



Rekomendacja nr 3/2022

z dnia 5 stycznia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
lecniczych: Trecator (etionamid), Ethide 250 mg (etionamid)
we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna oraz
mykobakterioza płuc**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 6 listopada 2018 roku nr 106/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trecator (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc. Pozytywna decyzja obejmowała wówczas wskazanie: gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast negatywna dotyczyła wskazania: mykobakterioza płuc.

Odnalezione wytyczne postępowania medycznego wskazują na możliwość stosowania etionamidu jako jednej z opcji terapeutycznych w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej (ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2020). Jednocześnie substancja nie jest



wymieniana jako możliwa do stosowania w leczeniu mykobakterioz płuc (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioski i rekomendację wskazującą na zasadność dalszego finansowania etionamidu tylko we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna.

Uwzględniono również, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji ocenianych technologii dalsze finansowanie produktów Trecator i Ethide 250 mg, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (w 2021 r. łączna wartość refundacji wynosiła ok. 100 tys. zł), niemniej ze względu na znaczące różnice w cenach obu produktów leczniczych w pierwszej kolejności należy refundować terapię tańszym produktem leczniczym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny 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 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Gruźlica płuc wielolekooporna (MDR-TB - ang. multi drug resistant tuberculosis)

Jest to choroba zakaźna, wywołana przez prątki kwasooporne Mycobacterium tuberculosis complex: M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum i in. Źródłem prątków gruźlicy są drogi oddechowe osoby zainfekowanej. Ponieważ gruźlica współistnieje często z innymi ciężkimi chorobami, obraz kliniczny bywa bardzo zróżnicowany.

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a potem wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy następuje krwiotłucie. Dusznosc pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy, w których może dojść do niewydolności oddechowej.

Lekooporność to zmniejszenie wrażliwości prątków gruźlicy na lek w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwaprątkowymi. Oporność wielolekowa (MDR) występuje, gdy prątki gruźlicy są odporne, na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2018 roku na gruźlicę zachorowało 10,0 mln osób na świecie, zapadalność wynosiła 132 na 100 000 ludności.

Trudną do wyleczenia, mimo wprowadzania nowych leków, jest gruźlica wywołana przez prątki odporne na ryfampicynę (RR-TB) i na ryfampicynę łącznie z izoniazydem (MDR-TB). Liczbę chorych na RR-TB i MDR-TB oszacowano w 2018 roku na 484 tys.

W Polsce w 2019 roku zarejestrowano 5321 zachorowań na gruźlicę, czyli 166 przypadków gruźlicy mniej niż w roku poprzednim i 2188 przypadków mniej w porównaniu z rokiem 2010. Zapadalność

na gruźlicę wszystkich postaci w 2019 roku wynosiła 13,9 i była mniejsza o 2,8% w porównaniu z rokiem 2018 oraz o 29,4% w porównaniu z rokiem 2010, w którym wynosiła 19,7.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę w 2019 roku MDR-TB rozpoznano u 39 chorych. Przypadki MDR-TB stanowiły 1,0% wszystkich zachorowań na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie oraz 1,1% zachorowań ze znanymi wynikami lekowrażliwości.

Z powodu gruźlicy w Polsce zmarło w 2018 r. 519 osób (współczynnik umieralności 1,4/100 000), w tym 502 osób z gruźlicą płuc (współczynnik 1,4/100 000).

Mykobakterioza płuc

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

NTM są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie oraz zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar dla tych drobnoustrojów. NTM często są tylko saprofitami, które kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. NTM z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością, zarówno ogólną, jak i miejscową.

Zakażenie może być bezobjawowe lub klinicznie jawne. Zmiany chorobowe wywołane przez NTM najczęściej występują w płucach, węzłach chłonnych i skórze, ale choroba może mieć charakter rozsiały i wielonarządowy. Najczęstszym objawem mykobakteriozy jest przewlekły kaszel z odkrztuszaniem i osłabienie, rzadziej gorączka i poty.

Przy mykobakteriozie w postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych występuje gorączka i duszność. Mykobakterioza manifestująca się obecnością pojedynczego guzka/guzków nie daje objawów. Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący.

Rozpoznanie mykobakteriozy ustala się na podstawie kryteriów klinicznych oraz badania mikrobiologicznego płwociny, popłuczyn oskrzelowych lub wycinka tkankowego.

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

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 roku.

W Polsce aktualnie refundowane są produkty lecznicze stosowane we wnioskowanych wskazaniach, zawierające: pyrazynamid, etambutol, ofloksacynę, ryfampicynę i izoniazyd.

Eksperti kliniczni (dane z raportu OT 4311.36.2018), powołując się na rekomendacje WHO, zgodnie wskazują na fakt, że etionamid jest ważną częścią schematu leczenia gruźlicy wielolekoopornej. Ponadto wskazują, że schemat leczenia jest dobierany indywidualnie w zależności od innych czynników takich jak: choroby towarzyszące, wyniki badań, testy odporności czy zdarzenia niepożądane.

Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach to: Lamprene (klofazymina), Cyclocline (cykloseryna), Capreomycin (kapreomycyna), Mycobutin (ryfabutyna).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Trecator (ethionamide) nie jest zarejestrowany na terenie Polski oraz innych krajów Unii Europejskiej. W związku z tym, informacje o wnioskowanej technologii lekowej przedstawiono, na podstawie dokumentu odnalezionego na stronie producenta leku.

Etionamid może mieć działanie bakteriostatyczne lub bakteriobójcze, w zależności od stężenia leku osiągniętego w miejscu zakażenia i wrażliwości organizmu na drobnoustroje. Dokładny mechanizm działania etionamidu nie został w pełni wyjaśniony, ale możliwe jest, że lek hamuje syntezę peptydów.

Wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Trecator jest stosowanie go w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi w leczeniu aktywnej gruźlicy wywołanej przez *Mycobacterium tuberculosis* opornymi na izoniazyd i/lub ryfampicynę. W związku z powyższym, wnioskowane wskazanie jest szersze od rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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

W związku z brakiem publikacji spełniających kryteria włączenia, przeszukano odnalezione wytyczne kliniczne pod kątem dowodów mogących stanowić źródło dodatkowych informacji o skuteczności leku.

Przedstawiono dane na podstawie publikacji uwzględnionych w wytycznych ATS/CDC/ERS/IDSA 2019. Wyniki skuteczności podawane były łącznie dla etionamidu i protiamidu.

Skuteczność kliniczna

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 wzrost prawdopodobieństwa powodzenia leczenia w przypadku włączenia etionamidu do schematu leczenia MDR-TB (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 protiamidem (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).

Bezpieczeństwo

Ulotka Ethide (WHO)

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

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.

Ulotka Trecator (FDA)

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.

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.

Zgłaszano ponadto przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, SGOT, SGPT; zapalenie wątroby (z żółtaczką lub bez) oraz reakcje nadwrażliwości, w tym: wysypka, nadwrażliwość na światło, małopłytkowość i plamica.

Występowała również hipoglikemia, niedoczynność tarczycy, ginekomastia, impotencja i trądzik.

Ograniczenia analizy

Przeprowadzone wyszukiwanie było nakierowane na odnalezienie przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań RCT, wobec czego nie analizowano doniesień z niższego poziomu wiarygodności, w tym badań dotyczących skuteczności praktycznej leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2021 roku wydano 9 zgód na refundację 34 opakowań produktu leczniczego Trecator (etionamid) oraz 1 zgodę na 6 opakowań produktu leczniczego Ethide 250 mg sprowadzanych w ramach importu docelowego.

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.

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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wydatki NFZ w ostatnim roku związane z refundacją leków Trecator (etionamid) i Ethide 250 mg (etionamid) wyniosły odpowiednio:

- we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna: 83 247,08 zł (Trecator) i 1 111,14 zł (Ethide 250 mg);
- we wskazaniu mykobakterioza płuc: 17 838,66 zł (Trecator) i 0 zł (Ethide 250 mg).

łącznie wydatki te wyniosły 102 196,88 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych postępowania medycznego, w tym 3 rekomendacje dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej (ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2020) oraz jedną rekomendację dotyczącą leczenia mykobakterioz płuc (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

Wszystkie odnalezione rekomendacje 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. Eksperci sugerują niestosowanie etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami.

W wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR-TB oporną na ryfampicyne 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 teryzyd). 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 moksyflokscyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid 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). Nie odnoszą się natomiast do możliwości zastosowania etionamidu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1088.2021.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Trecator (ethionamid) oraz Ethide 250 mg (ethionamid) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Trecator (ethionamid) oraz Ethide 250 mg (ethionamid) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2022 z dnia 5 stycznia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Trecator (ethionamid) oraz Ethide 250 mg (ethionamid) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.
2. Raport nr OT.4211.43.2021 dotyczący produktów leczniczych Trecator (ethionamid) oraz Ethide 250 mg (ethionamid) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.