



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ethide (etionamid)

we wskazaniu:

gruźlica płuc wielolekooporna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

DCh.4211.1.2025

Aneks do opracowania: OT.4211.43.2021 oraz OT.4311.36.2018

Data ukończenia: 15 października 2025 r.

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. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

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 – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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).

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa
aRR	skorygowane ryzyko względne (adjusted relative risk, risk ratio)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BDLLfxC	schemat skojarzony z bedakiliną, delamanidem, linezolidem, lewofloksacyną i klofazyminą
BLLfxCZ	schemat skojarzony z bedakiliną, klofazyminą, linezolidem, lewofloksacyną i pirazynamidem
BPAL	schemat skojarzony z bedakiliną, pretomanidem i linezolidem
BPaLM	schemat skojarzony z bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyflokscyną
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
MDR-TB	gruźlica wielolekooporna (ang. <i>multi-drug resistant tuberculosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RR-TB	gruźlica oporna na rifampicynę (ang. <i>rifampicin-resistant tuberculosis</i>)
SAE	zdarzenia niepożądane (adverse events)
TB	gruźlica (ang. <i>tuberculosis</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Wytyczne kliniczne	6
3. Alternatywne technologie medyczne	9
4. Wskazanie dowodów naukowych	10
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
4.2. Opis badań włączonych do analizy	10
4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	13
4.5. Podsumowanie	13
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	14
6. Kluczowe informacje	15
7. Źródła	17
8. Załączniki	18
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	18

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 2024 r., poz. 146, 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. z 2025 r., poz. 907) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4211.43.2021 (nr w BIP 174/2021) oraz OT.4311.36.2018 (nr w BIP 185/2018). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 108/2018 oraz nr 3/2022 oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa Agencji nr 106/2018 oraz nr 3/2022 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej etionamid (tabletki) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Produkt leczniczy Ethide nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 25 września 2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po dacie odcięcia tj. 7 grudnia 2021 r. przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) (www.ptchp.org);
 - Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiChZ) (www.pteilchz.org.pl/);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Respiratory Society (ERS) (www.ersnet.org);
 - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (www.escmid.org/);
- światowe:
 - World Health Organization (WHO) (<https://www.who.int/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: tuberculosis, gruźlica wraz z guidelines, recommendation, consensus, position statement, wytyczne i rekomendacje.

Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia gruźlicy opublikowane po dacie odcięcia: WHO 2025 oraz ATS/CDC/ERS/IDSA 2024. Wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2024 biorą pod uwagę jedynie aktualizację wytycznych WHO 2022 oraz CDC 2023 pod względem włączenia wyników najnowszych badań, w związku z czym przedstawiono jeden zalecany schemat w leczeniu MDR-TB, który nie zawierał w sobie etionamidu: bedakilina, pretomanid i linezolid.

Autorzy wytycznych WHO 2025 zwracają uwagę na preferencje stosowania 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. W przypadku stosowania dłuższych schematów (18-miesięcznych) zaleca się w pierwszej kolejności stosowanie 3 leków z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) oraz 1 z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzydron). Jeżeli niemożliwe jest podanie 3 leków z grupy A, należy podać 1 lub 2 oraz 2 z grupy B. Dopiero w przypadku niemożności stworzenia schematu z leków z grupy A i B, możliwe jest uzupełnienie schematu o leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Jednakże należy nadmienić, iż etionamid jest warunkowo niezalecany, jedynie w przypadku nie stosowania wcześniej bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub gdy nie ma lepszych opcji możliwych do włączenia do schematu.

Zalecenia przedstawione w poprzednim opracowaniu w 2021 r. nie różnią się znacząco od obecnie przedstawionych. Na uwagę zasługuje obecnie zalecenie stosowania schematów 6-miesięcznych z bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyfloksacyną. Dla etionamidu, rekomendacje nie zmieniły się.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
WHO 2025 (Świat)	Skonsolidowane wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy (moduł 4: leczenie lekoopornej gruźlicy). Stosowanie schematów 6. miesięcznych <u>Możliwe jest stosowanie (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u> • schemat BPaLM – skojarzenie bedakiliny, pretomanidu, linezolidu (600 mg) i moksyfloksacyny ○ zaleca się zamiast schematów 9-miesięcznych i dłuższych (18 miesięcy) u pacjentów z gruźlicą oporną na rifampicynę lub wielolekooporną (ang. multidrug- or rifampicin-resistant TB, MDR/RR-TB) • schemat BDLLfxC – skojarzenie z bedakiliną, delamanidem, linezolidem (600 mg), lewofloksacyną i klofazyminą ○ niezależnie od oporności na fluorochinolon Stosowanie schematów 9. miesięcznych <u>Możliwe jest stosowanie (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	- sugeruje się stosowanie schematów z doustnymi lekami zamiast dłuższych (18 miesięcznych) schematów u pacjentów z MDR/RR-TB, u których wykluczono oporność na fluorochinolon - sugeruje się stosowanie schematów doustnych (BLMZ, bedakilina, kłofazymina, linezolid, lewofloksacyna i pirazynamid [BLLfxCZ] i BDLLfxZ) zamiast dłuższych (>18 miesięcy) u pacjentów z MDR/RR-TB, u których wykluczono oporność na fluorochinolon - preferencje dla schematów (w kolejności): BLMZ, BLLfxCZ i BDLLfxZ Nie zaleca się stosowania 9-miesięcznego schematu delamanidem, kłofazyminą, linezolidem, lewofloksacyną i pirazynamidem (DCLLfxZ) lub delamanidem, kłofazyminą, moksyflokscyną i pirazynamidem (DCMZ) zamiast obecnie zalecanego (>18 miesięcy) schematu u pacjentów z MDR/RR-TB wrażliwą na fluorochinolon (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). Stosowanie dłuższych schematów 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 przeciwegzycielnych, które są prawdopodobnie skuteczne. Dodatkowo, należy stosować co najmniej 3 leki przez resztę leczenia w przypadku zaprzestania stosowania bedakiliny. 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 (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <u>Zaleca się stosowanie (zalecenie silne, umiarkowana pewność dowodów):</u> - lewofloksacyny; - moksyflokscyny; - bedakiliny - u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat; - linezolidu. <u>Możliwe jest stosowanie (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u> - bedakiliny - u pacjentów w wieku 6-17 lat; - u pacjentów poniżej 6 roku życia; - kłofazyminy wraz z cykloseryną lub terizydinem; - etambutolu; - delamanidu - u pacjentów powyżej 3 roku życia (umiarkowana pewność dowodów); - u pacjentów poniżej 3 roku życia; - pirazynamidu; - cylastatyny z imipenemem lub meropenem; - amikacyny - u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej w przypadku udowodnionej wrażliwości i przy monitorowaniu reakcji ubocznych na lek; - w przypadku braku dostępności można zastosować streptomycynę - zaleca się stosowanie intensywnej fazy leczenia przez 6-7 miesięcy dla większości pacjentów. <u>Nie zaleca się stosowania (zalecenie warunkowe przeciwko, bardzo niska pewność dowodów):</u> etionamidu lub protionamidu - możliwe jest stosowanie jedynie w przypadku nie stosowania wcześniej bedakiliny, linezolidu, kłofazyminy lub delamanidu lub gdy nie ma lepszych opcji możliwych do włączenia do schematu - kwasu p-aminosalicylowego - możliwe jest stosowanie jedynie w przypadku nie stosowania wcześniej bedakiliny, linezolidu, kłofazyminy lub delamanidu lub gdy nie ma lepszych opcji możliwych do włączenia do schematu - kwasu klawulanowego (niska pewność dowodów) - kanamycyny; - kapreomycyny. Dla większości pacjentów zaleca się stosowanie schematów trwających 18-20 miesięcy (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). Dla większości pacjentów zaleca się stosowanie schematu 15-17 miesięcy po konwersji gruźlicy (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). *Grupy leków stosowanych w gruźlicy: - grupa A: lewofloksacyna lub moksyflokscyna, bedakilina i linezolid; - Grupa B: kłofazymina i cykloseryna lub teryzidon; - Grupa C: etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy. <i>Nie podano definicji siły zaleceń i jakości/pewności dowodów.</i>
ATS/CDC/ERS/IDSA 2024 – aktualizacja wytycznych z 2019 r. (Świat)	Wytyczne dotyczą leczenia gruźlicy (lekoopornej i wrażliwej na leczenie) w krajach o niskim współczynniku zachorowalności i bez znaczących ograniczeń finansowych. Wytyczne skupiały się na uwzględnieniu niedawno opublikowanych wyników badań i stanowiły aktualizację wytycznych WHO z 2022 r. oraz CDC z 2023 r.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Uwzględniono jedynie 1 zalecany schemat w leczeniu gruźlicy MDR-/RR-TB. <u>Leczenie gruźlicy odpornej na rifampicynę i fluorochinolon</u> (zalecenia silne, bardzo niska pewność dowodów) • BPaL – 6-miesięczny (26 tygodni) schemat skojarzony z bedakiliną, pretomanidem i linezolidem, zamiast 15-miesięcznego ○ u pacjentów w wieku co najmniej 14 lat, u których nie stosowano bedakiliny i linezolidu lub stosowano przez okres poniżej 1 miesiąca ○ w przypadku opóźnionej odpowiedzi na leczenie (konwersja hodowli >8 tygodni przy powolnym uzyskaniu poprawy), należy rozważyć wydłużenie okresu leczenia do 39 tygodni <u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u> <i>Bardzo słaba jakość dowodów – panel nie ma wielkiego przekonania, co do oszacowań efektu: efekt rzeczywisty jest prawdopodobnie znacznie różny od efektu oszacowanego.</i> <i>Słaba jakość dowodów – przekonanie panelu co do efektu jest ograniczone: efekt rzeczywisty może się znacząco różnić od efektu oszacowanego.</i> <i>Umiarkowana jakość dowodów – panel jest umiarkowanie przekonany co do wielkości efektu: rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, jednak jest możliwe, iż jest znacznie różny.</i> <i>Wysoka jakość dowodów – panel jest głęboko przekonany, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego.</i> <u>Kategorie rekomendacji</u> <i>Silna rekomendacja</i> <i>Warunkowa rekomendacja</i>

Skróty: BDLLfxC – schemat skojarzony z bedakiliną, delamanidem, linezolidem, lewofloksacyną i klofazyminą; BLLfxCZ – schemat skojarzony z bedakiliną, klofazyminą, linezolidem, lewofloksacyną i pirazydamidem; BPaL – schemat skojarzony z bedakiliną, pretomanidem i linezolidem; BPaLM – schemat skojarzony z bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyflokscyną; MDR/RR-TB – gruźlica oporna na rifampicynę lub wielolekooporna (ang. multidrug- or rifampicin-resistant TB).

3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi WHO 2025, w leczeniu MDR-TB krótsze schematy są preferowane zamiast dłuższych, zawierających m. in. etionamid. Etionamid należy do grupy C leków przeciwpłatkowych, które są zalecane dopiero w trzeciej kolejności w dłuższych schematach. Jako technologie alternatywne należy zatem przyjąć inne leki z grupy C włączone do refundacji lub sprowadzane w ramach importu docelowego.

Leki dostępne w ramach katalogu A1:

- etambutol, pirazynamid

Leki dostępne w ramach importu docelowego (zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu):

- kłofazymina oraz delamanid.

Na uwagę zasługuje fakt, iż etionamid jest warunkowo niezalecany w leczeniu MDR-TB, natomiast inne leki z grupy C refundowane w Polsce, takie jak etambutol, pirazynamid, kłofazymina i delamanid – warunkowo zalecane.

W przypadku poprzedniego opracowania z 2021 r., na podstawie wytycznych klinicznych i opinii ekspertów uznano, że komparatorem dla etionamidu będzie jedynie protionamid, jednak nie był wcześniej ani obecnie refundowany.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających etionamid w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej płuc. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.09.2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase (via OVID) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 6.12.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.43.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy z gruźlicą płuc wielolekooporną.

Interwencja: etionamid (tabletki).

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

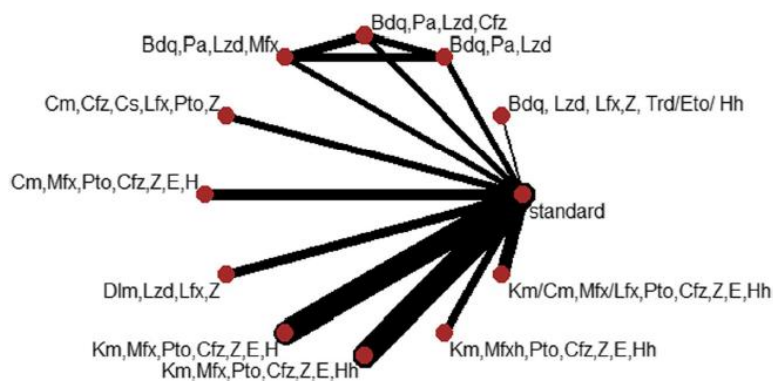
Do niniejszego opracowania włączono 1 metaanalizę sieciową Abraham 2024, w której uwzględniono także RCT Esmail 2022, dlatego odstąpiono od osobnego przedstawienia tego badania.

Dodatkowo włączono także 1 retrospektywne badanie Morgan 2024, w którym porównywano skuteczność 9- miesięcznej terapii schematami zawierającymi linezolid lub etionamid u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną lub gruźlicą oporną na rifampicynę.

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

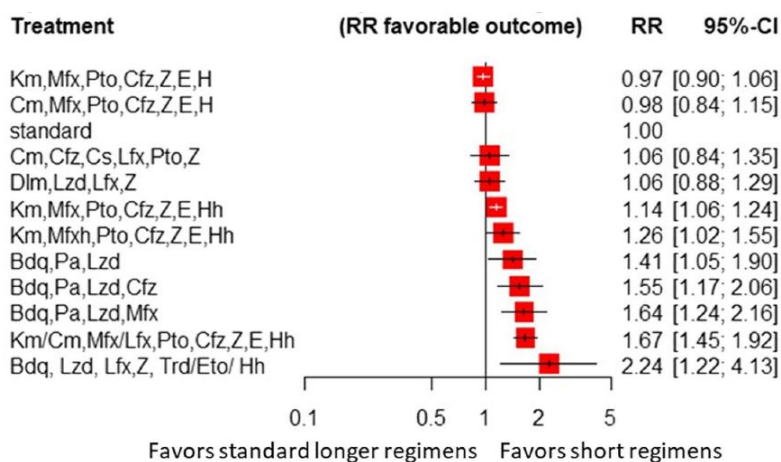
Abraham 2024

W metaanalizie sieciowej Abraham 2024 uwzględniono 11 badań (4 RCT oraz 7 kohortowych), łącznie n=3 548) dotyczących leczenia gruźlicy wielolekoopornej lub opornej na rifampicynę (MDR/RR-TB). Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa krótkich (w tym 6-miesięczny schemat zawierający etionamid) oraz dłuższych (>18 miesięcy) schematów stosowanych w leczeniu MDR/RR-TB. Etionamid stosowany był jedynie w 1 krótkim schemacie, natomiast mógł być częścią różnych standardowych dłuższych schematów w ramieniu komparatora. Nie przeprowadzono porównania ze schematami różniącymi się jedynie etionamidem. Autorzy publikacji nie wskazali dokładnego składu schematu komparatora dla większości analizowanych badań



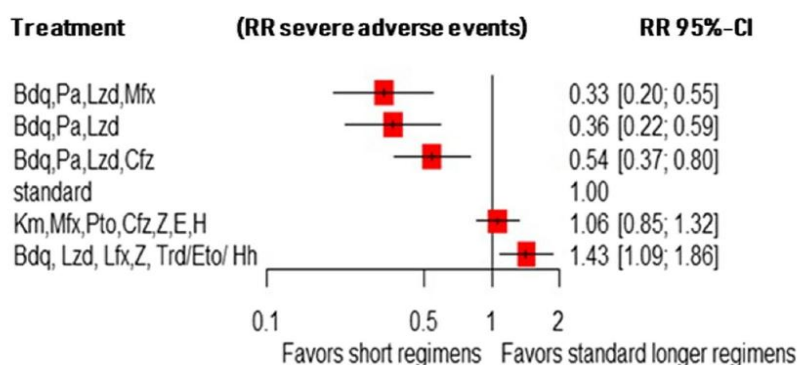
Ryc. 1 Diagram sieciowy ukazujący korzyści zdrowotne wśród pacjentów stosujących krótsze schematy leczenia.

Wykazano, iż korzystne efekty zdrowotne (wyleczenie, zakończenie terapii i konwersja hodowli) osiągnąć częściej dla 6-miesięcznej terapii z użyciem bedakiliny, linezolidu, lewofloksacyny, pirazynamidu, terizydonu/ethionamidu/izoniazydu (BdqLzdLfxZTrd/Eto/H), (RR=2,2; 95% CI: 1,22; 4,13; $p=0,0094$) w porównaniu do standardowych dłuższych schematów. Pozostałe krótsze schematy wykazały niższą skuteczność niż BdqLzdLfxZTrd/Eto/H, jednak wciąż osiągnięto lepsze wyniki w porównaniu do standardowego leczenia: 9- miesięczny z użyciem kanamycyny/kapreomycyny, moksyflokscyny/lewowfloksacyny, protionamidu, klofazyminy, pirazynamidu, etambutolu i izoniazydu w wysokich dawkach (km/CmMfx/LfxPtoCfzZEHH) (RR=1,67; 95% CI: 1,45; 1,92; $p<0,001$) oraz 6-miesięczny z bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyflokscyną (BdqPaLzdMfx) (RR=1,64; 95% CI: 1,24; 2,16; $p<0,0005$). Wyniki były istotnie statystycznie.



Ryc. 2 Wykres typu forest plot przedstawiający ryzyko względne wystąpienia korzystnego efektu zdrowotnego dla krótkiego vs długiego schematu.

Pod względem bezpieczeństwa wyniki wskazują, iż 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 IS. W przypadku terapii BdqLzdLfxZTrd/Eto/H ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) wyniosło RR=1,43 (95% CI: 1,09; 1,86) i było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do standardowych. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż większość SAE (11/17 pacjentów, 64,7%) była związana ze stosowaniem linezolidu.



Ryc. 3 Wykres typu forest plot przedstawiający ryzyko względne wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego dla krótkiego vs długiego schematu

Morgan 2024

Do retrospektywnego badania kohortowego Morgan 2024 włączono pacjentów leczonych schematami zawierającymi nie mniej niż 5 leków, z powodu gruźlicy wielolekoopornej/opornej na rifampicynę (MDR/RR-TB) na terenie całej Republiki Południowej Afryki od 1 stycznia do 31 grudnia 2017 roku oraz od 1 stycznia do 31 grudnia 2019 roku. Do analizy włączono 817 pacjentów stosujących schemat zawierający etionamid (stosowany przez 4 z 9 miesięcy) oraz 4244 pacjentów stosujących schemat z linezolidem (stosowany w schemacie przez 2 z 9 miesięcy terapii). Autorzy publikacji wskazują, iż około 2% pacjentów chorowało na gruźlicę pozapłucną. W publikacji przedstawiono wyniki jedynie w formie porównania schematów zawierających linezolid vs etionamid.

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.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Nie odnaleziono charakterystyki produktu leczniczego dla Ethide, nie został on zarejestrowany w Polsce ani centralnie przez EMA (podmiot odpowiedzialny to Lupin Ltd., Indie). W związku z tym, poniżej przedstawiono informacje dla produktu leczniczego Trecator (Pfizer, USA), również zawierającego etionamid w postaci tabletek w dawce 250 mg.

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 (w tym depresję psychiczną), senność, zawroty głowy, niepokój, bóle głowy i hipotensję ortostatyczną, jak również rzadkie przypadki zapalenia nerwów obwodowych, zapalenia nerwu wzrokowego, podwójnego widzenia, niewyraźnego widzenia i zespołu podobnego do pelagry;
- wątrobą: przejściowy wzrost stężenia bilirubiny, AST i ALT w surowicy, zapalenie wątroby (z żółtaczką lub bez);
- inne: reakcje nadwrażliwości w tym wysypkę, nadwrażliwość na światło, małopłytkowość i plamicę, hipoglikemia, niedoczynność tarczycy, ginekomastia, impotencja i trądzik.

4.5. Podsumowanie

W poprzednich opracowaniach nie odnaleziono wysokiej jakości badań dotyczących leczenia etionamidem gruźlicy płuc wielolekoopornej, które mogłyby być włączone do przeglądu systematycznego. Do obecnego przeglądu włączono 2 badania: 1 metaanalizę sieciową Abraham 2024 oraz dodatkowo badanie retrospektywne Morgan 2024.

W metaanalizie sieciowej Abraham 2024 przeprowadzono porównanie krótkich i standardowych długich schematów leczenia MDR/RR-TB. Autorzy uwzględnili 1 schemat krótki z etionamidem (bedakilina, linezolid, lewofloksacyna, pirazynamid, terizydol/ethionamid/izoniazyd). Wykazano, iż ze wszystkich schematów, zarówno krótkich jak i długich schemat z etionamidem miał IS najwyższą skuteczność pod względem uzyskania korzystnych efektów zdrowotnych (wyleczenie, zakończenie terapii i konwersja hodowli). Natomiast, ze względu na poważne zdarzenia niepożądane uzyskał najgorszy wynik z analizowanych schematów, przy czym należy zwrócić uwagę, iż było to w większości przypadków związane z innym lekiem wchodzącym w skład tego schematu – linezolidem.

Celem retrospektywnego badania Morgan 2024 było porównanie 2 terapii przeciw MDR/RR-TB różniących się linezolidem lub etionamidem. Nie stwierdzono IS różnic w odsetku pacjentów, u których terapia zakończyła się powodzeniem, stwierdzono zgon lub niepowodzenie terapii.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań wysokiej jakości, w których bezpośrednio porównywano schematy z oraz bez etionamidu w leczeniu MDR-TB. Pomimo odnalezienia meta-analizy Abraham 2024, przedstawione w niej dane dotyczą porównania skuteczności i bezpieczeństwa krótkich schematów (6-12 miesięcy) ze standardowymi długimi (18 miesięcy i więcej). Dodatkowo, dla większości badań nie przedstawiono co dokładnie stanowiło komparator.

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu MZ produkt leczniczy Ethide był sprowadzony w 2023 r. w ramach importu docelowego dla 2 pacjentów (łączna kwota refundacji wyniosła 1666,67 PLN), natomiast w roku 2024 nie wpłynął żaden wniosek o refundację. Obecnie koszt za opakowanie 250 mg, 120 tabletek wynosi 370,37 PLN (dane na 3 czerwca 2025 r.).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Koszt opakowania Ethide, tabletki 250 mg, opakowanie po 120 tabletek

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN] *	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Ethide	120 tabletek	370,37	388,89	412,63	ryczałt	3,2	409,43
Źródło		Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (śsspz +5% VAT)**	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (pismo znak PLD.45340.1258.2025.2.KSz z dnia 25 lipca 2025 r.)

** zgodnie z Ustawą z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2024 r. poz. 361, z późn. zm.) – Załącznik 10. WYKAZ TOWARÓW I USŁUG OPODATKOWANYCH STAWKĄ PODATKU W WYSOKOŚCI 5%.

Mając na uwadze, iż refundacja w ostatnich latach dotyczy wyłącznie pojedynczych pacjentów poniżej przedstawiono 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.

Tabela 3. Oszacowanie kosztów Ethide na jednego pacjenta w kolejnym roku refundacji

Nazwa	Opakowanie	Oszacowanie kosztów na kolejny rok refundacji		
		Liczba opakowań zbiorczych*	Koszt na 1 opakowanie z perspektywy płatnika publicznego [PLN]	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Ethide	120 tabletek	3	409,43	1 228,29

Oszacowany koszt Ethide na jednego pacjenta w kolejnym roku refundacji wynosi około 1 228,29 PLN.

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

6. Kluczowe informacje

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 2024 r., poz. 146, 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. z 2025 r., poz. 907) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4211.43.2021 (nr w BIP 174/2021) oraz OT.4311.36.2018 (nr w BIP 185/2018). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 108/2018 oraz nr 3/2022 oraz pozytywne Rekomendacje Prezesa Agencji nr 106/2018 oraz nr 3/2022 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej etionamid (tabletki) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Produkt leczniczy Ethide nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy opublikowane po dacie odcięcia w poprzednim raporcie: WHO 2025 oraz ATS/CDC/ERS/IDSA 2024. W dokumencie wytycznych występuje preferencja stosowania krótkich schematów (6-miesięcznych) w porównaniu do 9-miesięcznych i dłuższych w leczeniu MDR-TB. W publikacji WHO 2025 etionamid jest warunkowo niezalecany, jednakże przedstawiono możliwość jego stosowania w kontekście dłuższych schematów oraz w przypadku niemożności uzupełnienia schematu lekami z grup A i B (etionamid jest lekiem grupy C). Wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2024 biorą pod uwagę jedynie aktualizację wytycznych WHO 2022 oraz CDC 2023 pod względem włączenia wyników najnowszych badań, w związku z czym przedstawiono jeden zalecany schemat w leczeniu MDR-TB, który nie zawierał w sobie etionamidu: bedakilina, pretomanid i linezolid.

W porównaniu do wytycznych klinicznych zawartych w raporcie w 2021 r., zalecenia dla etionamidu pozostały jednakowe. Na uwagę zasługuje obecnie zalecenie stosowania schematów 6-miesięcznych z bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyflokscyną.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 2 badania: metaanalizę Abraham 2024 oraz retrospektywne badanie kohortowe Morgan 2024. Odnaleziono również RCT Esmail 2022, jednak odstąpiono od opisu badania, ponieważ zostało ono uwzględnione w metaanalizie Abraham 2024.

W publikacji Abraham 2024 uwzględniono 11 badań (4 RCT oraz 7 kohortowych), łącznie n=3 548 pacjentów dotyczących leczenia pacjentów z gruźlicą wielolekooporną lub oporną na rifampicynę (MDR/RR-TB). Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa krótkich (w tym 6-miesięczny schemat zawierający etionamid) oraz dłuższych schematów (>18 miesięcy) stosowanych w leczeniu MDR/RR-TB. Etionamid był stosowany w jednym krótkim schemacie, natomiast mógł być częścią różnych schematów dłuższych, przy czym autorzy publikacji nie wskazali komparatora dla większości analizowanych badań. Krótsze schematy przyniosły IS większe efekty zdrowotne (wyleczenie, zakończenie terapii i konwersja hodowli) w porównaniu do standardowych dłuższych schematów (w metaanalizie dla większości badań nie podano dokładnego składu schematu komparatora):

- 6-miesięczna terapia z użyciem bedakiliny, linezolidu, lewofloksacyny, pirazynamidu, terizydonu/ethionamidu/izoniazydu (BdqLzdLfxZTrd/Eto/H) RR=2,2 (95% CI: 1,22; 4,13; p=0,0094);
- 9-miesięczna z użyciem kanamycyny/kapreomycyny, moksyflokscyny/lewofloksacyny, protionamidu, klofazyminy, pirazynamidu, etambutolu i izoniazydu w wysokich dawkach (km/CmMfx/LfxPtoCfzZEHh) RR=1,67 (95% CI: 1,45; 1,92; p<0,001);
- 6-miesięczna z bedakiliną, pretomanidem, linezolidem i moksyflokscyną (BdqPaLzdMfx) RR=1,64 (95% CI: 1,24; 2,16; p<0,0005).

Obserwowano IS niższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) w 6-miesięcznych krótszych schematach w porównaniu do standardowych dłuższych:

- BdqPaLzdMfx RR=0,33 (95% CI: 0,2; 0,55; p<0,0001);

- BdqPaLzd RR=0,36 (95% CI: 0,22; 0,59 p≤0,001);
- BdqPaLzdCfz RR=0,54 (95% CI: 0,37; 0,80), p<0,0001).

Jedynie w przypadku terapii zawierającej etionamid obserwowano większe ryzyko SAE RR=1,43 (95% CI: 1,09; 1,86; biorąc pod uwagę zakres dla przedziału ufności wyniki są IS na niekorzyść schematu z etionamidem). Należy przy tym zwrócić uwagę, iż większość SAE (11/17 pacjentów, 64,7%) była związana ze stosowaniem linezolidu.

W retrospektywnym badaniu przedstawionym w publikacji Morgan 2024 porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematów z linezolidem vs etionamidem (odpowiednio 4244 i 817 pacjentów). W czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nie stwierdzono IS różnic w odsetku pacjentów, u których terapia zakończyła się powodzeniem. Skorygowane ryzyko względne (aRR) dla porównania linezolid vs etionamid wynosiło 0,96 (95% CI: 0,91; 1,01; p=0,14), natomiast dla pacjentów, którzy przeżyli do 24 miesięcy aRR=1,01 (95% CI: 0,87; 1,17; p=0,92).

W przypadku występowania oporności na izoniazyd na początku leczenia, prawdopodobieństwo skuteczności terapii było niższe w grupie otrzymującej linezolid aRR=0,90 (95% CI: 0,83; 0,97; p=0,01), w porównaniu do grupy etionamidu.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań wysokiej jakości, w których bezpośrednio porównywano schematy z oraz bez etionamidu w leczeniu MDR/RR-TB. Pomimo odnalezienia meta-analizy Abraham 2024, przedstawione w niej dane dotyczą porównania skuteczności i bezpieczeństwa krótkich schematów (6-12 miesięcy) ze standardowymi długimi (18 miesięcy i więcej). Dodatkowo, dla większości badań nie przedstawiono co dokładnie stanowiło komparator.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu MZ produkt leczniczy Ethide był sprowadzony w ramach importu docelowego dla 2 pacjentów (łączna kwota refundacji wyniosła 1666,67 PLN), natomiast w roku 2024 nie wpłynął żaden wniosek o refundację. Obecnie koszt za opakowanie 250 mg, 120 tabletek wynosi 370,37 PLN (dane na 3 czerwca 2025 r.).

Mając na uwadze, iż refundacja w ostatnich latach dotyczy wyłącznie pojedynczych pacjentów poniżej przedstawiono 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.

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

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Abraham 2024 Abraham, Y. *et al.* Efficacy and safety of shorter multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis regimens: a network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 24, 1087 (2024).
- Morgan 2024 Morgan, Hannah *et al.* "Treatment of Multidrug-resistant or Rifampicin-resistant Tuberculosis With an All-oral 9-month Regimen Containing Linezolid or Ethionamide in South Africa: A Retrospective Cohort Study." *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 78,6 (2024): 1698-1706.

Rekomendacje kliniczne

- WHO 2025 WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: Treatment and care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Chapter 2, Drug-resistant TB treatment. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK613101/> (data dostępu: 14.10.2025 r.)
- ATS/CDC/ERS/IDSA 2024 Saukkonen, Jussi J *et al.* "Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 211,1 (2025): 15-33. doi:10.1164/rccm.202410-2096ST <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11755361/> (data dostępu: 14.10.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Ethide https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/013026s032lbl.pdf
data ostatniej aktualizacji 3.08.2023 r. (data dostępu 5.10.2025 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 6.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tuberculosis[MeSH Terms]	214 123
#2	tuberculosis[Title/Abstract]	254 123
#3	Tuberculosis, Multidrug-Resistant[MeSH Terms]	11 433
#4	multidru*[Title/Abstract]	104 500
#5	multi-dru*[Title/Abstract]	18 499
#6	resistan*[Title/Abstract]	1 429 105
#7	Drug Resistance, Multiple[MeSH Terms]	47 343
#8	Ethionamide[MeSH Terms]	1 345
#9	ethionamide[Title/Abstract]	1 125
#10	ethide[Title/Abstract]	1
#11	trecator[Title/Abstract]	13
#12	#4 or #5	106 100
#13	#6 and #12	98 669
#14	#7 or #13	117 674
#15	#1 or #2	293 533
#16	#14 and #15	13 859
#17	#3 or #16	18 196
#18	#8 or #9 or #10 or #11	1 855
#19	#17 and #18	403
#20	#17 and #18 (2021:2025[pdat])	87

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 6.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	743 265
#2	Randomized Controlled Trial/	1 748 010
#3	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	491 574
#4	Randomized Controlled Trial (topic)/	300 501
#5	Controlled Clinical Trial/	555 974
#6	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	507 042
#7	Controlled Clinical Trial (topic)/	3 760
#8	Randomization/	210 258
#9	Random Allocation/	210 258
#10	Double-Blind Method/	494 660
#11	Double Blind Procedure/	308 731
#12	Double-Blind Studies/	494 660
#13	Single-Blind Method/	117 797
#14	Single Blind Procedure/	82 261
#15	Single-Blind Studies/	117 797

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Placebos/	539 922
#17	Placebo/	503 789
#18	Control Groups/	111 677
#19	Control Group/	111 677
#20	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	5 233 536
#21	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	784 149
#22	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	5 798
#23	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	3 526 773
#24	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	153 714
#25	allocated.ti,ab,hw.	234 400
#26	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	202 367
#27	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	43 086
#28	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	2 002
#29	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	22 714
#30	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	42 797
#31	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	220 267
#32	or/1-31	7 524 768
#33	(systematic review or meta-analysis).pt.	390 704
#34	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/	1 226 655
#35	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	963 733
#36	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	44 731
#37	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	116 193
#38	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	119 297
#39	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	27 000
#40	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	99 273
#41	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	39 566
#42	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	42 916
#43	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	1 527 331
#44	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	1 024 776
#45	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	55 913
#46	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	56 764
#47	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	31 349
#48	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	14 285
#49	(meta-analysis or systematic review).mp.	1 438 257
#50	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	831
#51	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	455
#52	umbrella review*.ti,ab,kf.	6 245
#53	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	53
#54	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	44
#55	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	41
#56	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	2 110 766
#57	exp multidrug resistant tuberculosis/	12 333

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#58	resist*.ab,kw,ti.	3 316 737
#59	exp multidrug resistance/	113 893
#60	exp tuberculosis/	467 103
#61	multidru*.ab,kw,ti.	201 162
#62	multi-dru*.ab,kw,ti.	46 636
#63	multiple dru*.ab,kw,ti.	26 790
#64	61 or 62 or 63	262 750
#65	58 and 64	229 380
#66	59 or 65	266 103
#67	60 and 66	26 329
#68	57 or 67	30 580
#69	ethide.ab,kw,ti.	3
#70	ethionamide.ab,kw,ti.	2 246
#71	exp ethionamide/	7 433
#72	69 or 70 or 71	8 119
#73	68 and 72	2 377
#74	32 or 56	8 844 585
#75	73 and 74	289
#76	limit 75 to (english or polish)	282
#77	limit 76 to yr="2021 -Current"	62

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2025 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 6.12.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tuberculosis, Multidrug-Resistant] explode all trees	302
#2	MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees	3 551
#3	(tuberculosis):ti,ab,kw	8 576
#4	(multidru*):ti,ab,kw	2 933
#5	(multi-dru*):ti,ab,kw	707
#6	(resistan*):ti,ab,kw	100 798
#7	(ethide):ti,ab,kw	0
#8	(trecator):ti,ab,kw	0
#9	MeSH descriptor: [Ethionamide] explode all trees	39
#10	(ethionamide):ti,ab,kw	79
#11	#4 or #5	3 018
#12	#6 and #11	2 360
#13	#2 or #3	8 587
#14	#12 and #13	627
#15	#1 or #14	632
#16	#7 or #8 or #9 or #10	79
#17	#15 and #16 with Cochrane Library publication date Between Dec 2021 and Sep 2025	2