA i kapreomycynę, jednakże, dowody dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa tych terapii są ograniczone lub jest ich brak.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ponadto, podana jest informacja, że szczepy <i>M. kansasii</i> podlegają inhibicji przez izoniazyd, etambutol, ETA, streptomycynę i klarytromycynę.</p> <p>Wytyczne opisują również, że pierwotne izolaty szczepów <i>M. Malmoeense</i> wykazywały wrażliwość <i>in vitro</i> m.in. na ETA, lecz wskazuje się na możliwość braku konsekwencji w wynikach testów lekowrażliwości z odpowiedzą kliniczną.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> A- Dobry dowód popierający zalecenia do użycia; II- Dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań analitycznych kohortowych lub kontrolowanych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), z wielu badań obserwacyjnych lub z niekontrolowanych badań z wyraźnymi wynikami.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów deklaruje konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> American Thoracic Society</p>
<p>* W sierpniu 2018 ukazał się komunikat WHO (WHO 2018) dot. zmian w wytycznych dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej; wydanie nowych wytycznych planowane jest w bieżącym roku.</p> <p><u>Skróty:</u> CS – cykloeryna, EMB – etambutol, ETA – etionamid, INH – izoniazyd, MAC – Mycobacterium avium complex, MDR-TB – gruźlica płuc wielolekooporna, PZA – pyrazynamid</p>	

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych. Wśród nich 4 dotyczą leczenia MDR-TB: European Respiratory Society i European Centre For Disease Prevention and Control (ERS i ECDC 2018), WHO (WHO 2016), Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014A) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2013). Sześć dotyczy leczenia mykobakteriozy płuc: British Thoracic Society (BTS 2017), German Central Committee against Tuberculosis/German Respiratory Society (DZK/DGP 2016), American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA 2007), Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014B), Japanese Society for Tuberculosis/Japanese Respiratory Society (JST/JRS 2012), w tym wytyczne dotyczące leczenia zakażenia NTM u osób z mukowiscydozą - US Cystic Fibrosis Foundation/European Cystic Fibrosis Society (USCFF/ECFS 2015).

Wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej:

- ERS i ECDC 2018 podają schemat leczenia w oparciu o wytyczne WHO. **Etionamid znajduje się** wśród leków drugiego rzutu w grupie leków C, z której w schemacie leczenie wybiera się, co najmniej dwa leki, spośród: ETA/protionamid, cykloeryna/teryzdon, linezolid, klofazymina.
- WHO 2016 - **etionamid znajduje się** wśród leków drugiego rzutu w grupie leków C, z której w schemacie leczenie wybiera się, co najmniej dwa leki, spośród: ETA/protionamid, cykloeryna/teryzdon, linezolid, klofazymina.
- PTChP 2013 podają schemat leczenia w poraciu o wytyczne WHO. Wg wytycznych PTChP 2013 chorzy powinni przyjmować 5 leków: PZA, parenteralny lek przeciwprątkowy, fluorochinolon, **ETA** lub protionamid oraz cykloerynę.
- CTS 2014A zalecają leczenie MDR-TB lekami drugiego rzutu, wśród nich **wymieniają etionamid**.

Wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc:

- ATS/IDSA 2007 – wytyczne nie wymieniają etionamidu w swoich rekomendacjach, wskazują jedynie, że etionamid był stosowany w leczeniu zakażeń MAC opornych na makrolidy, i niektóre szczepy NTM mogą wykazywać wrażliwość na lek.
- DZK/DGP 2016 – wytyczne nie wymieniają etionamidu w swoich rekomendacjach, wskazują jedynie, że w przypadku nietolerancji lub oporności MAC na makrolidy można włączać kolejne leki jak: moksyflokscyna, protionamid/ETA (w oparciu o dane z doświadczenia klinicznego), klofazymina.

Wytyczne BTS 2017, USCFF/ECFS 2015, JST/JRS 2012 i CTS 2014b dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc **nie wymieniają etionamidu**.

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem otrzymano 3 opinie ekspertów dot. interwencji stosowanych we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel - Konsultant Krajowy w dz. chorób płuc				
„Brak danych. Etionamid jest lekiem zalecanym w leczeniu MDR-TB i zapewne jest u większości chorych na tę postać gruźlicy stosowany, głównie w warunkach szpitalnych. Nie wiem, jak wielu chorych na mykobakteriozy otrzymuje etionamid. Być może lekarze wybierają ten lek kierując się, mimo zaleceń, wynikiem lekowrażliwości.”	„Gruźlica wielolekooporna jest w Polsce zjawiskiem rzadkim. Zestaw leków, które uznawane są za skuteczne jest ograniczony. Nie sadzę, by objęcie etionamidem refundacją zwiększyło liczbę chorych leczonych tym lekiem. Umożliwi natomiast w niektórych przypadkach leczenie chorych już nieprątkujących poza szpitalem, ambulatoryjnie.”	„Leczenie MDR-TB jest wielokrotnie droższe niż leczenie gruźlicy wywołanej przez prątki wrażliwe na leki. Nie można utworzyć zestawu złożonego z najtańszych leków przeciwpłatkowych i oczekiwać, że będzie równie skuteczny jak zestaw leków zalecanych przez międzynarodowych ekspertów. Leki zalecane aktualnie przez WHO jako leki głównego wyboru w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej, które powinny znaleźć się w zestawie złożonym z co najmniej 5 leków, tzn. linezolid i bedakwilina, są lekami drogimi. Najtańsza technologia nie istnieje w leczeniu MDR-TB. Leczenie mykobakterioz przebiega według innych zasad a zalecane zestawy lekowe nie zawierają etionamid.”	„Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącymi leczenia gruźlicy wielolekoopornej MDR-TB (2018 rok) udostępnionymi krajom członkowskim leki stosowane w leczeniu MDR/RR-TB w dłuższych schematach leczenia dzieli się, na podstawie bieżących danych o ich bezpieczeństwie i skuteczności, na trzy grupy. Schematy lecznicze powinny składa się z co najmniej 5 leków uznawanych za skuteczne. Leczenie gruźlicy MDR-TB/RR-TB w dłuższym schemacie trwa 18-20 miesięcy i może być standardowe lub indywidualizowane.” - Grupa A: Leki, które należy wybrać w pierwszej kolejności" lewo/moksyfloksacyna, bedakwilina i linezolid. - Grupa B. Leki do dodania jako kolejne" kłofazymina, cykloseryna/teryzyd. - Grupa C. Leki, które stosuje się jako uzupełnienie schematu leczniczego, gdy nie można podać leków z grupy A i B: etambutol, delamanid, PZA, imipenem z cylastyną, meropenem, amikacyna lub streptomycyna etionamid/protionamid, PAS. „Leczenie mykobakterioz powinno przebiegać zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami, które nie wymieniają etionamid jako leku o możliwej skuteczności”	„Polskę obowiązują uznane na świecie zalecenia rozpowszechniane poprzez publikacje w pismach medycznych, podręcznikach.” Ekspert wskazuje komunikat WHO 2018, jest to zapowiedź zmiany wytycznych.
Dr n. med. Jerzy Marczak - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc				
„Leczenie gruźlicy wielolekoopornej w Polsce jest obecnie utrudnione ze względu na niską lub niemożliwą dostępność rekomendowanych przez WHO leków wymienianych, zarówno w	„Wnioskowana technologii nie ma w swojej idei zastąpienia żadnej z dotychczas stosowanych metod leczenia, a	„Aktualnie, w świetle mojej wiedzy, jedynym realnie dostępnym lekiem grupy C w Polsce jest linezolid – koszt 10	„Ocena porównawcza technologii przy braku realnej dostępności przynajmniej dwóch metod leczniczych jest niemożliwa.”	„Stosowanie etionamid w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy jest zalecane przez

grupie B, C, jak i D. Po dokładne dane dotyczące statystyk po raz kolejny odsyłam do właściwych instytucji, które powinny takie statystyki prowadzić.”	w świetle rekomendacji WHO, sanowi jej konieczne ogniwo.”	sztuk tabletek 600 mg to ok. 1350 zł.”		aktualne wytyczne WHO pochodzące z roku 2016.”
Dr n. med. Robert Kieszko - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc				
<p>„W przypadku MDR-TB wg WHO stosuje się cztery grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyfloksacyna, gatyfloksacyna • B – leki podawane pozajelitowo – amikacyna, CAP, kanamycyna • C – ETA, protionamid, CS, teryzydon, linezolid, klofazymina • D – <ul style="list-style-type: none"> a) D1 – izoniazyd w dużej dawce i EMB b) D2 – bedakilina i delamanid c) D3 – PAS, imipenem z cylastyną, meropenem, amoksycylina z kwasem klawulonowym <p>Stosuje się 4 leki przeciwpłatkowe o prawdopodobnej skuteczności oraz PZA. W każdym przypadku lek z grupy A oraz z grupy B, wybrane na podstawie badanie lekowrażliwości oraz dodatkowo ≥2 leki z grupy C. Jeśli nie można wybrać zalecanej liczby leków z grup A, B i C, sięga się po leki z grupy D. Intensywna faza leczenia (z lekiem podawanym pozajelitowo) powinna trwać ≥8 mies., a całe leczenie ≥20 mies. Niezmiernie trudno szacować odsetki stosowanych zestawów lekowych i poszczególnych leków, ponieważ w każdym przypadku leczenie dobierane jest indywidualnie w zależności od współistniejących chorób, wyników badań, oporności, objawów ubocznych. Można założyć, że etambutol* byłby stosowany u ok. 20% pacjentów z MDR-TB.”</p> <p>*Ekspert prawdopodobnie mylnie użył nazwy leku „etambutol” zamiast „etionamid”. Agencja zwróciła się z prośbą do eksperta o wyjaśnienie wątpliwości. Do dnia przekazania opracowania, nie otrzymano odpowiedzi.</p>	<p>„Stosując etambutol* nie stosujemy któregoś leku z grupy C: protionamid, CS, teryzydon, linezolid lub klofazymina”.</p> <p>*Ekspert prawdopodobnie mylnie użył nazwy leku „etambutol” zamiast „etionamid”. Agencja zwróciła się z prośbą do eksperta o wyjaśnienie wątpliwości. Do dnia przekazania opracowania, nie otrzymano odpowiedzi.</p>	<p>„Etionamid, klofazymina i cykloseryna mają podobne ceny.”</p>	<p>„Najskuteczniejszym leczeniem MDR-TB jest leczenie 5 lekami, na które prątki gruźlicy są wrażliwe. Leczenie powinno być zgodne z zasadami WHO.”</p>	<p>„Rekomendowanym leczeniem MDR-TB jest leczenie 5 lekami, na które prątki gruźlicy są wrażliwe. Leczenie powinno być zgodne z zasadami WHO.”</p>
<p>Skróty: CAP – kapreomycyna, CS – cykloseryna, ETA – etionamid, EMB – etambutol, PAS – kwas paraaminosalicylowy, PZA - pyrazynamid</p>				

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- National Institute for Health and Clinical Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>),
- Scottish Medicines Consortium (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- Ministry of Health and Long-Term Care (<http://www.health.gov.on.ca>),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca>),
- Health Canada, HC (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>),
- Greater Manchester Medicines Management Group (<http://gmmmg.nhs.uk/>),
- Lancashire Medicines Management Group (<http://www.lancsmmg.nhs.uk/>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (<http://www.pbs.gov.au/>),
- Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr/>),
- National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *trecator*, *ethionamide*. W wyniku przeprowadzone wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych dla produktu leczniczego Trecator.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (opisanymi w rozdziale 6) etionamid wymieniany jest obok nw. substancji czynnych, które można by zaliczyć do alternatywnych technologii medycznych w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej: klofazymina, protionamid, linezolid, cykloseryna i teryzydron (cykloseryna oraz klofazymina są sprowadzane do Polski w ramach tzw. importu docelowego, szczegółowe dane podano w rozdz. 8.). W wytycznych dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc odnalezione rekomendacje nie wymieniają etionamidu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) w Polsce aktualnie refundowanych jest 7 produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, zawierających pyrazynamid, etambutol, ofloksacynę, ryfampicynę i izoniazyd. Jednocześnie należy zauważyć, że w ocenianych wskazaniach mogą być refundowane jeszcze inne produkty lecznicze (posiadające jako jedno ze wskazań rejestracyjnych oceniane wskazania), które finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”. Jednakże na podstawie Obwieszczenia nie ma możliwości ich identyfikacji.

Tabela 7. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach.

Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
Etambutol									
Ethambutol Teva, kaps., 250 mg	240.0, Leki przeciwprątkowe - inne - etambutol	74,52	78,25	90,57	90,57	Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy	-	bezpłatny do limitu	0,00
Ofloksacyna									
Tarivid 200, tabl. powł., 200 mg	105.0, Chinolonowe leki przeciwbakteryjne - fluorochinolony do stosowania doustnego	12,95	13,60	15,75	7,36	Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	-	bezpłatny do limitu	8,39
Pyrazynamid									
Pyrazinamid Farmapol, tabl., 500 mg	113.0, Leki przeciwprątkowe - inne - pyrazynamid	60,48	63,50	74,35	74,35	Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	-	bezpłatny do limitu	0,00
Ryfampicyna									
Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 150 mg	111.1, Leki przeciwprątkowe - antybiotyki - ryfampicyna	45,36	47,63	56,08	45,91	Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	-	bezpłatny do limitu	10,17
Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 300 mg		75,60	79,38	91,82	91,82			bezpłatny do limitu	0,00
Rifampicyna + izoniazyd									
Rifamazid, kaps. twarde, 150 + 100 mg	111.2, Leki przeciwprątkowe - produkty złożone - izoniazyd z ryfampicyną	48,60	51,03	60,07	51,88	Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	-	bezpłatny do limitu	8,19
Rifamazid, kaps. twarde, 300 + 150 mg		86,40	90,72	103,76	103,76			bezpłatny do limitu	0,00
Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy									

W swojej opinii Konsultant Krajowy, prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel wskazuje na schemat leczenia wg WHO (uwzględniając komunikat WHO 2018 dot. aktualizacji wytycznych, które nastąpi w bieżącym roku). W dokumencie tym etionamid jest wymieniany razem z protionamidem w grupie leków C, po które sięga się przypadku, gdy nie można użyć leków z grup A oraz B. Ponadto, ekspert wskazuje, że „najtańsza technologia nie istnieje w leczeniu MDR-TB” oraz „nie można utworzyć zestawu złożonego z najtańszych leków przeciwprątkowych i oczekiwać, że będzie równie skuteczny jak zestaw leków zalecanych przez międzynarodowych ekspertów”.

Dr n. med. Jerzy Marczak, Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc, wskazuje, że stosowanie etionamidu „nie ma w swojej idei zastąpienia żadnej z dotychczas stosowanych metod leczenia, a w świetle rekomendacji WHO, stanowi jej konieczne ogniwo”, a lekiem z grupy C wg wytycznych WHO, który jest dostępny w Polsce jest „linezolid – koszt 10 sztuk tabletek 600 mg to ok. 1350 zł”.

Konsultant Wojewódzki, dr n. md. Robert Kieszko w swojej opinii również wskazuje na schemat leczenia wg wytycznych WHO, oraz że leczenie dobierane jest indywidualnie w zależności od współistniejących czynników takich jak inne choroby, wyniki badań testy oporności czy objawy uboczne, a etionamid mógłby być stosowany u ok. 20% pacjentów z MDR-TB. Ekspert wskazuje, że stosując etionamid nie zastosuje się któregoś spośród innych leków z grupy C (protionamidu, cykloseryny, teryzydonu, linezolid lub klofazyminy), a etionamid klofazymina i cykloseryna mają podobne ceny.

Biorąc pod uwagę powyższe dane komparatorem dla etionamidu w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej mógłby być protionamid. Natomiast we wskazaniu mykobakterioza płuc na podstawie zebranych danych, nie jest możliwe zidentyfikowanie alternatywnej technologii medycznej. Żaden produkt leczniczy zawierający protionamid nie jest refundowany w Polsce i nie podlegał ocenie Agencji, oraz nie jest dopuszczony w na terenie Polski do obrotu (Dz. Urz. Min. Zdr., poz. 23 z dnia 16 kwietnia 2018, Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych, w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej).

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.10.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Tabela 8. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Chorzy z gruźlicą płuc wielolekooporną, chorzy z mykobakteriozą płuc
Interwencja	Etionamid
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT Badania RCT Badania CCT
Inne	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

7.2.2. Ocena jakości badań

Nie dotyczy.

7.3. Wyniki

Nie dotyczy.

7.3.1. Badania pierwotne

7.3.1.1. Analiza skuteczności

Nie dotyczy.

7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacją z ulotki produktu leczniczego Trecator, do najczęstszych działań niepożądanych należą:

- w układzie żołądkowo-jelitowym: mdłości, wymioty, biegunka, ból brzucha, nadmierne ślinienie, metaliczny posmak, zapalenie żołądka, jadłowstręt i utrata masy (działania te wydają się być związane z dawką, a około 50% pacjentów nie toleruje 1 g w pojedynczej dawce. Efekty żołądkowo-jelitowe można zminimalizować przez zmniejszenie dawki, przez zmianę czasu podawania leku lub przez równoczesne podawanie środka przeciwwymiotnego);
- układ nerwowy: zaburzenia psychotyczne (włączając depresję), senność, zawroty głowy, niepokój, bóle głowy, niedociśnienie ortostatyczne; rzadkie raportowania dotyczyły zapalenia nerwu obwodowego, zapalenia nerwu wzrokowego, podwójnego widzenia, niewyraźnego widzenia i zespołu przypominającego pelagrę (w celu zapobiegania lub łagodzenia działań neurotoksycznych zaleca się równoczesne podawanie pirydoksyny);
- wątrobowe: przejściowy wzrost stężenia bilirubiny w osoczu oraz poziomu ASPAT i ALAT, zapalenie wątroby (z żółtaczką lub bez);
- pozostałe: reakcje nadwrażliwości (występujące rzadko, włączając w to wysypkę, nadwrażliwość na światło, trombocytopenia, plamicę), hipoglikemia, niedoczynność tarczycy, ginekomastia, impotencja i trądzik, ponadto u pacjentów z cukrzycą przyjmowanie etionamidu może powodować trudności w jej terapii.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

7.3.1.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla obu analizowanych wskazań.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem, otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Trecator w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 - wrzesień 2018. Z otrzymanych danych wynika, że w tym okresie sprowadzono łącznie 97 (+ 9 w toku) opakowań na łączną kwotę ponad 214 tys. zł (237 tys. zł z uwzględnieniem postępowań w toku). Udostępnione przez MZ dane refundacyjne nie zawierają informacji czy jest to koszt netto czy brutto.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji produktu leczniczego Trecator przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Informacje dotyczące refundacji produktu Trecator (etionamid) w imporcie docelowym we wnioskowanych wskazaniach w okresie: lipiec 2016 – wrzesień 2018.

Wskazanie	Nazwa produkt leczniczego	Postać, wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach (wiek pacjentów)	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację (w nawiasie kwota z uwzględnieniem postępowań w toku) [zł]
Gruźlica wielolekooporna	Trecator	Tabletki á 250 mg, 100 sztuk	14+2 (40, 35, 57, 24, 50, 47, 37, 66, 29, 66, 53, 56, 23, 37)	3	85 (+9 w toku)	188 380,40 (210 542,80)
Mykobakterioza płuc			2 (59, 69)	7	12	26 594,88
				SUMA	97 (+9 w toku)	214 975,28 (237 137,68)

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że Minister wydał również zgodę na refundację w okresie od lipca 2016 do września 2018 r. dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc, tj.:

- Capreomycin (proszek, ampułka á 1g) łącznie 420 opakowań na kwotę 96 600 zł;
- Cycloserine (kapsułki á 250 mg), łącznie 155 (+7 dla postępowań w toku) opakowania na kwotę 91 883,70 zł (96 033,60 zł z uwzględnieniem postępowań w toku);
- Lamprene (kapsułki á 100 mg) łącznie 30 (+3 dla postępowań w toku) opakowań na kwotę 23 783,07 zł (26 161,41 zł z uwzględnieniem postępowań w toku).
- Mycobutin (kapsułki á 150 mg) łącznie 241 (+10 dla postępowań w toku) opakowań na kwotę 129 619,40 zł (134 997,80 zł z uwzględnieniem postępowań w toku).

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Import docelowy produktów leczniczych innych niż Trecator we wnioskowanych wskazaniach w okresie lipiec 2016 - wrzesień 2018 r.

Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Postać, wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach (wiek pacjentów)	Liczba wniosków – (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację (w nawiasie kwota z uwzględnieniem postępowań w toku) [zł]
Gruźlica płuc wielolekooporna	Capreomycin	proszek, ampułka á 1g	3 (59, 70, 37)	5	420	96 600,00
Mykobakterioza płuc			-	-	-	-
Gruźlica płuc wielolekooporna	Cycloserine	kapsułki á 250 mg, 100 kapsułek	18 + 2 osoby bez PESEL (40, 35, 65, 83, 57, 24, 26, 50, 63, 47, 29, 37, 66, 66, 53, 23, 45, 37)	42 (+2 w toku)	117 (+7 dla postępowań w toku)	69 357,30 (73 507,20)
Mykobakterioza płuc			3 (63, 83, 35)	10	38	22 526,40
Gruźlica płuc wielolekooporna	Lamprene	kapsułki á 100 mg, 100 kapsułek	7 (65, 83, 24, 26, 50, 63, 29, 63)	14 (+2 w toku)	28 (+3 dla postępowań w toku)	22 197,53 (24 575,87)
Mykobakterioza płuc			1 (60)	2	2	1 585,54
Gruźlica płuc wielolekooporna	Mycobutin	kapsułki á 150 mg, 30 kapsułek	5 (70, 65, 63, 59, 33)	7 (+1 w toku)	47 (+2 dla postępowań w toku)	25 278,48 (26 354,16)
Mykobakterioza płuc			17 (59, 63, 49, 71, 52, 49, 62, 33, 60, 49, 51, 59, 63, 53, 74, 36, 66)	25 (+1 w toku)	194 (+8 dla postępowań w toku)	104 340,96 (108 643,68)
					SUMA	341 886,20 (353 792,90)

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 21.09.2018 r., znak: PLD.46434.4730.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 21.09.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trecator (ethionamide), tabletki á 250 mg we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc.

Problem zdrowotny

Gruźlica płuc wielolekooporna

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in. Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia, a szczególnie kaszlu. Prątki znajdują się w drobnych kropelkach płwociny, które, wysychając w powietrzu, tworzą tzw. Jądra kropielek o średnicy 1-5 µm. Zawierają one 2 lub 3 prątki, które mogą być inhalowane aż do pęcherzyków płucnych, zwłaszcza do dolnych części płatów górnych i górnych części płatów dolnych. Rozpoznanie bywa trudne i często polega na wykluczeniu innych chorób. Rozpoznanie potwierdza się posiewem materiału zależnie od umiejscowienia zmian chorobowych, w przypadku podejrzenia gruźlicy płuc szybką i tanią metodą jest badanie rozmazu płwociny (należy je wykonać przynajmniej 3-krotnie).

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a potem wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy następuje krwioplucie. Duszność pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy (m. in. w serowatym zapaleniu płuc, prosówce gruźliczej), w których może dojść do niewydolności oddechowej. W badaniu podmiotowym zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości, z wyjątkiem chorych z zaawansowanymi zmianami, u których występują przede wszystkim objawy typowe dla nacieku w płucach lub jamy.

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. Odporność wielolekowa (MDR) jest wtedy, gdy prątki są odporne, na co najmniej INH i ryfampicynę.

W leczenie gruźlicy MDR, WHO wyróżnia 4 grupy leków:

- grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscyna, gatyfloksacyna (nie należy stosować ofloksacyny ani cyprofloksacyny)
- grupa B: leki podawane pozajelitowo – kapreomycyna, kanamycyna, amikacyna
- grupa C: ETA, protionamid, cykloseryna, teryzydron, linezolid, klofazymina
- grupa D1: INH w dużej dawce i EMB; D2: bedakilina i delamanid; D3: kwas paraaminosalicylowy, imipenem z cylastyną, meropenem, amoksycylina z kwasem klawulanowym.

Chorzy powinni otrzymywać ≥ 4 leki przeciwprątkowe o prawdopodobnej skuteczności oraz PZA, (jeśli prątki odporne na PZA lub pacjent nie toleruje leku, stosuje się inny lek z grupy C lub D2, ostatecznie z D3). W każdym przypadku stosuje się lek z grupy A oraz z grupy B, wybrane na podstawie lekowrażliwości. Chorzy powinni przyjmować także ≥ 2 leki z grupy C. Jeśli nie można wybrać zalecanej liczby leków z grup A, B i C, sięga się po leki z grupy D (preferuje się podawanie leków, których chory wcześniej nie przyjmował). Intensywna faza leczenia (z lewkiem podawanym pozajelitowo) powinna trwać ≥ 8 miesięcy, a całe leczenie ≥ 20 miesięcy. W 2016 r. zarejestrowano 46 przypadków gruźlicy wielolekoopornej.

Mykobakterioza płuc

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze.

NTM są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, często są tylko saprofitami, które kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. NTM z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością, zarówno ogólną jak i miejscową. Mykobakteriozy występują głównie u osób zakażonych HIV (stanowiąc u nich chorobę wskaźnikową AIDS) leczonych inhibitorami TNF, osób, które przebyły gruźlicę, chorych na pylicę płuc, chorych na mukowiscydozę, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, osób z rozstrzeniami oskrzeli oraz alkoholików.

Zakażenie może być bezobjawowe lub klinicznie jawne. Zmiany chorobowe wywołane przez NTM najczęściej występują w płucach, węzłach chłonnych i skórze, ale choroba może mieć charakter rozszany i wielonarządowy (bardzo rzadko u osób niezakażonych HIV). Zakażenie NMT nie przenosi się prawdopodobnie z człowieka na człowieka ani ze zwierząt na człowieka. Mykobakteriozy przebiegają z wytworzeniem ziarniaków i obraz morfologiczny zmian przypomina gruźlicę. Dodatni może być odczyn tuberkulinowy. Najczęstszym objawem mykobakteriozy jest przewlekły kaszel z odkrztuszaniem i osłabienie, rzadziej gorączka i poty. W mykobakteriozie w postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych występuje gorączka i duszność. Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący.

W mykobakteriozie wywołanej przez *M. kansasii* zaleca się podanie INH, EMB i ryfampicyny. Leczenie mykobakteriozy wywołanej przez MAC polega na podawaniu: klarytromycyny lub azytromycyny oraz EMB i ryfampicyny lub ryfabutyliny. Mykobakteriozy wywołane przez *M. xenopi* i *M. malmoense* leczy się jak mykobakteriozę MAC. Leczenie mykobakteriozy wywołanej przez *M. abscessus* w wielu przypadkach kończy się niepowodzeniem, stosuje się 3 lub 4 z następujących leków: amikacyna, cefoksytyna, imipenem, klofazymina, linezolid, makrolid, tygecyklina, moksyflokscyna.

Alternatywne technologie medyczne

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że Minister wydał zgodę na refundację w okresie lipiec 2016-wrzesień 2018 dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc: Capreomycin (proszek, ampułka á 1g), Cycloserine (kapsułki á 250 mg), Lamprene (kapsułki á 100 mg) oraz Mycobutin (kapsułki á 150 mg) na łączną kwotę 341 886,20 zł (353 792,90 zł - licząc z wnioskami, których postępowania są w toku).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) w Polsce aktualnie refundowanych jest 7 produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, zawierających pyrazynamid, etambutol, ofloksacyne, ryfampicynę i izoniazyd.

W swojej opinii Konsultant Krajowy, prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel wskazuje na schemat leczenia wg WHO (uwzględniając komunikat WHO 2018 dot. aktualizacji wytycznych, które nastąpi w bieżącym roku). W dokumencie tym etionamid jest wymieniany razem z protionamidem w grupie leków C, po które sięga się przypadku, gdy nie można użyć leków z grup A oraz B. Ponadto, ekspert wskazuje, że „najtątsza technologia nie istnieje w leczeniu MDR-TB” oraz „nie można utworzyć zestawu złożonego z najtańszych leków przeciwprątkowych i oczekiwać, że będzie równie skuteczny jak zestaw leków zalecanych przez międzynarodowych ekspertów”.

Dr n. med. Jerzy Marczak, Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc, wskazuje, że stosowanie etionamidu „nie ma w swojej idei zastąpienia żadnej z dotychczas stosowanych metod leczenia, a w świetle rekomendacji WHO, sanowi jej konieczne ogniwo”, a lekiem z grupy C wg wytycznych WHO, który jest dostępny w Polsce jest „linezolid – koszt 10 sztuk tabletek 600 mg to ok. 1350 zł”.

Konsultant Wojewódzki, dr n. md. Robert Kieszko w swojej opinii również wskazuje na schemat leczenia wg wytycznych WHO, oraz że leczenie dobierane jest indywidualnie w zależności od współistniejących czynników takich jak inne choroby, wyniki badań testy oporności czy objawy uboczne, a etionamid mógłby być stosowany u ok. 20% pacjentów z MDR-TB. Ekspert wskazuje, że stosując etionamid nie zastosuje się któregoś spośród innych leków z grupy C (protionamidu, cykloseryny, teryzydony, linezolid lub klofazyminy), a etionamid klofazymina i cykloseryna mają podobne ceny.

Biorąc pod uwagę przedstawione dane komparatorem dla etionamidu w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej mógłby być protionamid. Natomiast we wskazaniu mykobakterioza płuc na podstawie zebranych danych, nie jest możliwe zidentyfikowanie alternatywnej technologii medycznej. Żaden produkt leczniczy zawierający protionamid nie jest refundowany w Polsce i nie podlegał ocenie Agencji, oraz nie jest dopuszczony w na terenie Polski do obrotu.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych. Wśród nich 4 dotyczą leczenia MDR-TB: oraz 6 dotyczy leczenia mykobakteriozy płuc.

Wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej:

- ERS i ECDC 2018 podają schemat leczenia w oparciu o wytyczne WHO. **Etionamid znajduje się** wśród leków drugiego rzutu w grupie leków C, z której w schemacie leczenie wybiera się, co najmniej dwa leki, spośród: ETA/protionamid, cykloseryna/teryzydon, linezolid, klofazymina.

- WHO 2016 - **etionamid znajduje się** wśród leków drugiego rzutu w grupie leków C, z której w schemacie leczenia wybiera się, co najmniej dwa leki, spośród: ETA/protionamid, cykloseryna/teryzidon, linezolid, klofazymina.
- PTChP 2013 podają schemat leczenia w oparciu o wytyczne WHO. Wg wytycznych PTChP 2013 chorzy powinni przyjmować 5 leków: PZA, parenteralny lek przeciwprątkowy, fluorochinolon, **ETA** lub protionamid oraz cykloserynę.
- CTS 2014A zalecają leczenie MDR-TB lekami drugiego rzutu, wśród nich **wymieniają etionamid**.

Wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc:

- ATS/IDSA 2007 – wytyczne nie wymieniają etionamidu w swoich rekomendacjach, wskazują jedynie, że etionamid był stosowany w leczeniu zakażeń MAC opornych na makrolidy, i niektóre szczepy NTM mogą wykazywać wrażliwość na lek;
- DZK/DGP 2016 – wytyczne nie wymieniają etionamidu w swoich rekomendacjach, wskazują jedynie, że w przypadku nietolerancji lub oporności MAC na makrolidy można włączać kolejne leki jak: moksyflokscyna, protionamid/ETA (w oparciu o dane z doświadczenia klinicznego), klofazymina.

Wytyczne BTS 2017, USCFF/ECFS 2015, JST/JRS 2012 i CTS 2014b dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc **nie wymieniają etionamidu**.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzone wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych dla produktu leczniczego Trecator.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacją z ulotki produktu leczniczego Trecator, do najczęstszych działań niepożądanych należą:

- w układzie żołądkowo-jelitowym: mdłości, wymioty, biegunka, ból brzucha, nadmierne ślinienie, metaliczny posmak, zapalenie żołądka, jadłowstręt i utrata masy (działania te wydają się być związane z dawką, a około 50% pacjentów nie toleruje 1 g w pojedynczej dawce. Efekty żołądkowo-jelitowe można zminimalizować przez zmniejszenie dawki, przez zmianę czasu podawania leku lub przez równoczesne podawanie środka przeciwwymiotnego);
- układ nerwowy: zaburzenia psychotyczne (włączając depresję), senność, zawroty głowy, niepokój, bóle głowy, niedociśnienie ortostatyczne; rzadkie raportowania dotyczyły zapalenia nerwu obwodowego, zapalenia nerwu wzrokowego, podwójnego widzenia, niewyraźnego widzenia i zespołu przypominającego pelagrę (w celu zapobiegania lub łagodzenia działań neurotoksycznych zaleca się równoczesne podawanie pirydoksyny);
- wątrobowe: przejściowy wzrost stężenia bilirubiny w osoczu oraz poziomu ASPAT i ALAT, zapalenie wątroby (z żółtaczką lub bez);
- pozostałe: reakcje nadwrażliwości (występujące rzadko włączając w to wysypkę, nadwrażliwość na światło, trombocytopenia, płamicę), hipoglikemia, niedoczynność tarczycy, ginekomastia, impotencja i trądzik, ponadto u pacjentów z cukrzycą przyjmowanie etionamidu może powodować trudności w jej terapii.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

Opinie ekspertów

W toku prac nad zleceniem otrzymano 3 opinie ekspertów dotyczące stosowania etionamidu w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej i mykobakteriozy płuc.

W opinii Konsultanta Krajowego prof. dr hab. n. med. Haliny Batura-Gabryel a także Konsultantów Wojewódzkich, dr n. med. Roberta Kieszko oraz dr n. med. Jerzego Marczaka, etionamid powinien być refundowany we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast we wskazaniu mykobakterioza płuc lek nie powinien być refundowany, ponieważ brak jest zaleceń oraz dowodów na jego skuteczność.

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ATS/IDSA 2007	Griffith DE, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2007;175:367–416
BTS 2017	Haworth CS, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). <i>Thorax</i> 2017;72:ii1-ii64
CTS 2014A	Canadian Tuberculosis Standards 7 th edition, Chapter 8: Drug-Resistant Tuberculosis. https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html (data dostępu: 11.10.2018)
CTS 2014B	Canadian Tuberculosis Standards 7 th edition, Chapter 11: Nontuberculous Mycobacteria. https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html (data dostępu: 11.10.2018)
DZK/DGP 2016	Schoenfeld N, et al. Recommendations of the German Central Committee against Tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the Diagnosis and Treatment of Non-tuberculous Mycobacterioses. <i>Pneumologie</i> 2016; 70: 250-76
ERS/ECDC 2018	Migliori GB, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. <i>Eur Respir J</i> 2018; 51: 1702678
JST/JRS 2012	Guidelines for chemotherapy of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease – 2012 revised version. <i>Kekkaku</i> 2013; 88(1):29-32
PTChP 2013	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci, <i>Pneumon Alergol Pol.</i> 2013;81(4):323–379
USCFF/ECSF 2015	Floto RA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. <i>Thorax</i> 2016;71:i1-i22
WHO 2016	World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneva: WHO; 2016.

Pozostałe źródła

IGiChP 2018	Biuletyn Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, www.igichp.edu.pl/pobierz/biuletyn_2017a.zip (dostęp: 05.10.2018)
Opracowanie AOTMiT OT.4311.19.2018	Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodných. Opracowanie Nr: OT.4311.19.2018, 27 kwietnia 2018 r.
PZH 2018	NIZP-PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku, podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 1.03.2018 r.”, http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (dostęp: 05.10.2018)
Ulotka Trecator	Trecator® (ethionamide tablets, USP) Tablets. Pfizer, distributed by Wyeth Pharmaceuticals Inc A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101, LAB-068-5.0. Revised: 04/2018, http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?format=PDF&id=473 (dostęp: 01.10.2018 r.)
WHO 2018	Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), WHO 2018; http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/ (dostęp: 22.10.2018)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania wtórne dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	ethionamide.ab,kw,ti.	598
2	exp ethionamide/	3446
3	1 or 2	3525
4	exp multidrug resistant tuberculosis/	6129
5	tuberculosis.ab,kw,ti.	141668
6	"resistan*".ab,kw,ti.	1015470
7	5 and 6	22686
8	4 or 7	24240
9	3 and 8	1935
10	limit 9 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and (article or article in press))	11

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania pierwotne dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	ethionamide.ab,kw,ti.	598
2	exp ethionamide/	3446
3	1 or 2	3525
4	exp multidrug resistant tuberculosis/	6129
5	tuberculosis.ab,kw,ti.	141668
6	"resistan*".ab,kw,ti.	1015470
7	5 and 6	22686
8	4 or 7	24240
9	3 and 8	1935
10	limit 9 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (article or article in press))	64

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania wtórne dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#21	Search (#12) AND #16 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans; English	6
#17	Search (#12) AND #16	470
#16	Search (#14) OR #15	22828
#15	Search (tuberculosis[Title/Abstract]) AND resistan*[Title/Abstract]	21494
#14	Search "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]	7049
#12	Search (#10) OR #11	1626
#11	Search ethionamide[Title/Abstract]	902
#10	Search "Ethionamide"[Mesh]	1274

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania pierwotne dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#29	Search (#12) AND #16 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Humans; English	39
#17	Search (#12) AND #16	470
#16	Search (#14) OR #15	22828
#15	Search (tuberculosis[Title/Abstract]) AND resistan*[Title/Abstract]	21494
#14	Search "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]	7049
#12	Search (#10) OR #11	1626
#11	Search ethionamide[Title/Abstract]	902
#10	Search "Ethionamide"[Mesh]	1274

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania wtórne i pierwotne we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	MeSH descriptor: [Ethionamide] explode all trees	35
#2	(ethionamide):ti,ab,kw	84
#3	#1 or #2	84
#4	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	106
#5	(tuberculosis):ti,ab,kw	4976
#6	(resistan*):ti,ab,kw	54556
#7	#5 and #6	759
#8	#7 or #4	759
#9	#8 and #3 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#10	#8 and #3 in Trials	29

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania wtórne dla wskazania mykobakterioza płuc

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	ethionamide.ab,kw,ti.	598
2	exp ethionamide/	3446
3	1 or 2	3525
4	exp atypical mycobacteriosis/ or exp atypical mycobacterium/	6511
5	"mycobacter*".af.	114718
6	exp mycobacteriosis/	172469
7	4 or 5 or 6	222751
8	(pulmona* or lung* or pneumo*).af.	1807751
9	3 and 7 and 8	1317
10	limit 9 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and (article or article in press))	10

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania pierwotne dla wskazania mykobakterioza płuc

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	ethionamide.ab,kw,ti.	598
2	exp ethionamide/	3446
3	1 or 2	3525
4	exp atypical mycobacteriosis/ or exp atypical mycobacterium/	6511
5	"mycobacter*".af.	114718
6	exp mycobacteriosis/	172469
7	4 or 5 or 6	222751
8	(pulmona* or lung* or pneumo*).af.	1807751
9	3 and 7 and 8	1317
10	limit 9 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) and (article or article in press))	53

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania wtórne dla wskazania mykobakterioza płuc

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#19	Search ((#5) AND #11) AND #14 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans; English	3
#15	Search ((#5) AND #11) AND #14	212
#14	Search (((pulmona*) OR lung) OR lungs) OR pneumo*	1290972
#11	Search ((#6) OR #8) OR #10	115596
#10	Search "Mycobacterium Infections, Nontuberculous"[Mesh]	9062
#8	Search "Nontuberculous Mycobacteria"[Mesh]	10368
#6	Search mycobacter*	115518
#5	Search (#1) OR #4	1626
#4	Search "Ethionamide"[Mesh]	1274
#1	Search ethionamide[Title/Abstract]	902

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania pierwotne dla wskazania mykobakterioza płuc

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#27	Search ((#5) AND #11) AND #14 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Humans; English	19
#15	Search ((#5) AND #11) AND #14	212
#14	Search (((pulmona*) OR lung) OR lungs) OR pneumo*	1290972
#11	Search ((#6) OR #8) OR #10	115596
#10	Search "Mycobacterium Infections, Nontuberculous"[Mesh]	9062
#8	Search "Nontuberculous Mycobacteria"[Mesh]	10368
#6	Search mycobacter*	115518
#5	Search (#1) OR #4	1626
#4	Search "Ethionamide"[Mesh]	1274
#1	Search ethionamide[Title/Abstract]	902

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 01.10.2018 r.) – badania wtórne i pierwotne we wskazaniu mykobakterioza płuc

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	MeSH descriptor: [Ethionamide] explode all trees	35
#2	(ethionamide):ti,ab,kw	84
#3	#1 or #2	84
#4	(mycobacter*)	1788
#5	MeSH descriptor: [Nontuberculous Mycobacteria] explode all trees	63
#6	MeSH descriptor: [Mycobacterium Infections, Nontuberculous] explode all trees	142
#7	#4 or #5 or #6	1789
#8	(pulmona* or lung* or pneumo*)	90895
#9	#3 and #7 and #8 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#10	#3 and #7 and #8 in Trials	3

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA dla badań pierwotnych we wskazaniu mykobakterioza płuc

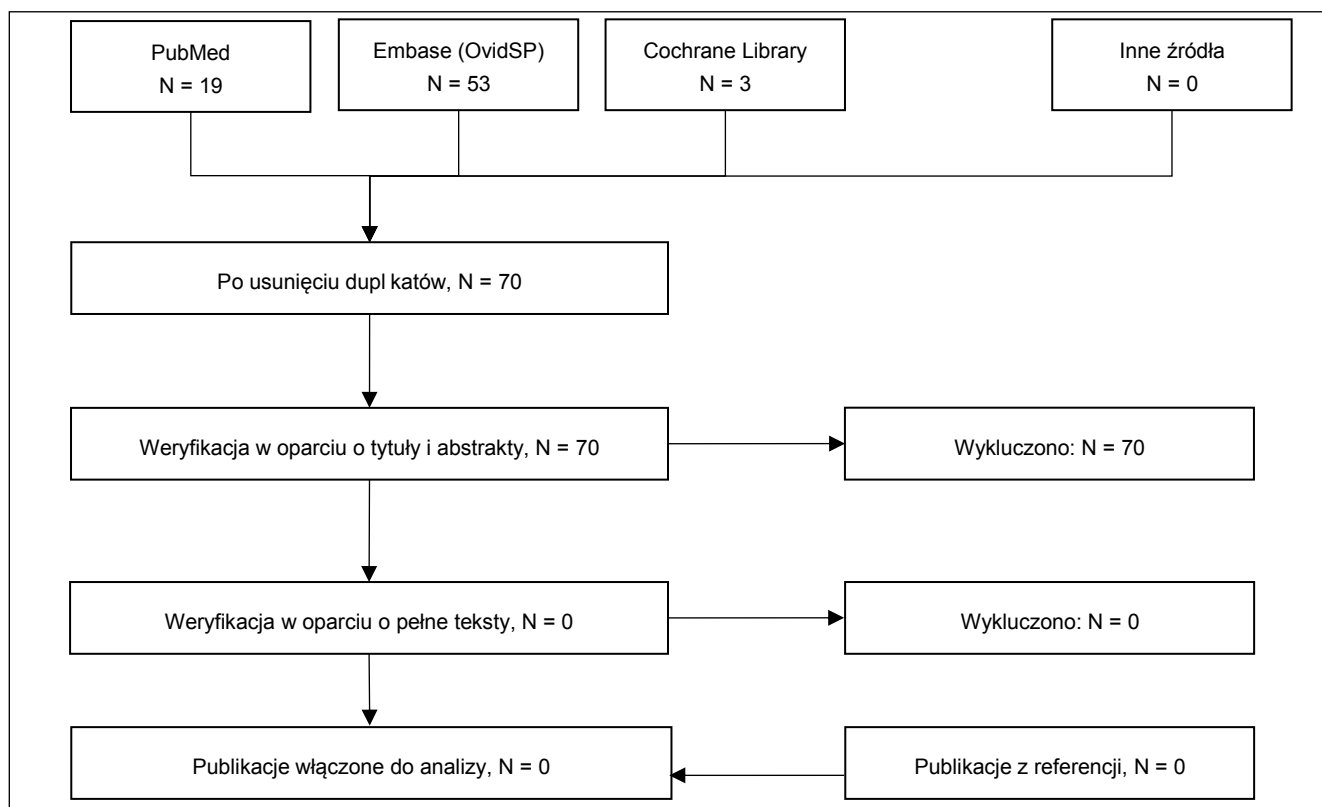


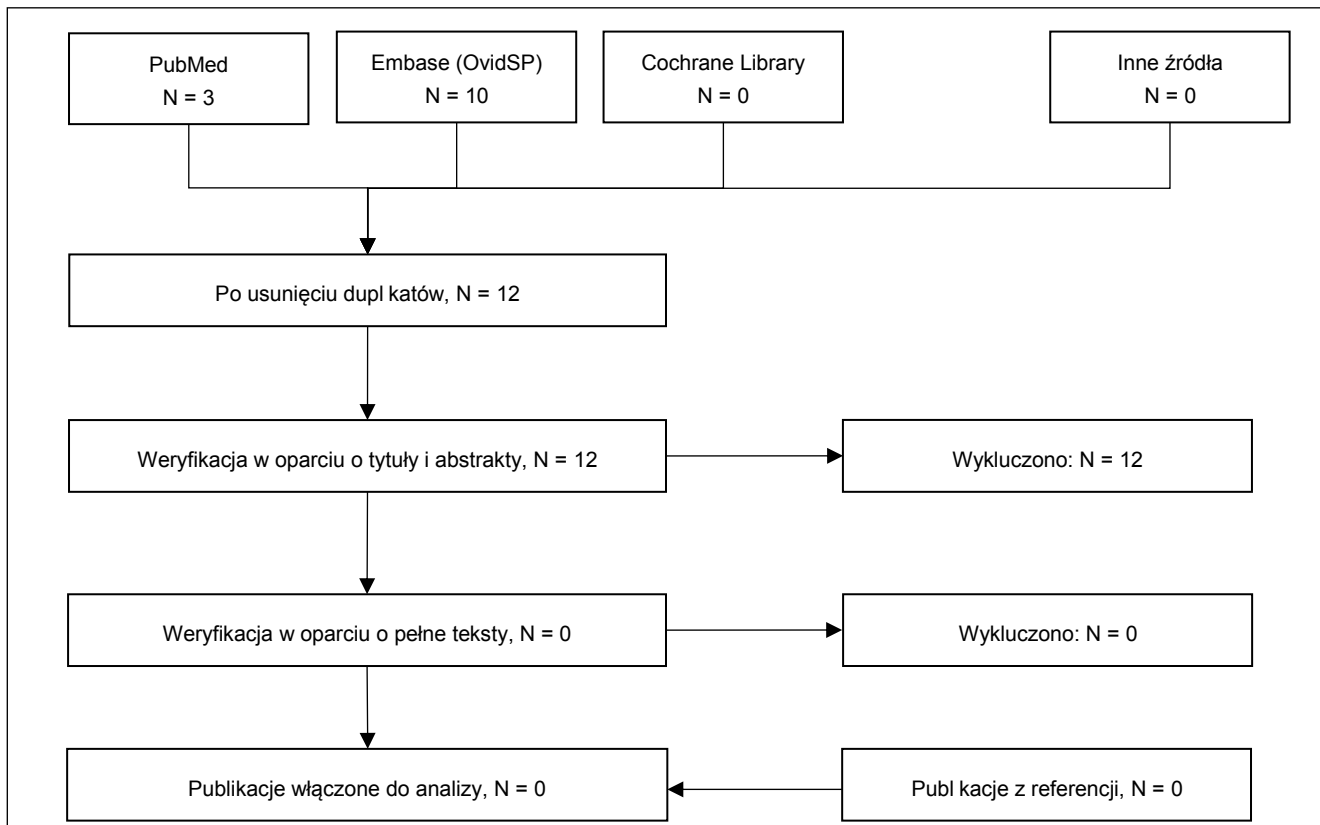
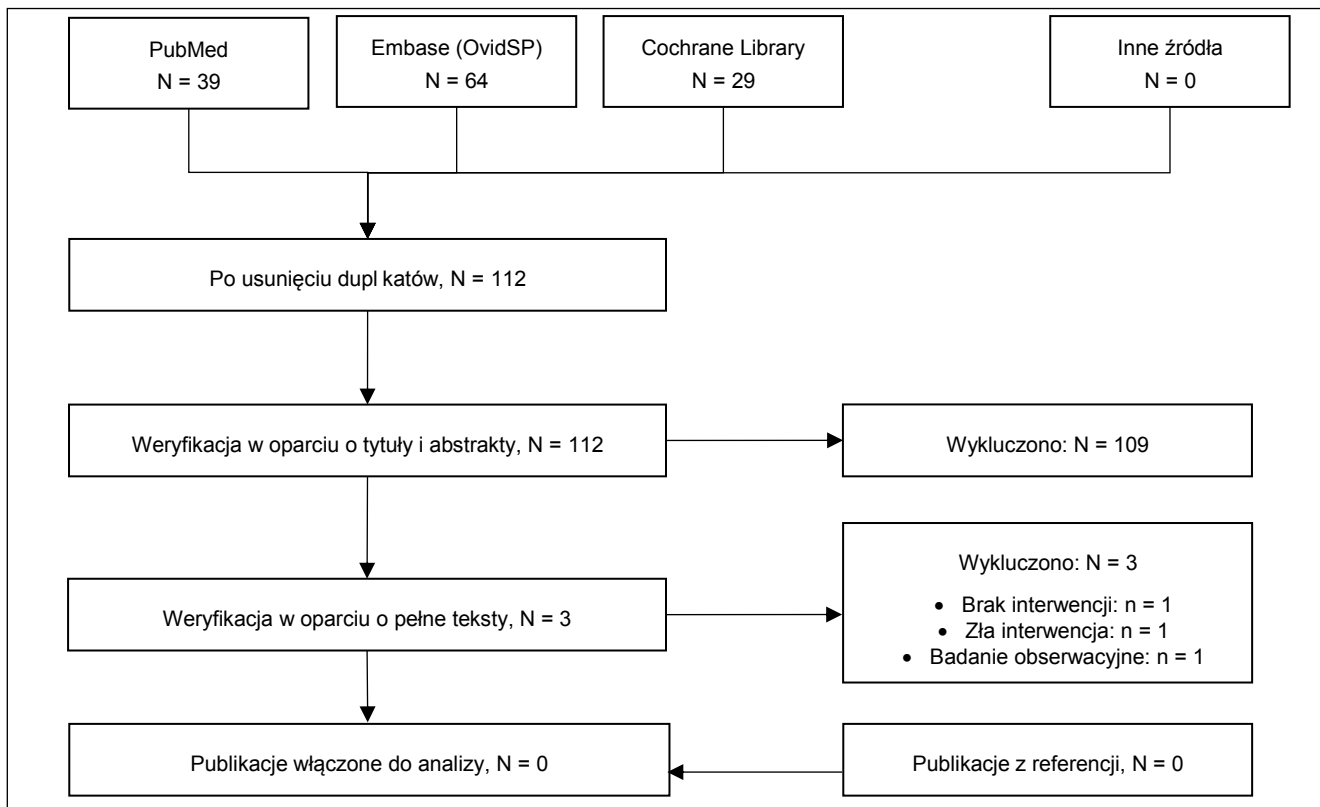
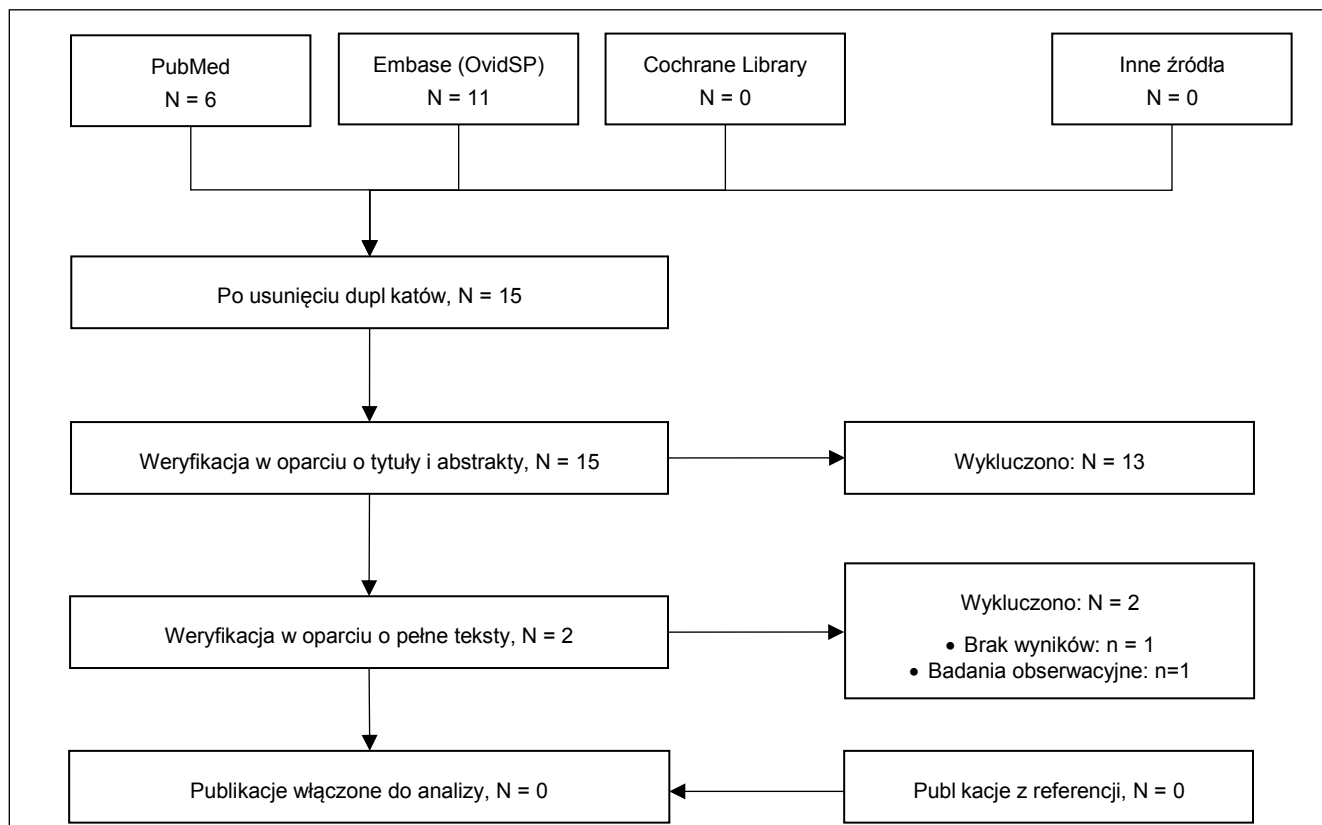
Diagram selekcji badań PRISMA dla badań wtórnych we wskazaniu mykobakterioza płuc**Diagram selekcji badań PRISMA dla badań pierwotnych we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna**

Diagram selekcji badań PRISMA dla badań wtórnych we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna**11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu**

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
Badania wtórne		
1	Migliori GM, et al. Drug resistance beyond extensively drugresistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. Eur Respir J 2013; 42:169-79	Brak wyodrębnionych wyników dla etionamidu
2	Dey T, et al. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013; 68:284-93	Analiza badań obserwacyjnych
Badania pierwotne		
1	Bollela VR, et al. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2016; 20(8):1099-104.	Brak interwencji
2	Diacon AH, et al. Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance. Antimicrob Agents Chemother 2012; 53(6):3271-6	Niezgodna interwencja
3	Escudero E, et al. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualised therapy. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(4):409-14	Badanie obserwacyjne (prospektywne kohortowe)