



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Trecator (etionamid), tabletki, 250 mg;**  
**Ethide 250 mg (etionamid), tabletki, 250 mg**

**we wskazaniach:**

gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.43.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.36.2018)

Data ukończenia: 29.12.2021

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.....	5
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>11</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	11
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	11
3.5. Podsumowanie .....	14
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>17</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>18</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	18
7.2. Diagram PRISMA .....	22

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Trecator (etionamid), tabletki, 250 mg;
- Ethide 250 mg (etionamid), tabletki, 250 mg,

we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.36.2018.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 106/2018 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej etionamid we wskazaniu gruźlica wielolekooporna płuc. Dla wskazania mykobakterioza płuc wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 106/2018<sup>1</sup>.

W ramach poprzedniego raportu ocena dotyczyła produktu leczniczego Trecator, zawierającego substancję czynną etionamid. W ramach niniejszego raportu oprócz produktu Trecator, ocena dotyczy także innego produktu zawierającego etionamid – produktu Ethide 250 mg.

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

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Dla analizowanych wskazań oceniane przez AOTMiT w ramach procedury importu docelowego były także:

- produkt Lamprene (klofazymina) – dla którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 90/2021 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu gruźlica wielolekooporna płuc i mykobakterioza płuc<sup>2</sup>;
- Cycloserine Capsules (cykloseryna) – dla którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 92/2021 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu gruźlica wielolekooporna płuc. Dla wskazania mykobakterioza płuc wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2021 oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 92/2021<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5733-185-2018-zlc> (dostęp: 27.12.2021)

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7431-95-2021-zlc> (dostęp: 28.12.2021)

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7429-94-2021-zlc> (dostęp: 28.12.2021)

## 1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1088.2021.1.AK dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach. Na podstawie danych dostarczonych przez MZ można wskazać, że cena jednego opakowania produktu leczniczego Trecator tabletki 250 mg wynosi 2 973,11 zł za 100 tabletek, natomiast produktu leczniczego Ethide 250 mg, tabletki 250 mg wynosi 185,19 zł za 60 tabletek. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych w ocenianych wskazaniach**

Wskazanie	Produkt	Liczebność populacji (A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach; B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków)	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [tys. PLN]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
<b>Gruźlica płuc wielolekooporna</b>	Trecator (etionamid) tabletki 250 mg r	A = 7 B = 8	28	83 247,08	Lamprene Cyclorine Capreomycin Mycobutin
	Ethide 250 mg (etionamid) tabletki 250 mg	A = 1 B = 1	6	1 111,14	Lamprene Cyclorine Capreomycin Mycobutin
<b>Mykobakterioza płuc</b>	Trecator (etionamid) tabletki 250 mg	A = 1 B = 1	6	17 838,66	Lamprene Cyclorine Mycobutin

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 6.12.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) oraz mykobakteriozy płuc opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- American Thoracic Society ([www.thoracic.org](http://www.thoracic.org));
- European Respiratory Society ([www.ersnet.org](http://www.ersnet.org));
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- Infectious Disease Society of America ([www.idsociety.org](http://www.idsociety.org));
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc ([www.ptchp.org](http://www.ptchp.org));
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania;
- Sumsearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- World Health Organization (<http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, w tym 3 rekomendacje dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej (ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2020) oraz jedną rekomendację dotyczącą leczenia mykobakteriozy płuc (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na możliwość stosowania **etionamidu** jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w MDR-TB. Należy wziąć pod uwagę, że na leczenie gruźlicy wielolekoopornej lub mykobakteriozy płuc składa się wiele leków, które wchodzi w schematy terapeutyczne dopasowane pod konkretnego pacjenta, ze względu na preferencję, wrażliwość czy oporność na konkretną substancję.

Wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej, rekomendują stosowanie (silne zalecenie, niska pewność dowodów) lewofloksacyny/moksyfloksacyny i bedakiliny. Autorzy sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Eksperti sugerują niestosowanie **etionamidu**/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami.

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR-TB oporną na ryfampicynę gruźlicę (ang. rifampicin-resistant, RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzydol). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), **etionamid** lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Wytyczne wskazują że **etionamid** lub protionamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje stworzenia schematu.

Rekomendacje ERS/ECDC 2018 opierają się na wytycznych WHO z 2016 r., stąd nie są już aktualne. Najnowsze wytyczne WHO z 2020 r. zmieniają m.in. grupy leków włączanych do schematu terapeutycznego.

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyfloksacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tetryzolid jako leki

alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Gruźlica płuc wielolekooporna</b>	
<p><b>ERS/ECDC 2018 (Europa)</b></p>	<p>W dokumencie przedstawiono standardy leczenia gruźlicy w Unii Europejskiej. Wytyczne zalecają stosowanie schematów rekomendowanych przez wytyczne WHO z 2016 roku. W leczeniu gruźlicy MDR, WHO (2016 r.) wyróżnia 4 grupy leków: – Grupa A: fluorochinolony – lewofloksacyna, moksyflokscyna, gatyfloksacyna – Grupa B: leki w drugiej linii podawane pozajelitowo – amikacyna, kapreomycyna, kanamycyna, (streptomycyna) – Grupa C: inne podstawowe leki stosowane w drugiej linii leczenia – <b>etionamid</b>/protionamid, cykloseryna/teryzydol, linezolid, klofazymina – Leki dodane (niebędące składowymi podstawowe schematu MDR-TB). Grupa D1:– izoniazyd w dużej dawce, pirazynamid, etambutol; D2: bedakilina, delamanid; D3: kwas p-aminosalicylowy, imipenem z cylastyną, meropenem, amoksylicyna z kwasem klawulanowym, (tioacetazon u osób HIV-negatywnych) Specyficzne wymagania UE Leczenie nowymi lekami, w tym bedakiliną i delamanidem, wraz z lekami o zmienionym przeznaczeniu, takimi jak linezolid i klofazymina oraz lekami drugiego rzutu, na które prawdopodobnie szczep <i>M. tuberculosis</i> może być wrażliwy, jest wymagane u pacjentów cierpiących na gruźlicę z opornością wielolekową rozszerzoną (ang. Extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB) lub pacjentów cierpiących na zakażenia szczepami opornymi na fluorochinolony lub preparaty do wstrzykiwania drugiego rzutu. W przypadku pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem fluorochinolonów lub preparatów do wstrzykiwania drugiego rzutu można również rozważyć nowe i leki o zmienionym przeznaczeniu. <i>Siła zaleceń: Brak informacji.</i></p>
<p><b>ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 (Świat)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia gruźlicy lekoopornej. <u>Zalecenia dotyczące wybór skutecznego schematu leczenia MDR-TB i czasu trwania leczenia (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie co najmniej pięciu leków w fazie intensywnego leczenia i czterech leków w fazie kontynuacji leczenia;</li> <li>• czas trwania intensywnej fazy leczenia od 5 do 7 miesięcy po konwersji hodowli;</li> <li>• łączny czas trwania leczenia od 15 do 21 miesięcy po konwersji hodowli;</li> <li>• u pacjentów z pre-XDR-TB (ang. pre-extremely drug-resistant) i XDR-TB, którzy są podgrupami MDR-TB, całkowity czas leczenia od 15 do 24 miesięcy po konwersji hodowli.</li> </ul> <p><u>Eksperci rekomendują, dot. wyboru leków doustnych w leczeniu MDR-TB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączenie do schematu leczenia fluorochinolonu późniejszej generacji (lewofloksacyna lub moksyflokscyna). (Silne zalecenie, niska pewność dowodów);</li> <li>• włączenie do schematu leczenia bedakilinę (Silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów).</li> </ul> <p><u>Eksperci sugerują włączenie do schematu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linezolidu, klofazyminy, cykloseryny (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• etambutolu tylko wtedy, gdy nie można połączyć innych, bardziej skutecznych leków, tak aby osiągnąć łącznie pięć leków w schemacie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• pirazynamidu do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB lub gruźlicą oporną na izoniazyd, ale bez oporności na pirazynamid (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• Amikacyny lub streptomycyny, w przypadku potwierdzenia wrażliwości na nie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• Karbapenemów (zawsze należy stosować z amoksylicyną-kwasem klawulanowym) (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów).</li> </ul> <p>Panel ekspertów niniejszych wytycznych nie był w stanie wydać zaleceń klinicznych dla delamanidu ze względu na brak odnalezienia odpowiedniej jakości danych. <u>Eksperci nie zalecają stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amoksylicyny/kwasu klawulanowego, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent otrzymuje karbapenem, a konieczne jest włączenie kwasu klawulanowego (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• makrolidów - azytromycyny i klarytromycyny (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów);</li> </ul> <p><u>Eksperci sugerują niestosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>etionamidu</b>/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• kwasu p-aminosalicylowego, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów);</li> <li>• kanamycyny lub kapreomycyny (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów).</li> </ul>
<p><b>WHO 2020 (Świat)</b></p>	<p><u>Dokument stanowi skonsolidowane wytyczne WHO dotyczące leczenia gruźlicy. Moduł 4: Leczenie lekoopornej gruźlicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z gruźlicą z potwierdzoną wrażliwością na ryfampicynę, oporną na izoniazyd (ang. rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant tuberculosis, Hr-TB) zaleca się leczenie ryfampicyną, etambutolem, pirazynamidem</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>i lewofloksacyną przez 6 miesięcy. Natomiast nie zaleca się dodanie do schematu streptomycyny lub innych środków w iniekcji. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu - Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótszy schemat leczenia wielolekoopornej lub opornej na ryfampicynę gruźlicy (MDR/RR-TB) z podawaną doustnie bedakiliną trwający 9-12 miesięcy rekomendowany jest u pacjentów, którzy nie stosowali leków stosowanych w II linii leczenia TB ponad miesiąc oraz wykluczono oporność na fluorochinolony. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A* i co najmniej jeden lek z grupy B, aby zapewnić rozpoczęcie leczenia od co najmniej czterech leków przeciwegruźliczych, które są prawdopodobnie skuteczne, oraz że co najmniej trzy leki są włączone do końca leczenia, jeśli bedakilina została przerwana. Jeżeli stosuje się tylko jedną lub dwie substancje z grupy A, należy uwzględnić obie substancje z grupy B. Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Kanamycynę i kapreomycynę nie należy włączać do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Lewofloksacynę lub moksyfloksacynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Bedakilinę należy włączyć do dłuższych schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Bedakilinę można również włączyć do dłuższych schematów MDR-TB u pacjentów w wieku 6–17 lat. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Linezolid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Klofazyminę i cykloserynę lub teryzydron można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Etambutol można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej. (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Pirazynamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Cylastatyna+imipenem lub meropenem można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• Amikacynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB w wieku 18 lat lub starszych, stosujących dłuższe schematy leczenia, jeśli wykazano wrażliwość oraz można zapewnić odpowiednie środki monitorowania działań niepożądanych. Jeśli amikacyna nie jest dostępna, streptomycyna może zastąpić amikacynę na tych samych zasadach. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• <b>Etionamid</b> lub protionamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje stworzenia schematu. (Rekomendacja warunkowa przeciwko stosowaniu, bardzo niska pewność oszacowania efektu);</li> <li>• Kwas p-aminosalicylowy można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje doboru schematu leczenia. (Rekomendacja warunkowa niestosowania, bardzo niska pewność oszacowania efektu);</li> <li>• Nie należy włączać kwasu klawulanowego do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja przeciwko stosowaniu, niska pewność oszacowania efektu);</li> <li>• U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest całkowity czas trwania leczenia wynoszący 18–20 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest czas trwania leczenia 15-17 miesięcy po konwersji kultury u większości pacjentów; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</li> <li>• U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia zawierające amikacynę lub streptomycynę, sugeruje się intensywną fazę trwającą 6–7 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).</li> </ul> <p>*Grupa A: lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid; Grupa B: klofazymina i cykloseryna lub teryzydron i Grupa C: etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p aminosalicylowy.</p>
	<b>Mykobakterioza płuc</b>
<b>ATS/ERS/ ESCMID/IDSA 2020 (Świat)</b>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia niegruźliczych mykobakteryjnych chorób płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem płuc wywołanym przez prątki niegruźlicze wytyczne zalecają podjęcie leczenia zamiast obserwacji, zwłaszcza w przypadku obecności kwasoodpornych pałeczek w rozmazie płucowiny i/lub choroby ze zmianami jamistymi (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																													
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów z zakażeniem MAC (<i>Mycobacterium avium complex</i>) sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na ryfampicynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> członkowie panelu uznali, że nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie za lub przeciw leczeniu opartemu na określeniu wrażliwości;</li> <li>W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy zaleca się trójlekowy schemat leczenia obejmujący makrolid zamiast trójleckowego schematu bez makrolidu. (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się zastosowanie schematu opartego na azytromycynie niż schematu opartego na klarytromycynie. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>W przypadku pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli lub zakażonych MAC opornymi na makrolidy, sugeruje się stosowanie w terapii początkowej amikacyny lub streptomycyny w postaciach pozajelitowych (rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>Wziewne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna (ang. amikacin liposome inhalation suspension – ALIS) nie są zalecane do stosowania u pacjentów z nowozdiagnozowanym zakażeniem MAC jako terapii początkowa (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>Dołączenie ALIS (w porównaniu do standardowej terapii lekami stosowanymi doustnie) do schematu leczenia zalecane jest w przypadku pacjentów, u których efektów nie przyniosła stosowana przez co najmniej 6 miesięcy zgodna z wytycznymi terapia (silna rekomendacja, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu);</li> <li>U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie trójleckowego schematu leczenia (zawierającego makrolid i etambutol) zamiast schematu dwulekowego (złożonego jedynie z makrolidu i etambutolu) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</li> </ul> <p><b>Tabela 3. Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach MAC, M. kansasii i M. xenopi (postacie płucne) wg ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 1088 432 1137">Patogen / Postać choroby</th> <th data-bbox="432 1088 523 1137">Liczba leków</th> <th data-bbox="523 1088 1214 1137">Preferowany schemat lekowy*</th> <th data-bbox="1214 1088 1442 1137">Częstotliwość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 1137 432 1509" rowspan="9">MAC</td> <td data-bbox="432 1137 523 1240" rowspan="3">Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli</td> <td data-bbox="523 1137 1214 1171">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1214 1137 1442 1240" rowspan="3">3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1171 1214 1205">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1205 1214 1240">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1240 523 1375" rowspan="4">Ze zmianami jamistymi</td> <td data-bbox="523 1240 1214 1274">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1214 1240 1442 1375" rowspan="4">Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1274 1214 1308">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1308 1214 1344">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1344 1214 1375">Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1375 523 1509" rowspan="4">Oporna+</td> <td data-bbox="523 1375 1214 1408">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1214 1375 1442 1509" rowspan="4">Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1408 1214 1442">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1442 1214 1478">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1478 1214 1509">ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 1509 432 1809" rowspan="9"><i>M. kansasii</i></td> <td data-bbox="432 1509 523 1608" rowspan="3">3</td> <td data-bbox="523 1509 1214 1543">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1214 1509 1442 1608" rowspan="3">Codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1543 1214 1576">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1576 1214 1608">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1608 523 1706" rowspan="3">3</td> <td data-bbox="523 1608 1214 1641">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1214 1608 1442 1706" rowspan="3">3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1641 1214 1675">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1675 1214 1706">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1706 523 1809" rowspan="3">3</td> <td data-bbox="523 1706 1214 1740">Izoniazyd</td> <td data-bbox="1214 1706 1442 1809" rowspan="3">Codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1740 1214 1774">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1774 1214 1809">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 1809 432 1944" rowspan="4"><i>M. xenopi</i></td> <td data-bbox="432 1809 523 1944" rowspan="4">≥3</td> <td data-bbox="523 1809 1214 1843">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1214 1809 1442 1944" rowspan="4">Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1843 1214 1877">Ryfampicyna (lub ryfabutyna)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1877 1214 1910">Etambutol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1910 1214 1944">Amikacyna**</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia to: <b>klofazymina</b>, moksyflokscyna i linezolid. Niektórzy eksperci rozważyliby także bedakilinę lub tedyzolid.</p> <p>** Do rozważenia u pacjentów ze zmianami jamistymi lub rozległymi guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub w zakażeniach MAC opornymi na makrolidy. + W przypadku pozytywnego wyniku posiewu płwociny po 6 miesiącach terapii zgodnej z wytycznymi</p>	Patogen / Postać choroby	Liczba leków	Preferowany schemat lekowy*	Częstotliwość	MAC	Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	Ze zmianami jamistymi	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**	Oporna+	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**	<i>M. kansasii</i>	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	3	Izoniazyd	Codziennie	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	<i>M. xenopi</i>	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)	Ryfampicyna (lub ryfabutyna)	Etambutol	Amikacyna**
Patogen / Postać choroby	Liczba leków	Preferowany schemat lekowy*	Częstotliwość																																											
MAC	Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
		Etambutol																																												
	Ze zmianami jamistymi	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
		Etambutol																																												
		Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**																																												
	Oporna+	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
Etambutol																																														
ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**																																														
<i>M. kansasii</i>	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
		Etambutol																																												
	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
		Etambutol																																												
	3	Izoniazyd	Codziennie																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
		Etambutol																																												
<i>M. xenopi</i>	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)																																											
		Ryfampicyna (lub ryfabutyna)																																												
		Etambutol																																												
		Amikacyna**																																												

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
	<b>Tabela 4. Schematy leczenia M. abscessus na podstawie wrażliwości na makrolidy (oporność mutacyjna i indukcyjna)</b>				
	Wrażliwość na makrolidy		Liczba leków	Preferowane leki	Częstotliwość dawkowania
	Mutacyjna	Indukowalna			
	Wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa $\geq 3$	Pozajelitowo (do wyboru 1-2): Amikacyna Imipenem (lub Cefoxitin) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
			Faza kontynuacji $\geq 2$	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
	Wrażliwość	Oporność	Faza początkowa $\geq 4$	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): Amikacyna Imipenem (lub Cefoxitin) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
			Faza kontynuacji $\geq 2$	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
	Oporność	Wrażliwość lub oporność	Faza początkowa $\geq 4$	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): Amikacyna Imipenem (lub Cefoxitin) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
			Faza kontynuacji $\geq 2$	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
	<b>Tabela 5. Opis sił rekomendacji zastosowany w wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020</b>				
Interesariusze	Silna		Warunkowa		
Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest.		Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest.		
Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy.		Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami.		
Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard.		Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron.		
Źródło: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group					

**ATS** – The American Thoracic Society; **CDC** - U.S. Centers for Disease Control and Prevention; **ECDC** – European Centre For Disease Prevention and Control; **ERS** – European Respiratory Society; **ESCMID** – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; **IDSA** – Infectious Diseases Society of America; **WHO** – World Health Organization

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających etionamid w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej płuc oraz mykobakteriozy płuc. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.12.2021 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.10.2021, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.36.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** chorzy z gruźlicą płuc wielolekooporną, chorzy z mykobakteriozą płuc.

**Interwencja:** etionamid.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etionamidu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy; badania RCT (w przypadku braku ich włączenia do odnalezionych przeglądów systematycznych).

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia.

#### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

#### 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

##### Ulotka Ethide (WHO)

##### Możliwe działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi częściej niż 1 na 10 leczonych pacjentów) są: dyskomfort w żołądku, ból brzucha, utrata apetytu, wymioty, biegunka i nudności. Częstość zależy od dawki i czasu trwania leczenia.

Ponadto bardzo często zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych mierzonych we krwi (transaminazy w surowicy).

Inne częste działania niepożądane (występujące częściej niż 1 na 100 leczonych pacjentów) to ból głowy, zawroty głowy, senność, ogólne osłabienie, uczucie szpilek i igieł (parestezje), zapalenie wątroby (zapalenie wątroby) i zażółcenie skóry.

U pacjentów leczonych etionamidem zgłaszano następujące działania niepożądane. Jednak szacunki częstości występowania tych efektów nie są dostępne: zmniejszenie liczby płytek krwi, metaliczny smak i odbijanie siarką, zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia smaku, tzw. zespół podobny do pelagry (stan objawiający się biegunką, stanem zapalnym skóry i zaburzeniami czynności mózgu, spowodowany brakiem niacyny), zaburzenia czynności tarczycy, podwyższony poziom cukru we krwi, reakcje psychotyczne (halucynacje, nieprawidłowe myślenie, zmiany osobowości), niskie ciśnienie krwi (szczególnie po wstawaniu), zaburzenia czynności i/lub struktury mózgu (encefalopatia), mrowienie kończyn, zmieniony zmysł węchu, wysypka (czerwona, uniesiona

lub swędząca), pokrzywka, trądzik, wrażliwość na światło (nadwrażliwość), zapalenie błony śluzowej (policzki, dziąsła, język, wargi, gardło), wypadanie włosów, czerwone lub fioletowe przebarwienia na skórze (plamica), powiększenie piersi u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania, impotencja, zaburzenia widzenia (niewyraźne lub podwójne widzenie, całkowita lub częściowa utrata wzroku), uszkodzenie ucha (np. zawroty głowy, utrata słuchu, szumy uszne), wysypka i gorączka.

### **Ulotka Trecator (FDA)**

#### Zdarzenia niepożądane

**Żołądkowo-jelitowe:** Najczęstszymi działaniami niepożądanymi etionamidu są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, metaliczny smak, zapalenie jamy ustnej, anoreksja i utrata masy ciała. Niekorzystne działanie na przewód pokarmowy wydaje się być związane z dawką, przy tym że około 50% pacjentów nie toleruje 1 gm jako pojedynczej dawki. Efekty żołądkowo-jelitowe można zminimalizować poprzez zmniejszenie dawki, zmianę czasu podawania leku lub jednoczesne podawanie środka przeciwwymiotnego.

**Układ nerwowy:** Podczas leczenia etionamidem zgłaszano zaburzenia psychiatryczne (w tym depresję psychiczną), senność, zawroty głowy, niepokój, ból głowy i hipotensja ortostatyczna. Zgłaszano również rzadkie doniesienia o zapaleniu nerwu obwodowego, zapaleniu nerwu wzrokowego, podwójnym widzeniu, niewyraźnym widzeniu i zespole podobnej do pelagry. Jednoczesne podawanie pirydoksyny zostało zalecone w celu zapobiegania lub łagodzenia skutków neurotoksycznych.

**Wątroba:** Przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, SGOT, SGPT; zapalenie wątroby (z żółtaczką lub bez).

**Inne:** Reakcje nadwrażliwości, w tym: wysypka, nadwrażliwość na światło, małopłytkowość i plamica, były zgłaszane rzadko. Wystąpiła również hipoglikemia, niedoczynność tarczycy, ginekomastia, impotencja i trądzik. Postępowanie z pacjentami z cukrzycą może stać się trudniejsze u osób otrzymujących etionamid.

#### **Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa według wytycznych praktyki klinicznej**

W związku z brakiem publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania, przeszukano odnalezione wytyczne kliniczne pod kątem dowodów mogących stanowić źródło dodatkowych informacji.

#### Mykobakterioza płuc

Odnalezione wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc nie wymieniały etionamidu.

#### Gruźlica wielolekooporna płuc

Na podstawie wytycznych ERS/ECDC 2018, WHO 2020 nie zidentyfikowano publikacji mogących stanowić dodatkowe źródło informacji na temat skuteczności lub bezpieczeństwa etionamidu.

W wytycznych międzynarodowych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 przedstawiono podsumowanie dostępnych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa etionamidu i protionamidu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

Poniżej przedstawiono dane na podstawie publikacji uwzględnionych w wytycznych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019. *Należy zaznaczyć, że przedstawione dowody dotyczące skuteczności podawane były łącznie dla etionamidu i protiamidu.*

#### **Ahmad 2018**

Metaanaliza indywidualnych danych pacjentów, w której obliczono skorygowane ilorazy szans i skorygowane różnice ryzyka dla sukcesu lub zgonu podczas leczenia, dla określonych leków obecnie stosowanych w leczeniu oporności wielolekowej gruźlicy.

Do przeglądu włączono 87 pojedynczych badań, z których 50 (57%) dostarczyło odpowiednich danych dla pacjentów z potwierdzoną płucną postacią gruźlicy, oporną na ryfampinę (n=12 030). Spośród wszystkich analizowanych pacjentów, 11 918 (99,1%) miało udokumentowaną oporność na izoniazyd, 31 (0,3%) miało izolaty wrażliwe na izoniazyd, kolejnych 81 (0,7%) nie miało testów wrażliwości na izoniazyd. Spośród przebadanych izolatów około połowa była oporna na pirazynamid, streptomycynę lub etambutol, około jedna czwarta była oporna na którykolwiek z leków drugiego rzutu podawanych w iniekcji lub na fluorochinolony, 1 281 (10,6% wszystkich pacjentów) miało stwierdzoną ekstremalną wielolekooporność.

Stosowanie etionamidu i protionamidu wiązało się z brakiem korzyści u pacjentów z wrażliwymi izolatami i gorszymi wynikami u pacjentów z opornymi izolatami. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Związek etionamidu/protionamidu z powodzeniem leczenia i zgonem podczas leczenia

Punkt końcowy	Przyjmujący n/N	Nie przyjmujący n/N	Surowy OR (95% CI)	I <sup>2</sup>	Dopasowany OR (95% CI)
<b>szczepty wrażliwe</b>					
powodzenie leczenia	3027/3435	306/339	0,8 (0,6–1,2)	nie oszacowano	<b>0,8 (0,7–0,9)</b>
zgon	628/4063	55/394	1,1 (0,8–1,5)	nie oszacowano	<b>0,9 (0,8–1,0)</b>
<b>szczepty odporne</b>					
powodzenie leczenia	893/1082	426/486	<b>0,7 (0,5–0,9)</b>	32,6%	<b>0,6 (0,5–0,8)</b>
zgon	209/1291	72/558	<b>1,3 (1,0–1,7)</b>	nie oszacowano	<b>1,8 (1,4–2,2)</b>

Zdaniem autorów, zaskakującym odkryciem był brak korzyści z kilku powszechnie przepisywanych leków do leczenia gruźlicy wielolekoopornej, w tym kanamycyny, kapreomycyny i **etionamidu**, w przeciwieństwie do poprzednich doniesień. Różnica może odzwierciedlać małe działanie tych leków, dlatego okazały się korzystne w poprzednich badaniach w porównaniu ze słabszymi lekami i schematami.

### Harasz 2018

Przegląd systematyczny i metaanaliza indywidualnych danych pacjentów u dzieci z gruźlicą wielolekooporną. Analizą objęto dane od 975 pacjentów pediatrycznych.

Etionamid lub protionamid stosowany był u 92% dzieci. Oszacowany iloraz szans wskazuje na zwiększenie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego w porównaniu do pacjentów nie stosujących tych leków, przy czym wynik nie był istotny statystycznie.

Tabela 7. Podsumowanie związku stosowania etionamidu/protionamidu z sukcesem leczenia dzieci z MDR-TB (N= 641)

Terapia	N (%)	aOR	95% CI	p
etionamid/protionamid	590 (92)	2,19	(0,42±11,54)	0,332

### Ahuja 2012

Metaanaliza indywidualnych danych 9153 pacjentów, w której obliczono skorygowane ilorazy szans dla sukcesu leczenia, dla określonych leków obecnie stosowanych w leczeniu oporności wielolekowej gruźlicy.

Analiza danych wykazała, że zastosowanie etionamidu lub protionamidu wiązało się z większą szansą na wystąpienie powodzenia leczenia w porównaniu do wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu lub zgonu. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Podsumowanie związku stosowania etionamidu/protionamidu z sukcesem leczenia

Terapia	Sukces vs. niepowodzenie/nawrót		Sukces vs. niepowodzenie/nawrót/zgon	
etionamid/protionamid	N= 4608	OR = 1,6 [95%CI: 1,2; 2,3]	N= 5594	OR = 1,9 [95%CI: 1,6; 2,2]

### Scardigali 2016

Publikacja opisuje wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego celem zbadania skuteczności i tolerancji etionamidu w porównaniu do protionamidu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 publikacji: *Chambatte 1965*, *Japanese study 1968*, *British study 1968*, *Fox 1969*, *Anastasatu 1969*, *Verbist 1969*.

Odnalezione dowody sugerują, że protionamid cechuje się lepszą tolerancją w porównaniu do etionamidu, choć zgodnie z publikacją *Verbist 1969* wiązał się z częstszym występowaniem toksyczności wątroby. W badaniu *Chambatte 1965* tolerancję leczenia protionamidem odnotowano u 62% pacjentów, zaś wśród stosujących etionamid odsetek ten wyniósł 24%, zaś według *Japanese study 1968* odsetek zdarzeń niepożądanych był istotnie statystycznie wyższy wśród chorych stosujących schemat zawierający etionamid (75% vs 60%). W *British study 1968* nietolerancja żołądkowa była częstsza w grupie etionamidu (50%) niż w grupie protionamidu (32%),

choć różnica nie była istotna statystycznie. Ponadto lekkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w przypadku protionamidu, podczas gdy ciężkie zdarzenia były częstsze w przypadku etionamidu, nawet jeśli różnice nie były istotne statystycznie (nie podano szczegółowych danych). Wskaźnik zaburzeń czynności wątroby był podobny w obu grupach (nie podano szczegółowych danych). Podobne wnioski uzyskano w badaniu *Anastasatu 1969*, w którym nietolerancję żołądkową zgłoszono u 46% osób otrzymujących etionamid (trzech pacjentów przerwało leczenie) i tylko u 23% osób otrzymujących protionamid (nie szacowano istotności statystycznej różnic ze względu na niewielką liczbę pacjentów  $n=26$ ).

Podsumowując, chociaż zidentyfikowane w przeglądzie dowody są ograniczone i starsze, protionamid wydaje się być lepiej tolerowany (zwłaszcza pod względem zmniejszonej częstości żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, chociaż odnotowano związane z protionamidem toksyczne działanie na wątrobę). Zgodnie z odnalezionymi publikacjami, skuteczność obu tionamidów jest podobna, chociaż niektóre z nich donoszą o wyższej skuteczności protionamidu.

### **Ramachandran 2015**

Publikacja miała na celu zebranie informacji dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji leków przeciwgruźliczych drugiego rzutu zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem etionamidu i protionamidu należą: nietolerancja żołądkowa, niedoczynność tarczycy. Do rzadkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem etionamidu/protionamidu należą: zapalenie wątroby, wysypka, ginekomastia i hipoglikemia.

### **Dutta 2012, McDonell 2005**

Publikacje przedstawiają opisy przypadków (*Dutta 2012* – opis przypadku, *McDonell 2005* – opis serii 11 przypadków) występowania niedoczynności tarczycy związanej ze stosowaniem etionamidu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

## **3.5. Podsumowanie**

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etionamidu we wskazaniach: wielolekooporna gruźlica płuc oraz mykobakterioza płuc. Ponadto, w ramach poprzedniego opracowania nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na stosowanie etionamidu w ocenianych wskazaniach.

Etionamid/protionamid – podsumowanie dowodów dotyczących zastosowania w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej wg wytycznych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019:

Odnalezione dowody wykazały, że zastosowanie etionamidu/protionamidu nie przynosi korzyści, nawet w przypadku szczepów wrażliwych (Ahmad 2018).

Także dane obejmujące populację pediatryczną nie wykazały korzyści z włączenia etionamidu/protionamidu (Haraus 2018). Jednak większość dzieci (590 z 641) w tym badaniu otrzymywała etionamid lub protionamid, co potencjalnie ograniczało zdolność oceny korzyści.

Wcześniejsze badania wykazały jednak wzrost prawdopodobieństwa powodzenia leczenia w przypadku włączenia etionamidu do schematu leczenia MDR-TB (na podstawie Ahuja 2012). Tak odmiennie wyniki mogą być związane z włączeniem nowszych i bardziej skutecznych leków, poprawiających wyniki w grupach kontrolnych, co potencjalnie mogło wpłynąć niekorzystnie na obserwowany efekt etionamidu: mniej pacjentów w grupie etionamid/protionamid w porównaniu z grupą kontrolną otrzymywało fluorochinolon nowej generacji (51% vs 76%), amikacynę (17% vs 35%) i linezolid (5% vs 18%) oraz więcej pacjentów w grupach etionamid/protionamid otrzymywało kanamycynę (51% vs 12%) i kapreomycynę (27% vs 16%).

Stosowanie etionamidu wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, co ogranicza jego tolerancję (Ramachandran 2015). Wytyczne powołują się na publikację Scardigali 2016, opisującą wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego celem zbadania skuteczności i tolerancji etionamidu w porównaniu do protionamidu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej. Warto zaznaczyć, że wszystkie włączone do ww. przeglądu badania zostały opublikowane przed 1970 r. Przegląd Scardigali 2016 wykazał, że odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia był podobny w grupie leczonych etionamidem (11,3%; zakres: 6-42%) i protionamidem (11,9%; zakres: 6-40%). Zgłaszane działania niepożądane obejmowały nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, nietolerancję żołądkowo-jelitową, zaburzenia endokrynologiczne i niedoczynność tarczycy, przy czym ta ostatnia czasami wymagała leczenia tyroksyną. Niedoczynność tarczycy jest częstym działaniem niepożądanym etionamidu - występuje u około 20% (*Dutta 2012, McDonell 2005*).

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach niniejszego opracowania nie występowało do ekspertów z prośbą o opinię.

W toku prac nad opracowaniem OT.4311.36.2018 otrzymano 3 opinie ekspertów dotyczące stosowania produktu Trecator w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej i mykobakteriozy płuc.

W opinii Konsultantki Krajowej prof. dr hab. n. med. Haliny Batura-Gabryel a także Konsultantów Wojewódzkich, dr n. med. Roberta Kieszko oraz dr n. med. Jerzego Marcza, 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.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Trecator (etionamid), tabletki, 250 mg;
- Ethide 250 mg (etionamid), tabletki, 250 mg,

we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.36.2018.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 106/2018 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej etionamid we wskazaniu gruźlica wielolekooporna płuc. Dla wskazania mykobakterioza płuc wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 106/2018.

W ramach poprzedniego raportu ocena dotyczyła produktu leczniczego Trecator, zawierającego substancję czynną etionamid. W ramach niniejszego raportu oprócz produktu Trecator, ocena dotyczy także innego produktu zawierającego etionamid – produktu Ethide 250 mg.

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, w tym 3 rekomendacje dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej (ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2020) oraz jedną rekomendację dotyczącą leczenia mykobakteriozy płuc (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

Wszystkie odnalezione dokumenty dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej wskazują na możliwość stosowania etionamidu jako jednej z opcji terapeutycznych.

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc nie odnoszą się do stosowania etionamidu.

### Wskazanie dowodów naukowych

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etionamidu we wskazaniach: wielolekooporna gruźlica płuc oraz mykobakterioza płuc. Ponadto, w ramach poprzedniego opracowania również nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na stosowanie etionamidu w ocenianych wskazaniach.

W związku z brakiem publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania, przeszukano odnalezione wytyczne kliniczne pod kątem dowodów mogących stanowić źródło dodatkowych informacji. W wytycznych międzynarodowych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 przedstawiono dane na podstawie badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa etionamidu i protionamidu (łącznie) w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

### Opinie ekspertów klinicznych

W ramach niniejszego opracowania nie występowało do ekspertów z prośbą o opinię.

W toku prac nad opracowaniem OT.4311.36.2018 otrzymano 3 opinie ekspertów dotyczące stosowania produktu Trecator w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej i mykobakteriozy płuc.

W opinii ekspertów etionamid powinien być refundowany we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna. Eksperci wskazali na brak zaleceń oraz dowodów skuteczności etionamidu we wskazaniu mykobakterioza płuc.



## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Ahmad 2018</b>	Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, et al.; Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. <i>Lancet</i> 2018; 392:821–834.
<b>Ahuja 2012</b>	Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al.; Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. <i>PLoS Med</i> 2012;9:e1001300.
<b>Dutta 2012</b>	Dutta BS, Hassan G, Waseem Q, Saheer S, Singh A. Ethionamide-induced hypothyroidism. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2012;16:141.
<b>Harausz 2018</b>	Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredon T, Seddon JA, et al.; Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. <i>PLoS Med</i> 2018;15:e1002591.
<b>McDonnell 2005</b>	McDonnell ME, Braverman LE, Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide. <i>N Engl J Med</i> 2005;352:2757–2759.
<b>Ramachandran 2015</b>	Ramachandran G, Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. <i>Drug Saf</i> 2015;38: 253–269.
<b>Scardigali 2016</b>	Scardigli A, Caminero JA, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. Efficacy and tolerability of ethionamide versus prothionamide: a systematic review. <i>Eur Respir J</i> 2016;48: 946–952.

### Rekomendacje kliniczne

<b>ATS/CDC /ERS/IDSA 2019</b>	Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, Cattamanchi A, Cegielski JP, Chen L, Daley CL, Dalton TL, Duarte R, Fregonese F, Horsburgh CR Jr, Ahmad Khan F, Kheir F, Lan Z, Lardizabal A, Lauzardo M, Mangan JM, Marks SM, McKenna L, Menzies D, Mitnick CD, Nilsen DM, Parvez F, Peloquin CA, Raftery A, Schaaf HS, Shah NS, Starke JR, Wilson JW, Wortham JM, Chorba T, Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2019 Nov 15;200(10):e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2020 Feb 15;201(4):500-501. PMID: 31729908; PMCID: PMC6857485.
<b>ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020</b>	Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. <i>Eur Respir J</i> 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].
<b>ERS/ECDC 2018</b>	Migliori GB, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. <i>European Respiratory Journal</i> May 2018, 51 (5) 1702678
<b>WHO 2020</b>	WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

### Pozostałe publikacje

<b>Ulotka Ethide</b>	WHO, Ethide patient information leaflet, <a href="https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/TB207part3.pdf">https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/TB207part3.pdf</a>
<b>Ulotka Trecator</b>	FDA, Trecator product information, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013026s029lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013026s029lbl.pdf</a>

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Filtry badań wtórnych wykorzystanie w bazie Embase (via Ovid)

Nr wyszukiwania	Kwerenda
#1	(systematic review or meta-analysis).pt.
#2	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/
#3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
#4	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
#5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
#6	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
#7	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
#8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw.
#9	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw.
#10	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
#11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
#12	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
#13	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
#14	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
#15	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
#16	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw.
#17	(meta-analysis or systematic review).mp.
#18	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw.
#19	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf,kw.
#20	umbrella review*.ti,ab,kf,kw.
#21	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.
#22	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.
#23	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.
#24	or/1-23

Tabela 10. Filtry badań pierwotnych wykorzystanie w bazie Embase (via Ovid)

Nr wyszukiwania	Kwerenda
#1	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.
#2	Randomized Controlled Trial/
#3	exp Randomized Controlled Trials as Topic/
#4	"Randomized Controlled Trial (topic)"/
#5	Controlled Clinical Trial/
#6	exp Controlled Clinical Trials as Topic/
#7	"Controlled Clinical Trial (topic)"/
#8	Randomization/
#9	Random Allocation/

Nr wyszukiwania	Kwerenda
#10	Double-Blind Method/
#11	Double Blind Procedure/
#12	Double-Blind Studies/
#13	Single-Blind Method/
#14	Single Blind Procedure/
#15	Single-Blind Studies/
#16	Placebos/
#17	Placebo/
#18	Control Groups/
#19	Control Group/
#20	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf,kw.
#21	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.
#22	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.
#23	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf,kw
#24	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf,kw.
#25	allocated.ti,ab,hw.
#26	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.
#27	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.
#28	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf,kw.
#29	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf,kw.
#30	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.
#31	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf,kw.
#32	or/1-31

Tabela 11. Filtry badań wtórnych wykorzystanie w bazie Medline (via Pubmed)

Nr wyszukiwania	Kwerenda
#1	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR met anal*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR Bayesian comparison[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR multiple treatment comparison[tiab] OR mixed treatment meta-analys*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR ((multiple paramet*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR ((multi-paramet*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rocky)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]

Tabela 12. Filtry badań pierwotnych wykorzystanie w bazie Medline (via Pubmed)

Nr wyszukiwania	Kwerenda
#1	"randomized controlled trial"[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[mh] OR "random allocation"[mh] OR "double-blind method"[mh] OR "single-blind method"[mh] OR random*[tw] OR "Placebos"[Mesh] OR placebo[tiab] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw] OR dumm*[tw]))

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) dla wskazania mykobakterioza (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 1.10.2018 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Ethionamide"[Mesh]	1,314
#2	ethionamide[Title/Abstract]	999
#3	#1 or #2	1,727
#4	mycobacter*	132,483
#5	"Nontuberculous Mycobacteria"[Mesh]	12,600
#6	"Mycobacterium Infections, Nontuberculous"[Mesh]	36,345
#7	#4 or #5 or #6	149,876
#8	pulmona* OR lung OR lungs OR pneumo*	1,759,099
#9	#3 and #7 and #8	240
	#9; Filtry: Badania wtórne; 2018-2021	1
	#9; Filtry: Badania pierwotne; 2018-2021	0

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) dla wskazania: gruźlica płuc wielolekooporna (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 1.10.2018 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Ethionamide"[Mesh]	1,314
#2	ethionamide[Title/Abstract]	999
#3	#1 or #2	1,727
#4	"Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]	9,325
#5	tuberculosis[Title/Abstract] AND resistan*[Title/Abstract]	26,667
#6	#4 or #5	28,256
#7	#3 and #6	549
	#7; Filtry: Badania wtórne; 2018-2021	10
	#7; Filtry: Badania pierwotne; 2018-2021	5

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) dla wskazania mykobakterioza (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 1.10.2018 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ethionamide.ab,kw,ti.	944
#2	exp ethionamide/	5169
#3	1 or 2	5301
#4	exp atypical mycobacteriosis/ or exp atypical mycobacterium/	9812
#5	"mycobacter*".af.	154990
#6	exp mycobacteriosis/	244542
#7	4 or 5 or 6	315028
#8	(pulmona* or lung* or pneumo*).af.	2588237
#9	3 and 7 and 8	1944
	#9; Filtry: Badania wtórne, 2018-2021	13
	#9; Filtry: Badania pierwotne, 2018-2021	20

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) dla wskazania: gruźlica płuc wielolekooporna (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 1.10.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ethionamide.ab,kw,ti.	944
#2	exp ethionamide/	5169
#3	1 or 2	5301
#4	exp multidrug resistant tuberculosis/	8722
#5	tuberculosis.ab,kw,ti.	195544
#6	"resistan*".ab,kw,ti.	1368041
#7	5 and 6	30103
#8	4 or 7	32254
#9	3 and 8	2495
	#9; Filtry: Badania wtórne, 2018-2021	32
	#9; Filtry: Badania pierwotne, 2018-2021	39

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania: gruźlica płuc wielolekooporna (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 1.10.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Ethionamide] explode all trees	35
#2	ethionamide:ti,ab,kw	76
#3	#1 or #2	76
#4	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	134
#5	tuberculosis:ti,ab,kw	7017
#6	resistan*:ti,ab,kw	79560
#7	#5 and #6	1120
#8	#7 or #4	1120
#9	#8 and #3	23
	#9; Filtry: 2018-2021	4

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania mykobakterioza płuc (data ostatniego wyszukiwania: 6.12.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 1.10.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Ethionamide] explode all trees	35
#2	ethionamide:ti,ab,kw	76
#3	#1 or #2	76
#4	mycobacter*	2347
#5	MeSH descriptor: [Nontuberculous Mycobacteria] explode all trees	67
#6	MeSH descriptor: [Mycobacterium Infections, Nontuberculous] explode all trees	422
#7	#4 or #5 or #6	2522
#8	pulmona* or lung* or pneumo*	133563
#9	#3 and #7 and #8	2
	#9; Filtry: 2018-2021	0

## 7.2. Diagram PRISMA

