



**Rekomendacja nr 154/2025
z dnia 23 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Ethide (etionamid) we wskazaniu:
gruźlica płuc wielolekooporna**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Ethide (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Ethide, zawierającego etionamid, we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna. Ethide nie posiada dopuszczenia do obrotu na terenie Polski.

Etionamid był dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2018 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu Trecator (etionamid) w wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast nie zarekomendował refundacji w trybie importu docelowego we wskazaniu: mykobakterioza płuc. Kolejna ocena, przeprowadzona w 2022 roku, dotyczyła produktów leczniczych Trecator oraz Ethide. Również wtedy pozytywnie oceniono wskazanie gruźlica płuc wielolekooporna, a negatywnie – mykobakteriozę płuc. Obecnie ocena odnosi się wyłącznie do wskazania gruźlica płuc wielolekooporna.

Jako refundowane alternatywny we wnioskowanym wskazaniu wskazuje się na produkty lecznicze zawierające: etambutol, pirazynamid, ryfampicynę oraz ryfampicynę z izoniazydem, dostępne w ramach katalogu A1 oraz bedakilinę i pretomanid dostępne w programie lekowym B.136.

W porównaniu z wytycznymi klinicznymi przedstawionymi w Rekomendacji z 2022 r., zalecenia dotyczące stosowania etionamidu pozostały bez zmian. Etionamid wymieniany jest jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej, jako składowa dłuższych schematów (18-miesięcznych) w przypadku niemożności uzupełnienia schematu lekami z grup A i B. Według aktualnych wytycznych w ocenianym wskazaniu preferowane są krótsze, 6-miesięczne schematy zawierające bedakilinę, delamanid, linezolid, lewofloksacynę i klofazyminę.

W ramach aktualizacji dowodów naukowych zidentyfikowano 2 badania dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej: 1 metaanalizę sieciową Abraham 2024 oraz dodatkowo badanie retrospektywne Morgan 2024. Wyniki metaanalizy wskazują, że krótsze schematy (w tym jeden schemat 6-miesięczny zawierający etionamid) przyniosły istotnie większe efekty zdrowotne (wyleczenie, zakończenie terapii i konwersja hodowli) w porównaniu do standardowych dłuższych schematów (>18 miesięcy). Wyniki badania Morgan 2024 nie wykazały istotnych statystycznie różnic schematami leczenia.

Oszacowano, że dalsze finansowanie produktu Ethide, w ramach importu docelowego, nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego.

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ethide, Ethionamid, tabletki 250 mg. we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna 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 2025 r. poz. 907).

Problem zdrowotny

Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB) jest wywoływana przez szczepy odporne, czyli niewrażliwe na zastosowane dotychczas leczenie. Przez wielolekooporność (multi-drug resistance, MDR) rozumie się jednoczesną oporność co najmniej na ryfampicynę (RMP) i izoniazyd (INH). Za główny czynnik rozwoju lekooporności uznaje się nieprawidłowo prowadzoną terapię przeciwpłukową: stosowanie niewłaściwych skojarzeń leków, nieprawidłowe dawkowanie, leczenie niesystematyczne i przerwane przedwcześnie. Długa ekspozycja na niskie (nieefektywne) dawki leków zwiększa ryzyko wyselekcjonowania kolonii szczepów opornych.

Zgodnie z Bankiem Danych Lokalnych Głównego Urzędu Statystycznego i danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w 2023 r. w Polsce zarejestrowano 4 436 zachorowań na gruźlicę (↑ 2,8% w odniesieniu do 2022 r.), w tym 3 920 nowych przypadków bez historii wcześniejszego leczenia gruźlicy. Zdecydowaną większość przypadków gruźlicy stanowiła gruźlica płuc (96,1%). Gruźlicę potwierdzono bakteriologicznie u 3 554 osób (64,2% wszystkich przypadków). Z danych IGiChP wynika, że w 2022 r. odnotowano 472 zgony z powodu tej choroby (najwięcej w populacji 45–60 lat). Z danych NFZ za lata 2019-2023 wynika, że łączna liczba unikalnych pacjentów, u których sprawozdawano jedno ze wskazań określone kodem ICD-10 A15-A19, A31 (wraz z rozszerzeniami) wynosiła 29 077. Roczna liczba pacjentów wynosiła w 2020 r. 6 488, a w 2023 r. 7 917 i była znacząco niższa niż w 2019 r. w którym osiągnęła 10 136 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Według aktualnych wytycznych w ocenianym wskazaniu preferowane są krótsze, 6-miesięczne schematy zawierające bedakilinę, delamanid, linezolid, lewofloksacynę i klofazyminę. Zgodnie z wytycznymi etionamid stanowi składową schematów 9. i 18-miesięcznych, w których zawiera się bedakilina, lewofloksacyna/moksyflokscyna, etionamid/linezolid, etambutol, izoniazyd, pyrazynamid i klofazymina.

We wnioskowanym wskazaniu refundowane są produkty lecznicze zawierające: etambutol, pirazynamid, ryfampicyna oraz ryfampicyna z izoniazydem (dostępne w ramach katalogu A1). Ponadto w programie lekowym B.136 dostępne są bedakilina i pretomanid.

Zgodnie z informacjami przekazywanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach sprowadzane są także inne leki: Lamprene (klofazymina) oraz Deltyba (delamanid).

Opis wnioskowanego świadczenia

Brak jest rejestracji produktu leczniczego Ethide przez EMA. Ethide nie posiada dopuszczenia do obrotu na terenie Polski. Zgodnie z informacjami producenta, Ethide ma zarejestrowane wskazanie w brzmieniu: aktywna gruźlica, po niepowodzeniu leków pierwszego rzutu (izoniazyd, ryfampicyna).

W rekomendacji mechanizm działania etionamidu przedstawiono na podstawie ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Trecator również zawierającego etionamid w postaci tabletek w dawce 250 mg. Wskazanie rejestracyjne produktu Trecator zostały określony jako: czynna gruźlica u pacjentów z M. tuberculosis opornym na izoniazyd lub ryfampicynę lub gdy występuje nietolerancja innych leków u pacjenta.

Etionamid może wykazywać działanie bakteriostatyczne lub bakteriobójcze, w zależności od stężenia leku osiągniętego w miejscu zakażenia oraz wrażliwości drobnoustroju chorobotwórczego. Dokładny mechanizm działania etionamidu nie został w pełni poznany, jednak wydaje się, że lek hamuje syntezę peptydów w wrażliwych drobnoustrojach.

Etionamid był dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2018 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu Trecator (etionamid) w wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast nie zarekomendował refundacji w trybie importu docelowego we wskazaniu: mykobakterioza płuc. Kolejna ocena, przeprowadzona w 2022 roku, dotyczyła produktów leczniczych Trecator oraz Ethide. Również wtedy pozytywnie oceniono wskazanie gruźlica płuc wielolekooporna, a negatywnie – mykobakteriozę płuc. Obecnie ocena odnosi się wyłącznie do wskazania gruźlica płuc wielolekooporna.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 metaanalizę sieciową Abraham 2024, mającą na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa krótkich schematów stosowanych w leczeniu MDR/RR-TB. Komparatorem wskazanym przez autorów był standard postępowania rozumiany jako zastosowanie każdego schematu zgodnego z wytycznymi WHO o czasie trwania co najmniej 18 mies. W metaanalizie uwzględniono 11 badań (4 RCT oraz 7 kohortowych), dla 11 schematów leczenia łącznie n=3 548 pacjentów)). Etionamid stosowany był w 1 krótkim schemacie.

Ponadto uwzględniono 1 retrospektywne badanie Morgan 2024, porównujące skuteczność 9-miesięcznej terapii schematami zawierającymi linezolid lub etionamid u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną lub gruźlicą oporną na ryfampicynę.

Skuteczność

Abraham 2024

W ocenie skuteczności leczenia wzięto pod uwagę m.in. wyniki dla punktu końcowego wskazującego na tzw. korzystny wynik leczenia (wyleczenie, zakończenie terapii i konwersja hodowli).

Istotne statystycznie różnice dla analizowanego punktu końcowego wykazano dla schematu zawierającego etionamid (BdqLzdLfxZTrd/Eto/H; bedakilina, linezolid, lewofloksacyna, pirazynamid, terizydon/ethionamid/izoniazyd) w porównaniu ze zbiorczymi wynikami dla postępowania standardowego, RR 2,20 (95% CI: 1,22; 4,13). Wyniki istotne statystycznie osiągnięto również w przypadku sześciu innych schematów, z kolei brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla czterech schematów.

Morgan 2024

Po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z powodzeniem terapii. Skorygowane ryzyko względne (aRR) dla porównania linezolid vs etionamid wynosiło 0,96 (95% CI: 0,91; 1,01; p=0,14), podobnie dla odsetka pacjentów, którzy przeżyli do 24 miesięcy aRR=1,01 (95% CI: 0,87; 1,17); p=0,92.

Wśród pacjentów z opornością na izoniazyd na początku leczenia, prawdopodobieństwo skuteczności leczenia było niższe w grupie otrzymującej linezolid aRR=0,90 (95% CI: 0,83; 0,97; p=0,01), w porównaniu do grupy etionamidu.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występowały najrzadziej w schemacie 6-miesięcznym BdqPaLzdMfx (RR=0,33; 95% CI: 0,2; 0,55; p<0,0001), następnie w 6-miesięcznym BdqPaLzd (RR=0,36; 95% CI: 0,22; 0,59 p<0,001) i BdqPaLzdCfz (RR=0,54; 95% CI: 0,37; 0,80), p<0,0001). Wyniki były istotne statystycznie. W przypadku terapii BdqLzdLfxZTrd/Eto/H ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) wyniosło RR=1,43 (95% CI: 1,09; 1,86) i było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do postępowania standardowego. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż większość SAE (11/17 pacjentów, 64,7%) była związana ze stosowaniem linezolidu (Abraham 2024).

Informacje dodatkowe (podstawie ChPL dla Trecator)

Lek należy stosować wraz z innymi lekami, ponieważ leczenie w monoterapii prowadzi do szybkiego nabycia oporności przez bakterie.

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z przewodem pokarmowym (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, metaliczny posmak, zapalenie jamy

ustnej, anoreksja i utrata masy ciała), układem nerwowym (zaburzenia psychiczne, senność, zawroty głowy, niepokój, bóle głowy i hipotensja ortostatyczna, jak również rzadkie przypadki zapalenia nerwów obwodowych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójnego widzenia, niewyraźnego widzenia i zespołu podobnego do pelagry), wątrobą (przejściowy wzrost stężenia bilirubiny, AST i ALT w surowicy, zapalenie wątroby oraz inne (reakcje nadwrażliwości w tym wysypka, nadwrażliwość na światło, małopłytkowość i plamicę, hipoglikemia, niedoczynność tarczycy, ginekomastia, impotencja i trądzik).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest mała liczba badań dotyczących skuteczności ocenianej technologii. Ponadto wskazuje się uwagę na fakt, że leczenie gruźlicy wielolekoopornej obejmuje schematy mogące składać się z różnych technologii lekowych w związku z czym definicja komparatora nie jest jednoznaczna. Autorzy metaanalizy wskazują również uwagę na odrębności w regionalnych zaleceniach dotyczących leczenia gruźlicy tj. czasu stosowania i składu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją ze zlecenia cena produktu leczniczego Ethide, Ethionamid, tabletki 250 mg wynosi 370,37 zł za 120 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wg danych Ministerstwa Zdrowia produkt leczniczy Ethide był sprowadzony w 2023 r. w ramach importu docelowego dla 2 pacjentów na łączną kwotę refundacji 1666,67 zł. Wskazano, że zgoda na refundację dotyczyła 540 tabletek.

W roku 2024 nie wpłynął żaden wniosek o refundację.

Mając na uwadze, iż refundacja w ostatnich latach dotyczy wyłącznie pojedynczych pacjentów przyjęto oszacowanie kosztu dla 1 pacjenta. Mając na uwadze zapotrzebowanie wskazane w poprzednim zleceniu, na 1 pacjenta przypadało 270 tabletek, tym samym konieczny byłby zakup 3 opakowań. Oszacowany koszt Ethide na jednego pacjenta w kolejnym roku refundacji wynosi około 1 228,29 PLN.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do wielkości populacji w kolejnych latach refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 2 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia gruźlicy WHO 2025 (aktualizacja wytycznych z 2022 r.) oraz ATS/CDC/ERS/IDSA 2024 (aktualizacja wytycznych z 2019 r.)

Poza zmianą dotyczącą czasu stosowania schematów terapeutycznych nie odnotowano innych istotnych różnic. Obecnie zalecane jest stosowanie schematów 6-miesięcznych zawierających bedakilinę, delamanid, linezolid, lewofloksacynę i klofazyminę. Dla etionamidu, rekomendacje nie zmieniły się.

Wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2024 uwzględniają jedynie 1 zalecany schemat w leczeniu gruźlicy MDR-/RR-TB tj.: BPaL - 6-miesięczny (26 tygodni) schemat skojarzony z bedakiliną, pretomanidem i linezolidem, zamiast 15-miesięcznego. Schemat nie zawiera etionamidu.

Wytyczne WHO 2025 preferują stosowanie krótkich schematów (6-miesięcznych) w porównaniu do 9-miesięcznych i dłuższych w leczeniu MDR-TB. Zależnie od wykrytych oporności, możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia, jednak najczęściej stosowanymi lekami są bedakilina i linezolid. Etionamid (lek z grupy C) jest wymieniany dla dłuższych schematów (18-miesięcznych) w przypadku niemożności uzupełnienia schematu lekami z grup A i B.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.07.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLD.45340.1258.2025.2.KSz) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Ethide (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, 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 2025 r. poz. 907) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 146/2025 z dnia 20 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Ethide (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2025 z dnia 20 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Ethide (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: DCh.4211.1.2025 „Ethide (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna; data ukończenia: 15.10.2025 r.