



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azytromycyna
we wskazaniu: mukowiscydoza

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport Nr: AOTM-OT-434-32/2014

Warszawa, 8 stycznia 2015 r.

Skróty:

AHRQ	– Agency for Healthcare Research and Quality's
AOTM, Agencja	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AZM	– azytromycyna
CADTH	– Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	– cena detaliczna
CF	– ang. cystic fibrosis – mukowiscydoza
CFF	– Cystic Fibrosis Foundation
CFT	– Cystic Fibrosis Trust
CFTR	– ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance reulator</i> – mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego
CHB	– cena hurtowa brutto
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
C_{max}	– stężenie maksymalne
CRP	– ang. C Reactive Protein – białko ostrej fazy
DCP	– ang. <i>decentralised procedure</i> – procedura zdecentralizowana
DDD	– ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
ECFS	– European Cystic Fibrosis Society
FEF₂₅₋₇₅	– ang. <i>forced expiratory flow 25–75%</i> – wskaźnik przepływowy w badaniu spirometrycznym
FEV1	– ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	– ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
HAS	– Haute Autorité de Santé
HTA	– ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IR	– procedura importu równoległego
KCE	– Belgian Health Care Knowledge Centre
MABSC	– łac. <i>Mycobacterium abscessus complex</i>
MAC	– łac. <i>Mycobacterium avium complex</i>
MD	– ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MRP	– ang. <i>mutual recognition procedure</i> - procedura wzajemnego uznania
MRSA	– ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> - Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
NAR	– procedura narodowa
nd	– nie dotyczy
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	– National Health and Medical Research Council
NICE	– National Institute for Health and Clinical Excellence
OB	– odczyn Biernackiego
Ontario	– Ministry of Health and Long-Term Care

OR	– ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	– łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	– Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	– Pharmaceutical Management Agency
PK/PD	– ang. <i>pharmacokinetic/ pharmacodynamic</i> – zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
PLC	– placebo
PO	– poziom odpłatności
PTAC	– Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTM	– Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
RCT	– ang. <i>randomized controlled trial</i>
RD	– ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RK	– Rada Konsultacyjna
RP	– Rada Przejrzystości
SIGN	– Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM	– łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SMC	– Scottish Medicines Consortium
UCZ	– urzędowa cena zbytu
USPSTF	– U.S. Preventive Services Task Force
Ustawa o refundacji	– ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	– ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).
WALES	– All Wales Medicines Strategy Group
WDS	– wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	– World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	– wysokość limitu finansowania

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu	5
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Mukowiscydoza	9
2.1.2.	Zapalenie oskrzeli	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
2.2.	Interwencja oceniana i komparatory	10
2.2.1.	Interwencja oceniana	10
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	10
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane	15
2.2.1.3.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
2.2.2.	Komparatory	17
2.2.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	18
2.2.2.2.	Interwencje, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania	18
2.2.2.3.	Najtańsza technologia medyczna stosowana w Polsce, z którą można porównać wnioskowane technologie	18
2.2.2.4.	Najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce, z którą można porównać oceniane technologie. 18	
2.2.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego lub polecanych w Polsce, z którą można porównać wnioskowane technologie.	19
2.2.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
2.1.1.	Liczebność populacji	19
3.	Opinie ekspertów	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	21
4.1.	Rekomendacje kliniczne	21
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
5.	Finansowanie ze środków publicznych	26
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
5.2.	Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	30
6.	Wskazanie dowodów naukowych	30
6.1.	Analiza kliniczna	31
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	31
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	31
6.1.3.	Analiza bezpieczeństwa	35
7.	Podsumowanie	37
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	37
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	39
8.	Załączniki	40
8.1.	Strategia wyszukiwania publikacji	40
9.	Piśmiennictwo	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)

2014-12-18

i znak pisma zlecającego

MZ-PLA-4610-474/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki stosowane w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne [Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.], dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

- **Azytromycyna** we wskazaniu: *mukowiscydoza*

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

we wskazaniu: mukowiscydoza

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną:

- Azithromycinum,

dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających: azithromycinum stanowiących przedmiot niniejszego zlecenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Azithromycinum		
Azibiot, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909991054816
Azigen, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909990859887
Azigen, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990859955
Azimycin, tabl. powł., 125 mg	6 tabl.	5909991034313
Azimycin, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909991034412
Azimycin, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909991035518
Azithromycin Actavis, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909991054649
Azithromycin Genoptim, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909990969876
Azithromycinum 123ratio, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990609925
Azitrin, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909990635641
Azitrin, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990635702
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml	5907626702682
AzitroLEK, tabl. powł., 0,25 g	6 tabl. (1 blist.po 6 szt.)	5909990573738
AzitroLEK, tabl. powł., 0,5 g	3 tabl. (blist.)	5909990573752
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	but. 20 ml (400 mg)	5909990635320
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	but. 20 ml (800 mg)	5909990635337
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990635344
AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909997214023
AzitroLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909997223537
AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909997214030
AzitroLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909997223551
Azitrox 500, tabl. powł., 500 mg	3 tabl. (blist.)	5909991087319
Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	5909990073566
Azycyna, tabl. powł., 250 mg	6 tabl.	5909991098421
Azycyna, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909991098520
Nobaxin, tabl. powł., 500 mg	2 tabl. (blist.)	5909991108830
Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742110
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 kaps.	5909990742318
Sumamed, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990742417
Sumamed, tabl. powł., 500 mg	2 tabl.	5909990742424
Sumamed, tabl. powł., 125 mg	6 tabl.	5909990846214
Sumamed Forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml	1 but.po 20 ml	5909990742219
Sumamed Forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml	1 but.po 30 ml	5909990742226
Zetamax, granulát o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2g	1 but.a 2 g	5909990707577

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- **Azytromycyna** we wskazaniu: mukowiscydoza

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych

we wskazaniu: mukowiscydoza

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Azibiot	KRKA Polska Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska
Azigen	Generics [UK] Ltd. Station Close Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL Wielka Brytania
Azimycin	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A., ul. A. Fleminga 2, 03-176 Warszawa, Polska
Azithromycin Actavis	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia
Azithromycin Genoptim	@visors Bosstraat 4, 3040 Huldenberg, Belgia
Azithromycinum 123ratio	123ratio Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska
Azitrin	Genexo Sp. z o.o. ul. Gen. Zajęczka 26, 01-510 Warszawa, Polska
AzitroLEK	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria
AzitroLEK 250, AzitroLEK 500	Delfarma Sp. z o.o. ul. Św. Teresy od Dzieciątka Jezus 111, 91-222 Łódź, Polska
AzitroLEK 250, AzitroLEK 500	InPharm Sp. z o.o ul. Strumykowa 28/11, 03-138 Warszawa, Polska
Azitrox	Zentiva k.s., Dolní Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska
Azycyna	Adamed Sp. z o.o. ul. Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska
Azycyna	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Polska
Nobaxin	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. ul. Ostrzykowitzna 14A, 05-170 Zakroczym
Sumamed, Sumamed Forte	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska
Zetamax	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dnia 18.12.2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania **odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego** w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie, w tym dla produktów leczniczych zawierających **azytromycynę** (wymienionych w tabeli 1 w poprzednim rozdziale) we wskazaniu **mukowiscydoza**.

Termin wydania opinii Rady Przejrzystości MZ wskazał jako **12 stycznia 2015 r.**

Źródło: korespondencja MZ

W toku prac nad przedmiotowym zleceniem MZ AOTM wysłała prośbę do czterech ekspertów praktyki klinicznej. W dniu 23.12.2014 roku otrzymano odpowiedź od prof. Anny Bręborowicz (Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie chorób płuc dzieci), iż ze względu na obciążenie pracą mogłaby ona przygotować opinię dopiero w terminie, przekraczającym wskazany w ww. zleceniu MZ termin wydania Rady Przejrzystości (12 stycznia 2015 r.). Natomiast Konsultant Krajowa w dziedzinie chorób płuc – prof. Batura-Gabryel wskazała innego eksperta praktyki klinicznej, do również została wysłana prośba o opinię. Ostatecznie do chwili ukończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano jedną opinię ekspercką, która została opisana w poniższych rozdziałach.

Ponadto w dniu 29.12.2014 roku pismem znak AOTM-OT-434-32(6)/MDa/2014 wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów refundacji azytromycyny w mukowiscydozie (dla leków wymienionych w zleceniu Ministra Zdrowia), jednakże do dnia ukończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi NFZ.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Mukowiscydoza

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

Epidemiologia

CF to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie waha się w granicach 1/25000 - 1/1800 urodzeń. W Polsce wynosi ona 1/5000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1500 osób.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę białka błonowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane regulator*), które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych i regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Następstwem tej mutacji jest upośledzenie transportu chloru z organizmu i zwiększenie absorpcji sodu do komórki, co powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

Mukowiscydoza powoduje głównie zmiany w układzie oddechowym, jak również pokarmowym. Zmiany w układzie oddechowym spowodowane są zbyt małą objętością płynu powierzchniowego nabłonka dróg oddechowych, uniemożliwiająca prawidłowe oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, jak również zbyt dużym stężeniem chlorku sodu, powodującym dezaktywację niektórych enzymów (laktoferyna, lizozym, β -defenzyna), co sprzyja zakażeniom. Zmiany w układzie pokarmowym dotyczą głównie trzustki. Zastój soku trzustkowego powoduje aktywację enzymów proteolitycznych i stan zapalny, a następnie torbielowate poszerzenie przewodów i zrazików oraz włóknienie. U 70% dorosłych chorych powstają ogniska stłuszczenia w wątrobie. Ponadto, u chłopców następuje zablokowanie światła i zatrzymanie rozwoju nasieniowodów już w życiu płodowym.

Rozpoznanie

Badanie przesiewowe noworodków ma czułość 96%. Na podstawie objawów rozpoznanie ustala się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie, a rozpoznanie po 18 r.ż. jest bardzo rzadkie (<4% chorych) i dotyczy jedynie łagodnych postaci choroby. Mukowiscydozę podejrzewa się na podstawie typowych objawów klinicznych lub stwierdzenia jej u rodzeństwa i potwierdza się co najmniej jednym z następujących badań:

- stężenie jonu chlorkowego w pocie $\geq 60\text{mmol/l}$,
- wykazanie znanych, prowadzących do choroby mutacji obu alleli CFTR,
- nieprawidłowy wynik pomiaru przelnabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa lub przelnabłonkowego transportu jonów w biopsji odbytnicy.

Obraz kliniczny

Mukowiscydoza jest chorobą ogólnoustrojową o różnorodnej ekspresji klinicznej.

Objawy podmiotowe:

- kaszel – początkowo sporadyczny, potem występujący codziennie z wykrztuszeniem ropnej wydzieliny,
- duszność i przyspieszony oddech,
- krwioplucie,
- ograniczenie drożności i przewlekły ropny nieżyt nosa,
- obfite i cuchnące stolce,
- utrata masy ciała,
- wzdęcia i ból brzucha z epizodami zatrzymania pasażu treści jelitowej.

Objawy przedmiotowe:

- zmiany osłuchowe – furczenia, rżężenia świsty (początkowo w górnych płatach płuc, zwłaszcza po prawej stronie),
- sinica i palce pałeczkowate.

Łagodniejsze postaci CF mogą się objawiać jako:

- przewlekłe zapalenie oskrzeli,
- astma,
- przewlekła kolonizacja dróg oddechowych przez *P. aeruginosa* lub *S. ureus*,
- gronkowcowe zapalenie płuc,
- polipy nosa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych,
- zakażenie prątkami niegruźliczymi,
- nawracający ból brzucha,
- nawracający guz w prawym dolnym kwadracie brzucha,
- marskość żółciowa z nadciśnieniem wrotnym,
- nawracające zapalenie trzustki,
- cukrzyca,
- niepłodność.

Leczenie i cele leczenia

Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę powinno być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Najważniejsze cele to usuwanie wydzieliny z drzewa oskrzelowego, poprawa odżywienia, prewencja i leczenie zakażeń, zapobieganie powikłaniom i ich terapia. Szczegółowe zalecenia dot. terapii mukowiscydozy zostały opisane w rozdz. 4.1.

Przebieg naturalny i rokowanie

Mukowiscydoza ma różny przebieg – od zgonu w pierwszych dniach życia wskutek powikłań niedrożności smółkowej lub ciężkiej niewydolności oddechowej, do pojawienia się pierwszych objawów dopiero po upływie 10-20 lat i tylko niewielkiego skrócenia życia. Najczęściej występuje powoli postępująca destrukcja oskrzeli z zajęciem mięszu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Hipoksemia sprzyja rozwojowi nadciśnienia płucnego.

Średni czas życia chorego na mukowiscydozę wynosi w Polsce ok. 22 lat (choć także są chorzy żyjący powyżej 40 lat). Niewydolność oddechowa jest najczęstszym powodem przedwczesnej śmierci u ponad 90% pacjentów, dlatego największą wartość rokowniczą mają wskaźniki układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁).

Rokowania pogarsza przewlekła kolonizacja *P. aeruginosa* lub MRSA, zakażenia *B. cepacia*, nadreaktywność oskrzeli, cukrzyca, wystąpienie krwiopłucia lub odmy, niski status społeczno-ekonomiczny. Powikłania ze strony układu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeśli nie prowadzą do niedożywienia.

Źródła: Szczeklik 2014

2.2. Interwencja oceniana i komparatory**2.2.1. Interwencja oceniana**

Tabela 3 Charakterystykach analizowanych substancji czynnych

Nazwa	Azytromycyna
Grupa farmakoterapeutyczna	Kod ATC: J 01 FA 10 Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
Charakterystyka	Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów.
Mechanizm działania	Azytromycyna blokuje przemieszczanie się łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą przez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu. W rezultacie u

Nazwa	Azytromycyna
	<p>wrażliwych organizmów zahamowana zostaje zależna od RNA synteza białka.</p> <p><u>Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)</u> Stosunek AUC do MIC jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który najlepiej koreluje ze skutecznością azytromycyny.</p> <p><u>Mechanizm oporności</u> Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. Istnieją 3 główne mechanizmy oporności bakterii: zmiana w miejscu docelowym, zmiana w transporcie antybiotyku i modyfikacja samego antybiotyku. Całkowita krzyżowa oporność na erytromycynę, azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe i linkozamidy występuje wśród szczepów <i>Streptococcus pneumoniae</i>, paciorkowców betahemolizujących grupy A, <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Staphylococcus aureus</i>, w tym <i>S. aureus</i> opornego na metycylinę (MRSA).</p>
Farmakokinetyka	<p>Dostępność biologiczna azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po upływie 2 do 3 godzin po podaniu produktu leczniczego (C_{max} po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 µg/ml).</p> <p>Po podaniu doustnym azytromycyna ulega dystrybucji w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenie azytromycyny w tkankach jest znacznie większe niż w osoczu (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie w osoczu), co wskazuje na jej silne wiązanie z tkankami. Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne, zależy od stężenia w surowicy i wynosi od 12% przy stężeniu 0,5 µg/ml do 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml.</p> <p>Okres półtrwania z osocza w fazie eliminacji jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, który wynosi od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki wydziela się w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Duże stężenia niezmienionej azytromycyny stwierdzono u człowieka w żółci. Wykryto w niej również 10 metabolitów (powstające w procesie N- i O-demetylacji, przez hydroksylację pierścienia deozaminowego i aglikonowego oraz rozszczepienie koniugatu kładnozy). Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych sugerują, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Podobnie jak podczas stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, w rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończoną zgonem). Niektóre z nich występowały w postaci nawracających objawów oraz konieczne było odpowiednie leczenie i dłuższa obserwacja pacjenta.</p> <p>Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby.</p> <p>Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie sercowej repolaryzacji i odstępu QT, wskazujące na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu i <i>torsade de pointes</i>. Nie można wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów, u których ryzyko przedłużenia sercowej repolaryzacji jest zwiększone.</p> <p>W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, należy upewnić się, czy u pacjenta nie współistnieje zakażenie <i>T. pallidum</i>.</p> <p>Podczas leczenia zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia (np. zakażenia grzybicze).</p> <p>Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpi biegunka po rozpoczęciu leczenia azytromycyną.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.</p> <p>Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.</p>

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego: AzitroLek, Sumamed

2.2.2. Zagadnienia rejestracyjne

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych, zawierających **azytromycynę**, które są przedmiotem zlecenie MZ, dotyczy następujących wskazań (uogólniając do grup chorób, związanych z zakażeniem przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę):

- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;

we wskazaniu: mukowiscydoza

- o niewpikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Wskazania te są zarejestrowane, w powyższym brzmieniu, dla wszystkich analizowanych produktów leczniczych, z wyjątkiem produktu leczniczego Zetamax. Zgodnie z jego ChPL jest on dopuszczony do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu następujących lekkich lub umiarkowanie ciężkich zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:

- o Ostre bakteryjne zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- o Ostre bakteryjne zapalenie zatok;
- o Pozaszpitalne zapalenie płuc;
- o Zapalenie gardła, zapalenie migdałków wywołane przez *Streptococcus pyogenes*.

W chwili obecnej, do obrotu na terenie RP dopuszczonych jest 68 produktów zawierających omawianą substancję czynną (Tabela 4.). Produktem, który został dopuszczony do obrotu najwcześniej jest Sumamed (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), dla którego pierwsze pozwolenie wydano 04.12.1997 r. Kolorem szarym zaznaczono produkty lecznicze, które są refundowane w analizowanym w niniejszym opracowaniu wskazaniu *off-label*, natomiast pogrubioną czcionką oznaczono produkty lecznicze, które podlegają ocenie w ramach niniejszego opracowania. W poniższej tabeli, za pomocą poniższych skrótów podano również rodzaj procedury, w którym dany produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu na terenie Polski:

- NAR – procedura narodowa,
- MRP – procedura wzajemnego uznania (ang. *mutual recognition procedure*),
- DCP – procedura zdecentralizowana (ang. *decentralised procedure*),
- IR – procedura importu równoległego.

Tabela 4. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających azytromycynę jako substancję czynną, na terenie Polski

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Procedura
Azithromycinum	Azibiot	500 mg	tabletki powlekane	Krka Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Azigen	250 mg	tabletki powlekane	Generics [UK] Ltd.	MRP
Azithromycinum	Azigen	500 mg	tabletki powlekane	Generics [UK] Ltd.	MRP
Azithromycinum	Azimycin	100 mg/5 m	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A	NAR
Azithromycinum	Azimycin	200 mg/5 m	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A	NAR
Azithromycinum	Azimycin	125 mg	tabletki powlekane	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A	NAR
Azithromycinum	Azimycin	250 mg	tabletki powlekane	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A	NAR
Azithromycinum	Azimycin	500 mg	tabletki powlekane	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A	NAR
Azithromycinum	Azithromycin Actavis	250 mg	tabletki powlekane	Actavis Group PTC ehf	MRP
Azithromycinum	Azithromycin Actavis	500 mg	tabletki powlekane	Actavis Group PTC ehf	MRP
Azithromycinum	Azithromycin Genoptim	250 mg	tabletki powlekane	@visors	NAR
Azithromycinum	Azithromycin Genoptim	500 mg	tabletki powlekane	@visors	NAR
Azithromycinum	Azithromycin Krka	250 mg	tabletki powlekane	Krka, d.d., Novo mesto	DCP

we wskazaniu: mukowiscydoza

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Procedura
Azithromycinum	Azithromycin Krka	500 mg	tabletki powlekane	Krka, d.d., Novo mesto	DCP
Azithromycinum	Azithromycin-ratiopharm 250	250 mg	tabletki powlekane	ratiopharm GmbH	MRP
Azithromycinum	Azithromycinum 123ratio	500 mg	tabletki powlekane	123ratio Sp. z o.o.	MRP
Azithromycinum	Azithromycinum-1A Pharma	100 mg / 5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1A Pharma GmbH	MRP
Azithromycinum	Azitrin	250 mg	tabletki powlekane	Genexo Sp. z o.o	NAR
Azithromycinum	Azitrin	500 mg	tabletki powlekane	Genexo Sp. z o.o	NAR
Azithromycinum	Azitrogen	100 mg/5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Generics [UK] Ltd.	MRP
Azithromycinum	Azitrogen	200 mg/5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Generics [UK] Ltd.	MRP
Azithromycinum	Azitrolek	500 mg	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Sandoz GmbH	DCP
Azithromycinum	AzitroLEK	100 mg/5 m	proszek do sporządzania zawiesiny doustne	Sandoz GmbH	MRP
Azithromycinum	AzitroLek	200 mg/5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustne	Sandoz GmbH	MRP
Azithromycinum	AzitroLEK 250	250 mg	tabletki powlekane	Sandoz GmbH	MRP
Azithromycinum	AzitroLEK 250	250 mg	tabletki powlekane	Delfarma Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 250	250 mg	tabletki powlekane	InPharm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 250	250 mg	tabletki powlekane	Pretium Farm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 500	500 mg	tabletki powlekane	Sandoz GmbH	MRP
Azithromycinum	AzitroLEK 500	500 mg	tabletki powlekane	Delfarma Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 500	500 mg	tabletki powlekane	InPharm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 500	500 mg	tabletki powlekane	Pretium Farm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	Azitro-Mepha 250 mg	250 mg	tabletki powlekane	Mepha - Investigacao, Desenvolvimento e Fabricacao Farmaceutica, Lda.	MRP
Azithromycinum	Azitro-Mepha 500 mg	500 mg	tabletki powlekane	Mepha - Investigacao, Desenvolvimento e Fabricacao Farmaceutica, Lda.	MRP
Azithromycinum	Azitrox 250	250 mg	tabletki powlekane	Zentiva, k.s.	NAR
Azithromycinum	Azitrox 500	500 mg	tabletki powlekane	Zentiva, k.s.	NAR
Azithromycinum	Azitrox Z	200 mg/ 5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Zentiva, k.s.	NAR
Azithromycinum	Azix	500 mg	tabletki powlekane	ETHIFARM Sp. z o.o. Spółka Komandytowa	NAR
Azithromycinum	Azycyna	200 mg/ 5 ml	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Adamed Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Azycyna	250 mg	tabletki powlekane	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	NAR

we wskazaniu: mukowiscydoza

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Procedura
Azithromycinum	Azycyna	500 mg	tabletki powlekane	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	NAR
Azithromycinum	Azytact	250 mg	tabletki powlekane	TACTICA Pharmaceuticals sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Azytact	500 mg	tabletki powlekane	TACTICA Pharmaceuticals sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Azyter	15 mg/g	krople do oczu, roztwór	Laboratoires Thea	MRP
Azithromycinum	Bactrazol	100 mg/5 ml	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Bactrazol	500 mg	tabletki powlekane	123ratio Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Bactrazol	250 mg	kapsułki twarde	Farmacom Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Bactrazol	125 mg	tabletki powlekane	Farmacom Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Canbiox	500 mg	tabletki powlekane	Apotex Europe B.V	DCP
Azithromycinum	Macromax	250 mg	kapsułki	ICN Polfa Rzeszów S.A.	NAR
Azithromycinum	Macromax	500 mg	tabletki powlekane	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.	NAR
Azithromycinum	Nobaxin	125 mg	tabletki powlekane	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Nobaxin	250 mg	tabletki powlekane	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Nobaxin	500 mg	tabletki powlekane	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Oranex	100 mg/5 ml	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Oranex	200 mg/5 ml	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Oranex	125 mg	tabletki powlekane	Farmacom Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Sumamed	250 mg	kapsułki twarde	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Sumamed	500 mg	proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Sumamed	100 mg/ 5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Sumamed	125 mg	tabletki powlekane	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Sumamed	500 mg	tabletki powlekane	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Sumamed	500 mg	tabletki powlekane	InPharm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	Sumamed	125 mg	tabletki powlekane	InPharm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	Sumamed	500 mg	tabletki powlekane	Forfarm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	Sumamed	125 mg	tabletki powlekane	Blau Farma Group Sp.	IR

we wskazaniu: mukowiscydoza

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Procedura
				z o.o. - S.K.A.	
Azithromycinum	Sumamed forte	200 mg/5 ml	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	NAR
Azithromycinum	Zetamax	2 g	granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej	Pfizer Europe MA EEIG	MRP

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r3>. (dostęp 30.12.14r.); <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data wyszukiwania: 30.12.14 r.);

Spośród produktów leczniczych, które są przedmiotem niniejszej oceny zgodnie ze zleceniem MZ, 8 produktów jest objętych refundacją jedynie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, natomiast nie jest objętych refundacją we wskazaniu off-label, którego dotyczy niniejsza analiza: mukowiscydoza. Zostały one zestawione w poniższej tabeli. Pozostałe z analizowanych leków są obecnie refundowane w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 5. Lista leków, będących przedmiotem oceny, objętych refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, ale nieobjętych finansowaniem we wskazaniu off-label: mukowiscydoza.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawka	Postać farmaceutyczna	Podmiot odpowiedzialny	Procedura
Azithromycinum	Azithromycin Actavis	500 mg	tabletki powlekane	Actavis Group PTC ehf.	MRP
Azithromycinum	Azithromycin Genoptim	500 mg	tabletki powlekane	@visors	NAR
Azithromycinum	AzitroLEK	200 mg/ 5 ml	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	Sandoz GmbH	MRP
Azithromycinum	AzitroLEK 250	250 mg	tabletki powlekane	Delfarma Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 250	250 mg	tabletki powlekane	InPharm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 500	500 mg	tabletki powlekane	Delfarma Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	AzitroLEK 500	500 mg	tabletki powlekane	InPharm Sp. z o.o.	IR
Azithromycinum	Azycyna	200 mg/ 5 ml	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	Adamed Sp. z o.o	NAR

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r3>. (data dostępu: 30.12.14r.)

2.2.3. Wskazania zarejestrowane

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej ww. produktów leczniczych zawierających **azytromycynę** jako substancję czynną, dotyczy następujących wskazań (brzmienie poszczególnych wskazań może się różnić dla poszczególnych produktów leczniczych w odniesieniu do przykładów chorób zaliczających się do wskazań):

Leczenie następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:

- zakażenia górnych dróg oddechowych tj.: zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych tj.: ostre zapalenie oskrzeli oraz łagodne do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie oskrzeli, śródmiąższowe i odoskrzelowe zapalenie płuc;

we wskazaniu: mukowiscydoza

- o zakażenia skóry i tkanek miękkich tj.: rumień wędrujący, róża, liszajec, wtórne ropne zapalenie skóry, trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu, wyłącznie u dorosłych;
- o niewywołane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Powyższe wskazania są zarejestrowane, w powyższym brzmieniu (przy uwzględnieniu różnic w zakresie przykładów poszczególnych chorób) dla wszystkich dostępnych w Polsce produktów leczniczych zawierających azytromycynę poza produktem leczniczym Zetamax. Zgodnie z jego ChPL jest on zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu następujących lekkich lub umiarkowanie ciężkich zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:

- o Ostre bakteryjne zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i gdy uważa się za niewłaściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych w początkowym leczeniu tego zakażenia lub gdy leki te nie doprowadziły do wyleczenia zakażenia];
- o Ostre bakteryjne zapalenie zatok [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i gdy uważa się za niewłaściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych w początkowym leczeniu tego zakażenia lub gdy leki te nie doprowadziły do wyleczenia zakażenia];
- o Pozaszpitalne zapalenie płuc [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i gdy uważa się za niewłaściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych w początkowym leczeniu tego zakażenia];
- o Zapalenie gardła, zapalenie migdałków wywołane przez *Streptococcus pyogenes* [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych] u osób nietolerujących leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów.

Wielkość DDD dla **azytromycyny** określona przez WHO wynosi dla:

- o 0,5 g dla podania parenteralnego;
- o 0,3 g dla podania doustnego;

Schemat dawkowania dla wszystkich ww. produktów leczniczych powinien zostać ustalony indywidualnie, a chorzy w trakcie leczenia powinni znajdować się pod kontrolą lekarza. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 6 Dawkowanie zgodne z ChPL

Populacja	Dawkowanie
Dorośli (oraz dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45 kg)	<p><u>Niewywołane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita dawka wynosi 1500 mg, • podawana jako 500 mg na dobę przez 3 kolejne dni. • alternatywnie, tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać również przez 5 dni: 500 mg w pierwszym dniu leczenia i po 250 mg od drugiego do piątego dnia leczenia. <p><u>Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – wyłącznie dorośli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka całkowita to 6 g w ciągu całej kuracji; • 1 tabl. powlekana 500 mg raz na dobę przez 3 dni, następnie 1 tabl. powlekana 500 mg raz na tydzień przez kolejnych 9 tyg. W II tyg. kuracji lek należy podać po 7 dniach od podania pierwszej dawki, następnie osiem dawek podawać co 7 dni. <p><u>Rumień wędrujący:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka całkowita wynosi 3 g , • pierwszego dnia 1 g (4 kapsułki po 250 mg jednorazowo), a następnie 500 mg (2 kapsułki) od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych. <p>W przypadku produktu leczniczego Zetamax zaleca się stosowanie pojedynczej dawki 2,0 g azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej.</p>
Pacjenci w podeszłym wieku:	<p>U pacjentów w podeszłym wieku można stosować te same dawki, co u dorosłych.</p> <p>W przypadku produktu leczniczego Zetamax istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat</p>

we wskazaniu: mukowiscydoza

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)	<p>Całkowita dawka u dzieci w wieku od 1 roku wynosi 30 mg/kg mc.</p> <p>Można ją podawać w dawce 10 mg/kg mc. jeden raz na dobę przez 3 dni lub przez 5 dni według schematu: pojedyncza dawka 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie po 5 mg/kg mc. przez następne 4 dni, zgodnie z tabelą znajdującą się ChPL.</p> <p>Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w 1. roku życia są ograniczone.</p> <p>W przypadku produktu leczniczego Zetamax nie zaleca się stosowania azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności takiego leczenia.</p>
--	---

Źródło: ChPL Azitrolek, ChPL Zetamax, , ChPL Sumamed

W żadnej z odnalezionych charakterystyk produktu leczniczego nie odnaleziono zarejestrowanych wskazań objętych niniejszą analizą.

Zgodnie z opinią nadesłaną do AOTM przez dr n. med. Katarzyna Krenke azytromycynę w mukowiscydozie stosuje się w dawce *250 mg dla osób o masie ciała poniżej 40 kg i 500 mg dla osób o masie ciała powyżej 40 kg. Lek podawany jest 3 razy w tygodniu. Leczenie może być wieloletnie.*

2.2.3.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Azytromycyna (*Azithromycinum*) we wskazaniu pozarejestacyjnym, ocenianym w niniejszym opracowaniu – mukowiscydoza była przedmiotem opinii Rady Przejrzystości nr 18/2013 z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w gastroenterologii, angiologii, reumatologii oraz w leczeniu mukowiscydozy. Opinia została wydana w ramach realizacji przez Radę Przejrzystości, zgodnie z ustawowymi zadaniami, zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21 stycznia 2013 r. o sygnaturze MZ-PLA-460-13099-133/BRB/13, otrzymanego na podstawie art. 40 ustawy o refundacji.

Rada Przejrzystości wyraziła pozytywną opinię dla stosowania azytromycyny w ww. wskazaniu pozarejestacyjnym (mukowiscydozie), co uzasadniła faktem, iż jest ona jednym z leków, których zastosowanie w ww. wskazaniach jest uzasadnione dowodami naukowymi, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych lub praktyką kliniczną.

Na podstawie powyższej pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną – azithromycinum uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowego wskazania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 marca 2013 r., leki te są dostępne dla pacjentów za odpłatnością 50%.

Azytromycyna była również przedmiotem opinii Rady Przejrzystości nr 365/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne (m. in.): azytromycynę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Opinia została wydana w ramach realizacji przez Radę Przejrzystości, zgodnie z ustawowymi zadaniami, zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2013 r. o sygnaturze MZ-PL-460-14444-33/GB/13, otrzymanego na podstawie art. 40 ustawy o refundacji.

Decyzją Rady przejrzystości uznano za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych, zawierających azytromycynę we wskazaniu: mukowiscydoza. W uzasadnieniu powołano się na istnienie dowodów naukowych i rekomendacji międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych oraz praktyki klinicznej, uzasadniających jej stosowanie w ww. wskazaniu.

Na podstawie powyższej pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną – azithromycinum uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia w sprawie zasadności dalszego finansowania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), leki te pozostały jako dostępne dla pacjentów za odpłatnością 50%.

2.2.4. Komparatory

Zgodnie z nadesłaną do AOTM opinią dr n. med. Katarzyny Krenke, która to została przytoczona w *podrozdziale 2.2.4.2.*, nie istnienie alternatywna technologia medyczna, która mogłaby być podawana zamiast azytromycyny u chorych na mukowiscydozę. Ekspert uzasadnił powyższe unikalnym zakresem oraz

we wskazaniu: mukowiscydoza

mechanizmem działania azytromycyny. W związku w powyższym należy stwierdzić, iż dla azytromycyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu nie istnieje lek, który mógłby zostać uznany za jej komparator.

2.2.4.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko*
Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci	<i>„Aktualnie w Polsce chorzy na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem bakteryjnym układu oddechowego (głównie Pseudomonas aeruginosa) są leczeni przewlekle azytromycyną. Leczenie azytromycyną rozpoczynane jest zwykle w momencie stwierdzenia kolonizacji układu oddechowego przez Pseudomonas aeruginosa.”</i>

* podkreślenia własne analityka AOTM

2.2.4.2. Interwencje, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania

Tabela 8. Interwencje, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania

Ekspert	Stanowisko*
Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci	<i>„Ze względu na unikalny zakres i mechanizmy działania azytromycyny w rekomendacjach leczenia mukowiscydozy nie są wymieniane leki alternatywne dla tego antybiotyku.”</i>

* podkreślenia własne analityka AOTM

2.2.4.3. Najtańsza technologia medyczna stosowana w Polsce, z którą można porównać wnioskowane technologie

Tabela 9. Najtańsza technologia medyczna stosowana w Polsce, z którą można porównać wnioskowane technologie

Ekspert	Stanowisko*
Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci	Brak

2.2.4.4. Najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce, z którą można porównać oceniane technologie.

Tabela 10. Najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce, z którą można porównać oceniane technologie.

Ekspert	Stanowisko*
Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci	Brak

* podkreślenia własne analityka AOTM

2.2.4.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego lub polecanych w Polsce, z którą można porównać wnioskowane technologie.*

Tabela 11. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w wytycznych postępowania klinicznego lub polecanych w Polsce, z którą można porównać wnioskowane technologie.

Ekspert	Stanowisko*
Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci	Brak

* podkreślenia własne analityka AOTM

2.2.4.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Rada Przejrzystości wydała dotychczas dwie opinie związane z przedmiotem niniejszej oceny. Szczegóły – patrz **Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.

2.1.1. *Liczebność populacji*

Epidemiologia poszczególnych chorób została przedstawiono w *podrozdziale 2.1.* w punkcie „Epidemiologia”.

Podsumowując, częstość występowania mukowiscydozy jest bardzo zróżnicowana, bowiem w Europie wynosi ona 1/25 000 - 1/1 800 urodzeń, zaś w Polsce 1/5 000. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1 500 osób;

W tabeli poniżej przedstawiono natomiast oszacowania populacji przekazane przez eksperta praktyki klinicznej.

Tabela 12. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko*
Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci	<p>„Przedstawione poniżej liczby oparte są o dane Polskiego Rejestru Mukowiscydozy oraz informacje uzyskane od Prof. nadzw. dr hab. n. med. Doroty Sands- prezesa Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy.</p> <p>Szacuje się, że aktualnie w Polsce żyje ok. 1500-2000 chorych na mukowiscydozę. Liczba pacjentów, która miałyby otrzymywać <u>przewlekle azytromycynę</u> wynosi ok. 120 chorych <u>poniżej 18 rż</u> oraz <u>około 500 chorych powyżej 18 rż</u>. Szacowana liczba nowych przypadków to <u>około 50 chorych rocznie.</u>”</p>

* podkreślenia własne analityka AOTM

3. Opinie ekspertów

Tabela 13. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p>Dr n. med. Katarzyna Krenke Konsultant wojewódzka ds. chorób płuc dzieci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • udowodniony pozytywny wpływ przewlekłego stosowania azytromycyny na poprawę wyników badań czynnościowych układu oddechowego oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych u chorych z przewlekłym zakażeniem bakteryjnym w mukowiscydozie, • wykazano zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych u chorych, u których nie stwierdzono kolonizacji układu oddechowego bakteriami <i>P. aeruginosa</i>, przy przewlekłym stosowaniu azytromycyny, • zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych powoduje zmniejszenie hospitalizacji chorych na mukowiscydozę, a co za tym idzie do zmniejszenia ogólnych kosztów leczenia, • azytromycyna rekomendowana jest do leczenia chorych na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem układu oddechowego i uwzględnia się ją w aktualnych europejskich i amerykańskich wytycznych leczenia tej choroby; 	<p>„Brak argumentów”</p>	<p>„Biorąc pod uwagę wyniki badań naukowych, aktualnie obowiązujące zalecenia leczenia mukowiscydozy i powszechną akceptację tego sposobu leczenia przez światowe towarzystwa naukowe, uważam że azytromycyna powinna być lekiem w dalszym ciągu finansowanym ze środków publicznych we wskazaniu mukowiscydoza.”</p>

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu (mukowiscydoza), przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających analizowanemu wskazaniu: *cystic fibrosis*),
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających analizowanemu wskazaniu: *cystic fibrosis*),
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych, odpowiadających analizowanemu wskazaniu: *cystic fibrosis*).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: chorzy na mukowiscydozę;

Interwencja: azytromycyna w mukowiscydozie, włączano również publikacje odnoszące się do grup leków do których należą analizowane substancje czynne (kolejno: makrolidy);

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: nie ograniczono;

Dodatkowe ograniczenia:

Powyższe wyszukiwanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, zaś do przeglądu włączano jedynie prace dostępne w postaci pełnych tekstów oraz opublikowane w języku angielskim i polskim.

Dnia 07.01.2015 roku przeprowadzono ostatnią aktualizację wyszukiwania rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką chorób płuc, w tym głównie mukowiscydozy: Cystic Fibrosis Trust, European Cystic Fibrosis Society, Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Cystic Fibrosis Australia, Cystic Fibrosis Foundation, The European Respiratory Society.

Przeszukano, także strony internetowe następujących instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ).

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 7 wytycznych, odnoszących się do metod leczenia mukowiscydozy.

Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie **azytromycyny w mukowiscydozie (CF)**, jest:

- rekomendowane do przewlekłego podawania chorym na CF od 6 r.ż., u których w drogach oddechowych stale stwierdza się obecność bakterii *P. aeruginosa* (w celu poprawy funkcji płuc oraz redukcję liczby zaostrzeń choroby);
- zalecane do rozważenia przewlekłego podawania u chorych na CF od 6 r.ż., u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii *P. aeruginosa* w drogach oddechowych;
- rekomendowane do podawania razem z kolistyną lub tobramycyną, w postaci inhalacji w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy;
- zalecane u chorych, których stan się pogarsza pomimo stosowania konwencjonalnego leczenia, zaś rekomendowane dawkowanie azytromycyny jest następujące: 10 mg/kg/dawkę jeżeli masa ciała < 15kg; 250 mg jeżeli < 40 kg, oraz 500 mg jeżeli > 40kg, przy dawkowaniu 3x/tydz (wytyczne CFT z 2009 r.);

- zgodnie z Polskimi wytycznymi zalecana dawka azytromycyny w mukowiscydozie to 5-10 mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę);
- w długotrwałym leczeniu azytromycyna korzystnie wpływa na FEV₁ oraz zmniejsza konieczność stosowania innych antybiotyków doustnych, jednakże ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych nie można ocenić bezpieczeństwa jej długotrwałego stosowania.

Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii poszczególnych analizowanych chorób (głównie mukowiscydozy).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Dania	ECFS 2014	Wytyczne odnoszą się m. in. do stosowania antybiotyków makrolidowych w przewlekłym leczeniu podtrzymującym w mukowiscydozie. Wskazują one na ich korzystny wpływ w leczeniu infekcji oraz stanów zapalnych. W odniesieniu do azytromycyny rekomenduje się jej stosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą przewlekłą, ze względu na udowodniony wpływ na poprawę funkcji płuc oraz obniżenie częstości występowania zaostrzeń choroby (również w przypadku młodszych pacjentów, u których nie występuje zakażenie <i>P. aeruginosa</i>). Jednakże, wytyczne wskazują na problemy związane z trwałością efektu leczenia oraz możliwym wpływem na indukowanie antybiotykooporności u innych bakterii.
Wielka Brytania	NICE 2014	Wytyczne te odnoszą się do długotrwałego (2-12 mies.) stosowania azytromycyny w mukowiscydozie. Wnioski oparto na przeglądzie systematycznym oraz metaanalizie 10 badań (8 RCT i 2 badania <i>cross-over</i>): <ul style="list-style-type: none"> azytromycyna stosowana przez 6 mies. z istotną statystycznie poprawą wpływa na FEV₁ w porównaniu z PLC, azytromycyna podwaja wskaźnik braku zaostrzeń, po 6 mies. stosowania w porównaniu z PLC, jednakże należy wziąć pod uwagę heterogeniczność analizowanych danych, stosowanie azytromycyny z istotną statystycznie redukcją wpływa na konieczność stosowania antybiotyków doustnych, jednakże dane dot. stosowania antybiotyków dożylnych są bardzo ograniczone, występujące zdarzenia niepożądane były rzadkie i nie da się jednoznacznie potwierdzić ich wystąpienia przyjmowaniem azytromycyny, istnieje niewiele ka liczba dowodów pozwalających ocenić bezpieczeństwo stosowania azytromycyny przez > 6 mies.
Wielka Brytania	NICE 2013	Wytyczne te odnoszą się do stosowania kolistyny i tobramycyny w inhalacjach w leczeniu zakażeń <i>P. aeruginosa</i> w przebiegu mukowiscydozy. Podają one, iż azytromycyna może być stosowana razem z kolistyną lub tobramycyną w leczeniu inicjującym lub sporadycznym zakażeń tą bakterią lub ostrych zaostrzeń przewlekłej infekcji, w celu oddziaływania na biofilm.
USA	Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2013	Wytyczne te stanowią uaktualnienie wytycznych CFF z 2007 roku. W odniesieniu do azytromycyny rekomendacje CFF mają następujące brzmienie: <ul style="list-style-type: none"> dla dzieci od 6 r.ż., chorych na mukowiscydozę ze stale obecnymi kulturami bakterii <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych, Fundacja CF zaleca przewlekłe podawanie azytromycyny w celu poprawy funkcji płuc oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń choroby (siła rekomendacji B – zalecenia rutynowego stosowania się do rekomendacji); dla dzieci od 6 r.ż., chorych na mukowiscydozę, u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych, w opinii Fundacji CF przewlekłe stosowanie azytromycyny, stosowane w celu redukcji liczby zaostrzeń choroby powinno zostać rozważone (siła rekomendacji C – zastosowanie się do powyższej rekomendacji powinno zostać rozważone przez lekarza prowadzącego w zależności od indywidualnych cech chorego); W odniesieniu do doustnych pochodnych L-cysteiny: <ul style="list-style-type: none"> z powodu braku wystarczających dowodów Fundacja CF nie wydała ani negatywnej ani pozytywnej opinii dla przewlekłego stosowania m.in. doustnych pochodnych L-cysteiny (N-acetylocysteiny) w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń u dzieci od 6 r.ż., chorych na mukowiscydozę; wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny u dzieci chorych na CF.
Wielka Brytania	Cystic Fibrosis Trust (CFT) 2011	Zaleca się stosowanie innych terapii oddechowych, w tym azytromycyny, w stosownych przypadkach. Ponadto wytyczne te podają, iż przed rozpoczęciem prowadzenia przewlekłego leczenia azytromycyną zaleca się przeprowadzenie testów na zakażenie prątkami niegruźliczymi.
Wielka Brytania	Cystic Fibrosis Trust (CFT) 2009	Wytyczne leczenia pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P.aeruginosa</i> : <ul style="list-style-type: none"> stosowanie azytromycyny u dorosłych jest związane ze zmniejszeniem liczby cykli leczenia antybiotykiem, utrzymaniem funkcji płuc na tym samym poziomie oraz poprawą jakości życia; stosowanie azytromycyny u dzieci jest związane ze istotną statystycznie, lecz umiarkowaną poprawą FEV₁ oraz redukcją ilości przyjmowanych doustnych antybiotyków. Rekomendacje:

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie makrolidów ma korzystny wpływ stan chorego na CF, u niektórych z nich [poziom rekomendacji A]; • 6 mies. stosowanie doustne azytromycyny powinno być rozważone u chorych, których stan pogarsza się pomimo stosowania konwencjonalnego leczenia, niezależnie od statusu zakażenia. Nie u wszystkich chorych powyższe leczenie poprawiało ich stan. Zalecane dawkowanie w czasie powyższej terapii jest następujące: 10 mg/kg/dawkę jeżeli masa ciała < 15kg; 250 mg jeżeli < 40 kg, oraz 500 mg jeżeli > 40kg, przy dawkowaniu 3x/tydz. [poziom rekomendacji: A]. W wytycznych tych podkreślono fakt, iż azytromycyna nie jest zarejestrowana do stosowania u dzieci poniżej 6 mies. życia; • dowody na korzyści, wynikające z dodania azytromycyny do standardowego cyklu leczenia chorych na CF przewlekle zakażonych <i>P.aeruginosa</i>, są nie wystarczające aby na ich podstawie jednoznacznie zalecić jej podawanie w tej populacji (poziom rekomendacji: D); • azytromycyna jest zalecana do leczenia chorych z zakażeniem grupą prątków z rodzaju <i>Mycobacterium</i>, należące do prątków niegruźliczych (MAC, łac. <i>Mycobacterium avium complex</i>)
Polska	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009	<p>W odniesieniu do antybiotyków polskie wytyczne podają, iż:</p> <p>„Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. U chorych na mukowiscydozę, ze względu na przewlekłe utrzymywanie się niektórych objawów, zaostrzenie jest ściśle zdefiniowane wystąpieniem co najmniej dwóch z niżej wymienionych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nasilenie kaszlu; - zwiększenie ilości wykrztuszonej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny; - duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel; - stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych; - nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących; - wyhodowanie nowych patogenów układu oddechowego, szczególnie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; - pogorszenie wskaźników spirometrycznych; - nasilenie hipoksemii i/lub hiperkapnii (pulsoksymetria, gazometria); - utrata łaknienia; - ubytek masy ciała; - pogorszenie tolerancji wysiłku; - gorączka lub stany podgorączkowe; - podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, OB, CRP). <p>Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia dożylnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej.</p> <p>Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych.”</p> <p>Zalecana dawka azytromycyny (p.o.) u chorych na mukowiscydozę: 5-10mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę).</p> <p>W odniesieniu do mukolityków wytyczne te podają, iż: „Są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. <u>Część chorych</u> o lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując domazę alfa i hipertoniczne roztwory NaCl.”</p> <p>Wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do karbocysteiny.</p>

* przypis analityka AOTM

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – *Haute Autorité de Santé*;
- SMC – *Scottish Medicines Consortium*
- Ontario – *Ministry of Health and Long-Term Care*;
- CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*;
- PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*;
- PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*;
- NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*;
- WALES – *All Wales Medicines Strategy Group*;

nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną: azytromycynę we wskazaniu: mukowiscydoza.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwagi na uwarunkowania prawne.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższym podrozdziale przedstawiono aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.

Azytromycyna we wskazaniu leczenie mukowiscydozy jest finansowana ze środków publicznych w ramach kategorii A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, przy 50% poziomie odpłatności dla pacjenta.

W poniższym zestawieniu uwzględniono jedynie te produkty lecznicze, zawierające w swoim składzie azytromycynę, które są przedmiotem realizowanego zlecenia MZ i są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wskazania obejmujące zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją dla poszczególnych produktów zostały opisane dla każdego produktu leczniczego w kolumnie „Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją”.

Tabela 15 Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDS
101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne										
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml	5907626702682	32,83	34,47	41,05	32,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	24,96
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	but. 20 ml (400 mg)	5909990635320	14,9	15,65	18,33	8,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,04
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	but. 20 ml (800 mg)	5909990635337	21,92	23,02	27,41	17,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	18,83
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990635344	27	28,35	34,12	25,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	21,25
Azycyna, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	5909990073566	17,55	18,43	22,82	17,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	14,24
Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742110	17,28	18,14	20,82	8,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	16,53
Sumamed Forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742219	26,41	27,73	32,13	17,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	23,55
Sumamed Forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990742226	34,56	36,29	42,06	25,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	29,19
Zetamax, granulaty o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g	1 but.a 2 g	5909990707577	33,18	34,84	42,78	42,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	21,39
101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne										
Azibiot, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909991054816	15,82	16,61	19,25	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,7
Azigen, tabl. powl., 250 mg	6 tabl.	5909990859887	15,66	16,44	19,08	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,53
Azigen, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909990859955	15,66	16,44	19,08	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,53
Azimycin, tabl. powl., 125 mg	6 tabl.	5909991034313	18,58	19,51	20,93	4,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	18,65
Azimycin, tabl. powl., 250 mg	6 tabl.	5909991034412	18,9	19,85	22,49	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	17,94

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDS
Azimycin, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909991035518	17,43	18,3	20,94	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	16,39
Azithromycin Actavis, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909991054649	12,96	13,61	16,25	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	11,7
Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909990969876	12,85	13,49	16,13	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	11,58
Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909990609925	14,99	15,74	18,38	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	13,83
Azitrin, tabl. powl., 250 mg	6 tabl.	5909990635641	15,66	16,44	19,08	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,53
Azitrin, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909990635702	15,23	15,99	18,63	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,08
AzitroLEK, tabl. powl., 0,25 g	6 tabl. (1 blist.po 6 szt.)	5909990573738	25,92	27,22	29,86	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	25,31
AzitroLEK, tabl. powl., 0,5 g	3 tabl. (blist.)	5909990573752	18,9	19,85	22,49	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	17,94
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 tabl.	5909997214023	12,82	13,46	16,1	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	11,55
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 tabl.	5909997223537	12,91	13,56	16,2	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	11,65
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909997214030	12,82	13,46	16,1	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	11,55
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909997223551	12,96	13,61	16,25	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	11,7
Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg	3 tabl. (blist.)	5909991087319	16,2	17,01	19,65	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	15,1
Azycyna, tabl. powl., 250 mg	6 tabl.	5909991098421	20,52	21,55	24,19	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	19,64
Azycyna, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909991098520	15,66	16,44	19,08	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	14,53
Nobaxin, tabl. powl., 500 mg	2 tabl. (blist.)	5909991108830	12,85	13,49	15,4	6,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	12,37
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 kaps.	5909990742318	24,84	26,08	28,72	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	Mukowiscydoza	50%	24,17

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDS
							na dzień wydania decyzji			
Sumamed, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990742417	22,77	23,91	26,55	9,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	22
Sumamed, tabl. powł., 500 mg	2 tabl.	5909990742424	19,44	20,41	22,32	6,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	19,29
Sumamed, tabl. powł., 125 mg	6 tabl.	5909990846214	24,84	26,08	27,51	4,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Mukowiscydoza	50%	25,23

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD- Cena detaliczna; WLF- Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy Źródło: Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80 http://www.bjp.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0004/26842/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf (data dostępu 31.12.2014 r.)

5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono powyższych informacji. Jedynie na stronie internetowej PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) odnaleziono informację, iż 3 produkty lecznicze zawierające różne dawki i postaci farmaceutyczne azytromycyny są zatwierdzone do stosowania w leczeniu mukowiscydozy u chorych, u których występuje przewlekłe zakażenie *P. aeruginosa* lub innymi bakteriami Gram ujemnymi (związanymi z rodzajem *Pseudomonas*).

Źródło: <http://www.pharmac.govt.nz/patients/PharmaceuticalSchedule/Schedule?osq=azithromycin> (data dostępu 29.12.2014 r.)

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz w przypadku ich nie odnalezienia badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania azytromycyny w mukowiscydozie, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej (data wyszukiwania: 19.12.2014 r.):

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1);

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: chorzy na mukowiscydozę;

Interwencja: azytromycyna oraz w przypadku nie odnalezienia publikacji odnoszących się bezpośrednio do analizowanych substancji czynnych włączano również publikacje odnoszące się do grupy leków do której należy azytromycyna – makrolidy;

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: nie ograniczono.

Dodatkowe ograniczenia:

Ze względu na liczbę odnalezionych publikacji oraz dostępność przeglądów systematycznych z i bez metaanalizy w wyszukiwaniu ograniczono się jedynie do tych publikacji o tej metodyce, jako do dowodów o najwyższej wiarygodności zgodnie z EBM. W przeglądzie odnalezionych tytułów i abstraktów uwzględniono jedynie te prace, które były dostępne w postaci abstraktów oraz pełnych tekstów, jak również zostały opublikowane w języku angielskim lub polskim.

Dodatkowo ze względu na fakt, iż odnaleziony przegląd systematyczny The Cochrane Library (*Southern 2012*) w pełni odpowiadał przedmiotowemu problemowi decyzyjnemu zdecydowano się wykonać strategię wyszukiwania, mającą na celu odnalezienie pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania azytromycyny w mukowiscydozie, opublikowanych po dacie ostatniej aktualizacji wyszukiwania w przeglądzie *Southern 2012* (29 lutego 2012 r.)

Ponadto w chwili odnalezienia prac przeglądowych i przeglądów systematycznych opublikowanych po dacie publikacji przeglądu *Southern 2012* natomiast odnoszących się do tych samych co on badań pierwotnych, zdecydowano się nie włączać tych opracowań, ze względu na brak innych niż przedstawione informacji.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach zidentyfikowano i opisano poniżej:

- 4 przeglądy systematyczne oraz jeden artykuł poglądowy, poświęcony stosowaniu antybiotyków makrolidowych (w tym głównie azytromycyny) w leczeniu mukowiscydozy (*Southern 2012, Wilms 2012, Zarogoulidis 2012, Cai 2011, Bręborowicz 2011*);
- 3 pierwotne badania kliniczne, które odnaleziono w ramach dodatkowego wyszukiwania, w których opisywano zastosowanie azytromycyny u wyselekcjonowanych grup chorych (*Saiman 2012, Catherinot 2013*) lub zbadania ewentualnej jej interakcji przy stosowaniu razem z tobramycyną (*Nick 2014*).

Poniżej opisano wyniki odnalezionych opracowań.

1. przegląd systematyczny z metaanalizą – *Southern 2012*

Przegląd ten został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny hipotezy, iż u chorych na CF stosowanie antybiotyków makrolidowych powoduje: poprawę stanu klinicznego w porównaniu do placebo (PLC) lub innych antybiotyków oraz nie ma nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa. W przypadku wykazania korzyści wynikających ze stosowania makrolidów u chorych na CF, autorzy przeglądu mieli na celu podanie optymalnego rodzaju antybiotyku z tej grupy, jego dawki oraz długości prowadzenia terapii.

Wyszukiwanie przeprowadzono w rejestrze: *the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register*, a jego wyniki porównano z rezultatami obszernego wyszukiwania w elektronicznych bazach informacji medycznej, ręcznego wyszukiwania na stronach odpowiednich czasopism tematycznych (*Pediatric Pulmonology* i *the Journal of Cystic Fibrosis*) oraz książkach z abstraktami konferencyjnymi, pochodzącymi z 3 głównych konferencji dotyczących CF: *the International Cystic Fibrosis Conference; the European Cystic Fibrosis Conference and the North American Cystic Fibrosis Conference*. Data wykonania ostatniego wyszukiwania to 29 luty 2012 r.

Weryfikacji dokonywało 3 autorów powyższego przeglądu. Natomiast zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia do powyższego przeglądu kwalifikowano badania RCT, przeprowadzone na populacji chorych na CF, w których badano stosowanie makrolidów w porównaniu do PLC lub antybiotyku, należącego do innej grupy, bądź innego antybiotyku makrolidowego albo do tego samego makrolidu, podawanego w innej dawce.

Kwalifikowane do przeglądu badania musiały oceniać następujące punkty końcowe:

- **I rządowe:** funkcja płuc na podstawie FEV₁, FVC innych nierutynowych testów; zaostrzenia płucne choroby, jako liczba chorych, u których zaostrzenia nie wystąpiły albo czas do pierwszego zaostrzenia; przeżycie;
- **II rządowe** m.in.: zdarzenia niepożądane (w podziale na ciężkość), liczba dni hospitalizacji, nabycie lub zwalczanie zakażenia *P. aeruginosa* oraz *S. aureus* (w tym MRSA), *H. influenzae*.

Główne wyniki:

Ostatecznie włączono 10 z 31 badań, które włączały 959 chorych. Pięć z tych badań, charakteryzujących się małym ryzykiem błędu, badały skuteczność stosowania azytromycyny (AZM) w porównaniu do PLC:

- Wykazano w nich, dla porównania AZM vs. PL: **stałą poprawę FEV1 na przestrzeni 6 mies.** [MD w 6 mies.: 3,97% (95% CI: 1,74-6,19); n = 549, na podstawie 4 badań];
- Ponadto **chorzy otrzymujący azytromycynę mieli ok. 2-krotnie niższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby po 6 mies. leczenia** [OR=1,96 (95% CI: 1,15-3,33)];
- W odniesieniu do II rządowych PK **wykazano istotny spadek zapotrzebowania na antybiotyki p.o.** oraz zaobserwowano większy przyrost wagi u chorych, otrzymujących azytromycynę;
- Leczenie azytromycyną związane było ze zmniejszoną identyfikacją *Staphylococcus aureus* w kulturach bakterii zasiedlających drogi oddechowe, jednakże wykazano również znaczny wzrost oporności bakterii na makrolidy.

Wniosek autorów przeglądu:

Przeprowadzony przegląd dostarczył dowodów **na poprawę funkcji oddechowych u chorych przyjmujących azytromycynę (po 6 mies. terapii)**. Pomimo faktu, iż dane dla leczenia dłuższego niż 6 mies. nie były tak jednoznaczne, wciąż utrzymywało się zmniejszenie liczby zaostrzeń płucnych choroby. Wykazano, iż terapia, prowadzona przez 6 mies. była bezpieczna, jednakże podkreślono problem pojawienia się oporności bakterii na makrolidy.

2. przegląd systematyczny *Wilms 2012*

Przegląd ten dotyczył terapii podtrzymującej azytromycyną chorych na mukowiscydozę, ze szczególnym uwzględnieniem rekomendowanego dawkowania na podstawie przeglądu badań farmakokinetycznych oraz dotyczących skuteczności i działań niepożądanych. Autorzy przeglądu przeszukali bazę Medline (przez PubMed) z odcięciem daty wyszukiwania w grudniu 2010 r. w celu odnalezienia najnowszych badań dotyczących farmakokinetyki azytromycyny. Natomiast dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azytromycyny u chorych na CF pochodziły z przeglądu systematycznego Cochrane z 2011 r., w którym przeprowadzono metaanalizę wyników skuteczność AZM w CF.

Na podstawie zebranych dowodów autorzy przeglądu stwierdzili, iż terapia podtrzymująca azytromycyną skutkuje poprawą funkcji dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę. Stwierdzono, iż najniższa dawka AZM o udowodnionej skuteczności wynosi 22-30 mg/kg/tydz. Ponadto z uwagi na dłuższy okres połowicznego rozpadu AZM u chorych na mukowiscydozę, podano, iż dawka cotygodniowa może być podzielona nawet na 7 części – w zależności od preferencji chorego oraz jego tolerancji żołądkowo-jelitowej.

3. przegląd systematyczny Zarogoulidis 2012

Wyniki powyższego przeglądu potwierdzają wyniki opisanych powyższej opracowań wtórnych. Zgodnie z jego treścią: AZM może być stosowana w mukowiscydozie z pozytywnym skutkiem, niemniej jednak wciąż prowadzi się badania w celu określenia optymalnej jej dawki.

4. artykuł poglądowy Bręborowicz 2011

Zgodnie z treścią artykułu poglądowego prof. A Bręborowicz stosowanie makrolidów, głównie azytromycyny, w leczeniu mukowiscydozy jest uzasadnione ze względu na przeciwzapalne właściwości tego leku. Azytromycyna jest podawana w sposób przerywany (co 2. dzień).

5. przegląd systematyczny z metaanalizą Cai 2011

Przeгляд systematyczny został przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania makrolidów w leczeniu mukowiscydozy.

Wykonano wyszukiwanie badań RCT, określających skuteczność leczenia makrolidami chorych na CF, opublikowanych w bazie PubMed, The Cochrane Library i Embase. Ocenianymi pierwszymi punktami końcowymi było pogorszenie czynności płuc (określanych jako zmiana FEV1 oraz FVC). Analiza bezpieczeństwa obejmowała częstość zdarzeń niepożądanych oraz śmiertelność.

Wyniki:

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 badań RCT (7 dla azytromycyny oraz jedno dla klarytromycyny), z czego 6 badań dla AZM zostało włączonych do metaanalizy (łącznie 654 chorych). Wykazano:

- **istotną statystycznie poprawę w grupie AZM vs. PLC dla FEV₁%** (3,22%, 95% CI:1,38–5,06, P=0,0006, I₂=0%) oraz **FVC%** (3,23%, 95% CI=1,62–4,85, P<0,0001, I₂=0%);
- **również u chorych z zakażeniem *P. aeruginosa* w chwili włączenia do badania zarówno FEV₁%** (4,80%, 95% CI=1,66–7,94, P=0,003, I₂=42%) oraz **FVC%** (4,74%, 95% CI=1,92–7,57, P=0,001, I₂=0%) **istotnie statystycznie wzrosły w grupie otrzymującej AZM vs. PLC;**

Wniosek autorów przeglądu:

Długookresowe stosowanie AZM może poprawić funkcję płuc, szczególnie u chorych z zakażeniem *P.aeruginosa*. Brak jest dowodów na zwiększoną liczbę zdarzeń niepożądanych obserwowaną u chorych leczonych azytromycyną.

Dodatkowe informacje o skuteczności i bezpieczeństwie – badania odnalezione w niniejszym przeglądzie, opublikowane od 2012 r.

Poniżej opisano badania pierwotne, które dotyczyły zastosowania azytromycyny w CF i zostały opublikowane po dacie ostatniej aktualizacji wyszukiwania z przeglądu *Southern 2012*. W żadnym z odnalezionych badań nie badano zasadności stosowania azytromycyny u chorych na mukowiscydozę. Podkreślano natomiast jej ugruntowane zastosowanie u tych chorych na mukowiscydozę z zakażeniem *P. aeruginosa*. Włączone badania dotyczą natomiast długookresowej oceny zastosowania azytromycyny u chorych niezakażonych *P. aeruginosa*, ewentualnych interakcji z azytromycyną z tobramycyną oraz zastosowania azytromycyny lub wziewnych terapii u chorych na mukowiscydozę oraz częstości występowania zakażeń *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC).

1. badanie Saiman 2012

Publikacja *Saiman 2012* opisuje badanie otwarte (ang. *open-label*), które jest kontynuacją badania RCT, w którym to azytromycyna porównywana była z placebo. Badanie to zostało opisane w przeglądzie systematycznym *Southern 2012*. Celem tej kontynuacji było porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w porównaniu z placebo. W badaniu open-label wzięło udział 146

ze 174 dzieci, które brały udział w poprzedzającym je badaniu RCT. W otwartym badaniu wszyscy pacjenci przyjmowali azytromycynę (250 mg dla osób z masą ciała 18-35kg i 500 mg dla osób o większej masie). Badanie to, podobnie jak badanie RCT, trwało 24 tygodnie. Zostały z niego wykluczone osoby z masą ciała poniżej 18kg, w ciąży oraz z obecnością niegruźliczych mykobakterii i *Burkholderia*. Ocenianymi punktami końcowymi były: zmiany w czynnościach płuc (FEV₁ – wyrażonej w L oraz jako % wartości należnej, FVC, FEF₂₅₋₇₅), odsetek chorych z zaostrzeniem zmian płucnych, koniecznością hospitalizacji i/lub leczonych innymi doustnymi, dożylnymi lub wziewnymi antybiotykami oraz zmiany masy ciała.

Wyniki:

Nie zaobserwowano istotnego polepszenia w czynnościach płuc w obu badanych grupach (przyjmujących azytromycynę od początku fazy randomizowanej oraz grupie przyjmującej początkowo PLC, a następnie w fazie otwartej azytromycynę). Zmiana FEV₁ w grupie pacjentów, przyjmującej od początku azytromycynę była zbliżona w obu fazach badania. Natomiast w grupie otrzymującej początkowo placebo w czasie otwartej fazy badania zaobserwowano względem fazy randomizowanej trend poprawy funkcji płuc [zmiana FEV₁ o 0,10 l, (95%CI: -0,02-0,23) w przypadku wyrażenia jako % wartości należnej FEV₁ – zmiana o 4,48%, (95%CI: -1,04-9,99)]. W tej samej grupie zaobserwowano zmniejszenie liczby chorych doświadczających zaostrzeń zmian płucnych podczas przyjmowania azytromycyny w fazie otwartej względem fazy randomizowanej badania, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie [(OR=0,7; 95%CI: 0,4-1,5)]. W grupie przyjmującej azytromycynę od początku badania RCT stwierdzono zaś nieznaczny wzrost liczby chorych, doświadczających zaostrzeń, a uzyskana różnica również w tym przypadku nie była znamienna statystycznie [OR=1,6 (95%CI: 0,8-3,0)]. Odsetek chorych wymagających hospitalizacji w badaniu RCT i open-label był porównywalny dla każdej grupy. Ponadto w grupie azytromycyna-azytromycyna zaobserwowano większy odsetek chorych, wymagających przyjmowania nowych doustnych antybiotyków w trakcie trwania otwartej fazy badania vs. faza randomizowana [OR=1,9, (95%CI: 1,0-3,5)], w przeciwieństwie do grupy placebo-azytromycyna, dla której nie wykazano istotnej dla powyższego pomiędzy fazami badania. W grupie placebo-azytromycyna zaobserwowano średni wzrost masy ciała o 0,4 kg (95%CI: -0,3-1,1), a w grupie azytromycyna-azytromycyna masa ciała pozostała stała [-0,1 kg (95%CI: -0,7-0,4)].

Wnioski:

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania stwierdzili trwałości odpowiedzi na leczenie azytromycyną uzyskaną w otwartej fazie badania (badanej jako zaostrzenia zmian płuc, kontynuacja przyrostu masy ciała), chociaż zaobserwowano zwiększenie odsetka chorych, wymagających przyjmowania nowych doustnych antybiotyków. Ponadto podkreślili oni, iż zgodnie z aktualnymi danymi azytromycyna zmniejsza częstość zaostrzeń oraz poprawia przyrost masy ciała przez 6-12 mies. u dzieci i młodzieży chorych na CF niezakażonych *P. aeruginosa*.

2. badanie Catherinot 2013

Badanie to miało na celu określenie, czy wziewne terapie oraz azytromycyna w niskiej dawce mają wpływ na rozwój chorób spowodowanych przez *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC). W tym celu przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne na podstawie danych z 41 francuskich ośrodków leczenia mukowiscydozy. Do badania włączono 30 pacjentów z MABSC oraz, jako grupę kontrolną, 60 pacjentów z mukowiscydozą, bez obecności prątków nie gruźliczych, dopasowaną pod względem wieku, płci i ośrodka.

Porównano sposób leczenia w ośrodkach o największym rozpowszechnieniu MABSC z innymi ośrodkami w trzech kategoriach: leczenie dzieci, leczenie dorosłych oraz leczenie mieszane (dorosłych i dzieci). Porównanie to wykazało, że w ośrodkach, w których występuje największe rozpowszechnienie MABSC, azytromycyna ani terapie wziewne nie były stosowane częściej niż w pozostałych. Jedynym wyjątkiem było zwiększone w stosunku do średniej stosowanie wziewnych steroidów w jednym z ośrodków pediatrycznych [47%, (95%CI: 24-42,6)]. Wniosek płynący z badania wskazuje na brak związku stosowania azytromycyny z częstością występowania MABSC.

3. badanie Nick 2014

Celem badania *Nick 2014* było sprawdzenie, czy przyjmowanie azytromycyny nie antagonizuje działania równocześnie przyjmowanej wziewnie tobramycyny w leczeniu chorób związanych z występowaniem *Pseudomonas aeruginosa*. W tym celu przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe na grupie 263 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania klinicznego porównującego wziewną tobramycynę z aztreonam-lizyną. Autorzy badania przeprowadzili wtórną analizę uzyskanych w tym badaniu wyników klinicznych i mikrobiologicznych na podstawie weryfikacji przewlekłego przyjmowania azytromycyny przez

poszczególnych pacjentów w chwili włączenia do badania porównawczego. Chorzy przyjmowali aztreonam-lizynę w dawce 75 mg 3 razy dziennie, a tobramycynę w dawce 300 mg 2 razy dziennie.

Wyniki:

Analiza wyników kohorty pacjentów przyjmujących tobramycynę i azytromycynę wykazała znaczący przewidywanego FEV1 (wyrażonego jako % wartości należnej) po jednym i po trzech cyklach wziewnej tobramycyny w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmowali równocześnie azytromycyny (po 28 dniach: -0,51 vs. 3,43%, $p < 0,01$; po 140 dniach: -1,87 vs. 6,07%, $p < 0,01$). Równoległe stosowanie azytromycyny i wziewnej tobramycyny było również związane z wcześniejszą potrzebą stosowania dodatkowych antybiotyków, mniejszą poprawą jakości życia i tendencji do mniejszej redukcji gęstości *P. aeruginosa* w płwocinie. Pacjenci przyjmujący aztreonam-lizynę mieli znacząco lepsze wyniki dla tych parametrów i nie były uzależnione od równoległego stosowania azytromycyny. Natomiast wyniki chorych stosujących tobramycynę bez równoczesnego przyjmowania azytromycyny nie były znacząco różne od wyników osób stosujących aztreonam-lizynę.

Wnioski:

Autorzy powyższej pracy stwierdzili, iż doustna azytromycyna może antagonizować terapeutyczne działania wziewnej tobramycyną u chorych na mukowiscydozę z infekcją dróg oddechowych, spowodowaną *P.aeruginosa*.

6.1.3. Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa stosowania azytromycyny u chorych na mukowiscydozę przeprowadzono głównie w oparciu o przegląd systematyczny *Southern 2012*, mający na celu m.in. wykazanie, że stosowanie antybiotyków makrolidowych u chorych na mukowiscydozę nie ma nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Wykazano w nim, iż:

- Zdarzenia niepożądane nie były częste oraz nie zostały powiązane w sposób oczywisty z podawaniem azytromycyny. W przypadku podawania wysokich dawek raz w tygodniu wykazano zwiększenie częstości zaburzeń żołądka i jelit.

Również w pozostałych, opisanych powyżej przeglądach systematycznych dla stosowania azytromycyny u chorych na CF:

- nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych lub interakcji z innymi lekami podawanymi chorym na CF (*Wilms 2012*);
- analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych leczonych AZM względem grupy pacjentów otrzymujących PLC dla częstości występowania najczęstszych działań niepożądanych (tj.: kaszlu, bólu głowy, bólu brzucha, wymiotów, nudności oraz biegunki) (*Cai 2011*).

Natomiast jedynie w jednym badaniu pierwotnym *Saiman 2012* raportowano wyniki dla długookresowego bezpieczeństwa stosowania azytromycyny u chorych na CF niezakażonych *P. aeruginosa*. W pracy tej wykazano, iż zarówno w grupie stosującej azytromycynę od początku fazy randomizowanej jak i grupie placebo-azytromycyna liczba zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej i otwartej była porównywalna (brak istotnych statystycznie różnic). Szczegóły analizy bezpieczeństwa z tego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Podsumowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych w poszczególnych grupach badania *Saiman 2012* (w fazie randomizowanej i otwartej)

Punkt końcowy	AZY – AZY (n=77)		PLC – AZY (n=69)	
	Badanie z kontrolną grupą PLC (dzień 0- 168)	Badanie <i>open-label</i> (dzień 168- 336)	Badanie z kontrolną grupą PLC (dzień 0- 168)	Badanie <i>open-label</i> (dzień 168- 336)
Liczba poważnych działań niepożądanych (SAE)	5	8	8	18
Odsetek pacjentów z SAE, n (%)	5 (6)	5 (6)	7 (10)	9 (13)
Liczba SAE/mies.	0,01	0,01	0,02	0,04

Punkt końcowy	AZY – AZY (n=77)		PLC – AZY (n=69)	
	Badanie z kontrolną grupą PLC (dzień 0- 168)	Badanie <i>open-label</i> (dzień 168- 336)	Badanie z kontrolną grupą PLC (dzień 0- 168)	Badanie <i>open-label</i> (dzień 168- 336)
Liczba działań niepożądanych (AE)	456	486	506	487
Odsetek pacjentów z AE, n (%)	70 (91)	71 (92)	68 (99)	68 (99)
Liczba AE/mies.	0,97	0,86	1,19	1,01

Analiza bezpieczeństwa azytromycyny – na podstawie ChPL AzitroLEK i ChPL Sumamed

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, należą: jadłowstręt, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, głuchota, biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi.

Ponadto zaznaczono, iż przyjmowanie azytromycyny może wiązać się z wydłużeniem czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, co jest związane z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- otrzymujących jednocześnie inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (tj. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, cyzapryd i terfenadyna),
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią,
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających azytromycynę jako substancję czynną we wskazaniu: mukowiscydoza, tj. wskazaniu innym niż ujęty w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego.

CF to najczęściej występująca w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie waha się w granicach 1/25000 - 1/1800 urodzeń. W Polsce wynosi ona 1/5000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1500 osób.

Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę białka błonowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane regulator*), które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych i regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Następstwem tej mutacji jest upośledzenie transportu chloru z organizmu i zwiększenie absorpcji sodu do komórki, co powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

Nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę powinno być kompleksowe i wielospecjalistyczne (pulmonolog, fizjoterapeuta, psycholog, dietetyk i in.). Najważniejsze cele to usuwanie wydzieliny z drzewa oskrzelowego, poprawa odżywienia, prewencja i leczenie zakażeń, zapobieganie powikłaniom i ich terapia.

Oceniana technologia medyczna

Azytromycyna jest lekiem z grupy leków przeciwbakteryjnych do stosowania ogólnego, makrolidów (Kod ATC: J 01 FA 10). Jest to antybiotyk azalidowy, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Blokują one przemieszczanie się łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą poprzez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu. W rezultacie u wrażliwych organizmów zahamowana zostaje zależna od RNA synteza białka.

Produkty lecznicze zawierające azytromycynę jako substancję czynną są dopuszczone na terenie Polski w następujących wskazaniach:

- Większość produktów leczniczych ją zawierających jest wskazana do leczenia (w uogólnieniu do grup chorób): zakażeń górnych dróg oddechowych; ostrego zapalenia ucha środkowego; zakażeń dolnych dróg oddechowych; zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz niepowikłanego zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanej przez *Chlamydia trachomatis*;
- Produkt leczniczy Zetamax jest wskazany do leczenia: ostrego bakteryjnego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli; ostrego bakteryjnego zapalenia zatok; pozaszpitalnego zapalenia płuc; zapalenia gardła, zapalenia migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, nadesłaną do AOTM nie istnieje technologia alternatywna, która mogłaby zastąpić stosowanie azytromycyny u chorych na CF. Uzasadnieniem dla powyższego jest unikalny zakres i mechanizmy działania azytromycyny.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library wyszukiwania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych oraz metaanaliz) oraz artykułów poglądowych, do niniejszego opracowania ostatecznie włączono: 4 przeglądy systematyczne oraz jeden artykuł poglądowy, poświęcony stosowaniu antybiotyków makrolidowych (w tym głównie azytromycyny) w leczeniu mukowiscydozy (*Southern 2012, Wilms 2012, Zarogoulidis 2012, Cai 2011, Bręborowicz 2011*).

Natomiast w wyniku dodatkowego wyszukiwania badań pierwotnych obejmujących okres od 29 lutego 2012 (daty ostatniej aktualizacji wyszukiwania w przeglądzie *Southern 2012*, który w pełni odpowiadał przedmiotowemu problemowi decyzyjnemu) do daty wyszukiwania wykonanego w ramach niniejszego opracowania, włączono: 3 pierwotne badania kliniczne, w których opisywano zastosowanie azytromycyny u wyselekcjonowanych grup chorych (*Saiman 2012, Catherinot 2013*) lub zbadania ewentualnej jej interakcji przy stosowaniu razem z tobramycyną (*Nick 2014*).

Przeгляд systematyczny *Southern 2012* został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny hipotezy, iż u chorych na CF stosowanie antybiotyków makrolidowych powoduje: poprawę stanu klinicznego w porównaniu do placebo (PLC) lub innych antybiotyków oraz nie ma nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono wyniki powyższego przeglądu systematycznego.

Wyniki analizy skuteczności AZM vs. PLC:

- wykazano dla porównania AZM vs. PLC: **stałą poprawę FEV1** (ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) **na przestrzeni 6 mies.** [MD w 6 mies.: 3,97% (95% CI: 1,74-6,19); n = 549, na podstawie 4 badań];
- u **chorych, otrzymujący azytromycynę stwierdzono ok. 2-krotnie niższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby po 6 mies. leczenia** [OR=1,96 (95% CI: 1,15-3,33)];
- **wykazano istotny spadek zapotrzebowania na antybiotyki p.o.** oraz zaobserwowano **większy przyrost wagi u chorych**, otrzymujących azytromycynę;
- **leczenie azytromycyną związane było ze zmniejszoną identyfikacją *Staphylococcus aureus* w kulturach bakterii zasiedlających drogi oddechowe**, jednakże wykazano również znaczny wzrost oporności bakterii na makrolidy.

Również w pozostałych włączonych opracowaniach wtórnych wykazano skuteczność stosowania azytromycyny w leczeniu mukowiscydozy. Poniżej zostały wypunktowane ich najważniejsze wnioski:

- **terapia podtrzymująca azytromycyną skutkuje poprawą funkcji dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę.** Stwierdzono, iż najniższa dawka AZM o udowodnionej skuteczności wynosi 22-30 mg/kg/tydz. (*Wilms 2012*);
- **azytromycyna może być stosowana w mukowiscydozie z pozytywnym skutkiem**, niemniej jednak wciąż prowadzi się badania w celu określenia optymalnej jej dawki (*Zarogoulidis 2012*);
- **stosowanie makrolidów, głównie azytromycyny (podawanej co 2. dzień), w leczeniu mukowiscydozy jest uzasadnione ze względu na przeciwzapalne właściwości tego leku** (*Bręborowicz 2011*);
- **długookresowe stosowanie AZM może poprawić funkcję płuc, szczególnie u chorych z zakażeniem *P.aeruginosa*.** Brak jest dowodów na zwiększoną liczbę zdarzeń niepożądanych obserwowaną u chorych leczonych azytromycyną (*Cai 2011*).

W niniejszym raporcie opisano również tak jak wspomniano badania, które dotyczyły długookresowej oceny zastosowania azytromycyny, ewentualnych interakcji z tobramycyną oraz związku pomiędzy stosowaniem azytromycyny a częstością występowania zakażeń *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC). Wskazują one na trwałość odpowiedzi na leczenie azytromycyną, zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz poprawienie przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży chorych na CF niezakażonych *P. aeruginosa*

(Saiman 2012). Stwierdzono ponadto **brak związku pomiędzy przewlekłym stosowaniem azytromycyny, a rozwojem chorób spowodowanych przez MABS (Catherinot 2013)**. Wykazano natomiast **możliwe działanie antagonizujące azytromycyny względem tobramycyny w leczeniu chorych na mukowiscydozę z infekcją dróg oddechowych spowodowanych *P. aeruginosa* (Nick 2014)**.

Analiza bezpieczeństwa azytromycyny - na podstawie ChPL AzitroLEK i ChPL Sumamed

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, należą: jadłowstręt, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, głuchota, biegunka, ból i skurcze brzucha, nudności, wzdęcia, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi.

Ponadto zaznaczono, iż przyjmowanie azytromycyny może wiązać się z wydłużeniem czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, co jest związane z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*.

Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu (mukowiscydoza) wykonano niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network oraz TRIP Database. Przeszukano również strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką dotyczącą ww. wskazania oraz strony internetowe instytucji zajmujących się ochroną zdrowia (NICE, SIGN, KCE, NHMRC, USPSTF, AHRQ).

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 6 wytycznych odnoszących się do metod leczenia mukowiscydozy.

Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie **azytromycyny w mukowiscydozie (CF)**, jest:

- **rekomendowane do przewlekłego podawania** chorym na CF od 6 r.ż., u których w drogach oddechowych stale stwierdza się obecność bakterii *P. aeruginosa* (w celu poprawy funkcji płuc oraz redukcję liczby zaostrzeń choroby);
- **zalecane do rozważenia przewlekłego podawania** u chorych na CF od 6 r.ż., u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii *P. aeruginosa* w drogach oddechowych;
- **rekomendowane do podawania razem z kolistyną lub tobramycyną, w postaci inhalacji w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy;**
- **zalecane u chorych, których stan się pogarsza pomimo stosowania konwencjonalnego leczenia**, zaś rekomendowane dawkowanie azytromycyny jest następujące: 10 mg/kg/dawkę jeżeli masa ciała < 15kg; 250 mg jeżeli < 40 kg, oraz 500 mg jeżeli > 40kg, przy dawkowaniu 3x/tydz (wytyczne CFT z 2009r.);
- zgodnie z Polskimi wytycznymi **zalecana dawka azytromycyny w mukowiscydozie to 5-10 mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę)**.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W nadesłanej do AOTM opinii Konsultant Wojewódzka ds. chorób płuc dzieci – Dr n. med. Katarzyna Krenke opowiedziała się za finansowaniem azytromycyny w mukowiscydozie. Jako uzasadnienie dla swojego pozytywnego stanowiska wskazała: *wyniki badań naukowych, aktualnie obowiązujące zalecenia leczenia mukowiscydozy i powszechną akceptację tego sposobu leczenia przez światowe towarzystwa naukowe*. Dodatkowo wskazała, iż ze względu na unikalny zakres i mechanizmy działania azytromycyny nie istnieje technologia alternatywna, która mogłaby zastąpić stosowanie azytromycyny u chorych na mukowiscydozę.

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji – opracowania wtórne

MEDLINE via PubMed

Tabela 17 Azytromycyna w mukowiscydozie (data wyszukiwania: 19.12.2014)

Search	Query	Items found
#5	Search (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR ((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR ((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) AND (((((Azythromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933[Title/Abstract]))) OR "Azithromycin"[Mesh])) AND (((("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease"[Title/Abstract])) OR "Cystic Fibrosis"[Mesh]))	60

EMBASE via OVID

Tabela 18 Azytromycyna w mukowiscydozie (data wyszukiwania: 19.12.2014)

#	Searches	Results
1	exp azithromycin/	23244
2	exp cystic fibrosis/	42306
3	(Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933).ti,ab,kw.	7665
4	1 or 3	23772
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*").ti,ab,kw.	39874
6	2 or 5	50060
7	4 and 6	1071
8	exp "systematic review"/	82516
9	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	103556
10	8 or 9	136835
11	exp meta analysis/	85349
12	(metaanalysis or meta-analysis or "meta analysis").ti,ab,kw.	78056
13	11 or 12	113991
14	10 or 13	202592
15	7 and 14	54

THE COCHRANE LIBRARY

Tabela 19 Azytromycyna w mukowiscydozie (data wyszukiwania 19.12.2014)

#	Searches	Results
#1	Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933:ti,ab,kw	1459
#2	"Cystic F brosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3475
#3	#1 and #2	104

8.2. Strategia wyszukiwania publikacji – badania pierwotne

MEDLINE via PubMed

Tabela 20 Azytromycyna w mukowiscydozie (data wyszukiwania: 23.12.2014)

Search	Query	Items found
#6	Search (((((((Azythromycin* OR CP-62993 OR CP62993 OR "cp 62933" OR cp62933[Title/Abstract]))) OR "Azithromycin"[Mesh])) AND (((("Cystic Fibrosis" OR Mucoviscidosis OR "Fibrocystic Disease"[Title/Abstract]))) OR "Cystic F brosis"[Mesh]))) AND (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract])) OR	23

Search	Query	Items found
	(mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) Filters: Publication date from 2012/02/29 to 2016/12/31	

EMBASE via OVID

Tabela 21 Azytromycyna w mukowiscydozie (data wyszukiwania: 23.12.2014)

#	Searches	Results
1	exp azithromycin/	23266
2	exp cystic fibrosis/	42326
3	(Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933).ti,ab,kw.	7668
4	1 or 3	23794
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "F brocystic Disease*").ti,ab,kw.	39898
6	2 or 5	50088
7	4 and 6	1072
8	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	475450
9	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3514240
10	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5963521
11	9 and 10	1848923
12	8 or 11	2040418
13	7 and 12	178
14	limit 13 to yr="2012 -Current"	68

THE COCHRANE LIBRARY

Tabela 22 Azytromycyna w mukowiscydozie (data wyszukiwania 23.12.2014)

#	Searches	Results
#1	Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933:ti,ab,kw	1459
#2	"Cystic F brosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocytic Disease*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3475
#3	#1 and #2	104

9. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, opis ocenianej technologii

- Antczak 2011** Antczak A. pod red.: Wielka interna. Pulmonologia, cz. I i cz. II, Medical Tribune Polska, 2011
- Olejniczak 2003** Olejniczak K., Bręborowicz A., Akiwicz J.: Nawracające obturacyjne zapalenia oskrzeli a astma oskrzelowa u niemowląt i małych dzieci; *Przew Lek* 2003, 6, 5, 132-141
- PTP 2002** Wytyczne rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy – na podstawie stanowiska Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego 2002
- Szczeklik 2005** Szczeklik A. red, Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna 2005
- Szczeklik 2011** Gajewski P. red., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna 2011
- Wood 2006** Wood D.M., Smyth A.R., Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004197

Rekomendacje kliniczne

- ACCP 2006** Braman S Chronic Cough Due to Chronic Bronchitis ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Diagnosis and Management of Cough: ACCP Guidelines CHEST 129 / 1 .01, 2006 SUPPLEMENT
- CFF 2013** Peter J. Mogayzel et al: Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines; Chronic Medications for Maintenance of Lung Health; *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss. 7, pp 680–689, Apr 1, 2013
- CFT 2009** CYSTIC FIBROSIS TRUST: ANTIBIOTIC TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS; Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, Third Edition, maj 2009
- CFT 2011** CYSTIC FIBROSIS TRUST: STANDARDS OF CARE: Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK, Second Edition, grudzień 2011
- ECFS 2014** European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines, *Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) S23-S42 (strona internetowa: <http://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2014/European%20Cystic%20Fibrosis%20Society%20Standards%20of%20Care%20Best%20Practice%20guidelines.pdf> , data dostępu 08.01.2015)
- Kyrcel 2001** Kyrcel Z. Przewlekłe zapalenie oskrzeli u dzieci, *Przewodnik Lekarza*.2001
- MQIC 2012** Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Management of Uncomplicated Acute Bronchitis in Adults, Approved by MQIC Medical Directors May 2008, 2010, 2012 (rev. Sept. 2012)
- Nice 2013** NICE technology appraisal guidance 276: Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating *Pseudomonas* lung infection in cystic fibrosis, Issued: March 2013 last modified: May 2013
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: long-term azithromycin. Evidence summary: unlicensed or off-label medicine, 25 listopad 2014, (strona internetowa: <http://www.nice.org.uk/advice/esuom37/resources/non-guidance-cystic-fibrosis-longterm-azithromycin-pdf> , data dostępu 08.01.2015)
- PTM 2009** Walkowiak J et al. Zasady rozpoznawania i leczenia Mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. standardy medyczne/pediatryka n 2009 n T. 6 n 352–378

Analiza kliniczna

- Bręborowicz 2011** Bręborowicz A.: Antybiotykoterapia w zaostrzeniach astmy i w mukowiscydozie u dzieci, *Pol. Merk. Lek.* 2011, XXX, 179, 349
- Cai 2011** Cai Y., et al: Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review; *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 968–978
- Catherinot 2013** Catherinot E., Roux AL., Vibet MA, Bellise G., Lemonnier L., le Roux E., de-Bauduin C., Bourgeois L., Herrmann JL., Guillemot D., Gaillard JL., Inhaled therapies, azithromycin and *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients; *Eur Respir J* 2013; 41: 1101–1106
- Nick 2014** Nick J., Moskowitz S., Chmiel J., Forsse A., Kim S., Saavedra M., Saiman L., Taylor-Cousar J., Nichols P.; Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis, *AnnalsATS* Volume 11 Number 3, March 2014
- Saiman 2012** Saiman L., Mayer-Hamblett N., Anstead M., Lands L. Kloster M., Goss C., Rose L., Burns J., Marshall B., Ratjen F., and the AZ0004 Macrolide Study Team; Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*; *Pediatric Pulmonology* 47:641–648 (2012)
- Southern 2012** Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD002203. DOI: 10.1002/14651858.CD002203.pub4
- Wilms 2012** Wilms E., et al: Azithromycin Maintenance Therapy in Patients With Cystic Fibrosis: A Dose Advice Based on a Review of Pharmacokinetics, Efficacy, and Side Effects; *Pediatric Pulmonology* 47:658–665 (2012)
- Zarogoulidis 2012** Zarogoulidis P., et al: Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases; *Eur J Clin Pharmacol* (2012) 68:479–503