



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

AZITHROMYCINUM

**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:
mukowiscydoza**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.434.65.2016

Data ukończenia: grudzień 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
1.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	8
3.1.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	13
4. Źródła.....	15
5. Załączniki.....	16
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	17
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.65.2016 [załącznik 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2017 [załącznik 2] z dnia 23 stycznia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną azithromycinum, obejmują zgodnie z ChPL w zależności od konkretnego produktu leczniczego m.in.:

- zakażenia górnych dróg oddechowych;
- zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- choroby przenoszone drogą płciową.

Leki refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz dodatkowo w zakresie wskazań pozarejestracyjnych obejmujących:

- Mukowiscydozę.

1.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości czterokrotnie. Poniżej przedstawiono najbardziej aktualną opinię Rady Przejrzystości z 2017r.

Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Stanowisko:

„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.”

Uzasadnienie:

„Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. Mukowiscydoza 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, populacja chorych w Polsce to ok. 1500 osób.

Nie ma leczenia przyczynowego choroby. Najważniejsze cele to usuwanie wydzieliny z drzewa oskrzelowego, poprawa odżywienia, prewencja i leczenie zakażeń, zapobieganie powikłaniom i ich terapia.

Za finansowaniem azithromycinum w podanym wskazaniu poza ChPL przemawiają analizy efektywności klinicznej, rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, opinie ekspertów klinicznych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie. Azithromycinum nie ma alternatywnej technologii w tym wskazaniu.(...),”

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 09.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne KOMPAS 2017, CFF 2018, ECFS 2018 oraz NICE 2017, 2018.

Rekomendacje kliniczne KOMPAS 2017, ECFS 2018 oraz NICE 2017, 2018 odnaleziono na potrzeby niniejszego raportu odnoszące do leczenia mukowiscydozy zalecają stosowanie azytromycyny. Jedynie wytyczne CFF 2018 nie wyszczególniają azytromycyny ze względu na fakt, iż rekomendacje dotyczyły tylko modulatorów CFTR, jednakże poprzedni dokument z 2013 r. rekomendował jej zastosowanie.

Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne odnaleziono w ramach aktualnego raportu.

Tabela 1. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dot. leczenia mukowiscydozy.

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
KOMPAS 2017	<p><u>Fizjoterapia</u> – skuteczne oczyszczanie dróg oddechowych jest niezmiernie istotną składową leczenia CF. W celu spowolnienia postępu choroby oskrzelowo-płucnej należy systematycznie, kilkakrotnie w ciągu dnia wykonywać fizjoterapię, by zapobiec zaleganiu wydzieliny, zapaleniu i zakażeniu dróg oddechowych. Stosuje się wiele metod drenażowych, które należy dobrać indywidualnie w zależności od wieku, możliwości współpracy z pacjentem, zaawansowania choroby, powikłań, chorób towarzyszących. Zalecenia dotyczące fizjoterapii od momentu jej włączenia poprzez kolejne modyfikacje powinny być opracowywane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu CF i stanowiącego część złożonego zespołu leczniczego.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – są lekami pierwszego rzutu w mukowiscydozie, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty N-acetylo-cysteiny lub ambroksolu stosowane są doustnie lub w nebulizacji. Jednak lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jedynie: domaza alfa (Pulmozyme®) i hipertoniczny roztwór chlorku sodu.</p> <p><u>Leki rozszerzające oskrzela</u> – u chorych z odwracalną lub częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta-2-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosowane są leki krótko działające: przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią, przed wziewnym podaniem antybiotyku, przed nebulizacją hipertonicznego roztworu chlorku sodu.</p> <p><u>Leki przeciwzapalne</u> – poprawiają czynność płuc oraz zmniejszają częstość zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych. W ramach leczenia przeciwzapalnego stosuje się m.in. makrolidy (azytromycyna), NLPZ (ibuprofen), czy GKS. Jednakże sGKS i wGKS nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane chorym z towarzyszącą astmą oskrzelową.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – intensywna antybiotykoterapia powinna być skierowana przeciw typowym dla CF patogenom i obejmować: profilaktykę zakażeń, próby eradykacji pierwszorazowych zakażeń, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych oraz zakażeń przewlekłych. U chorych na CF należy stosować wysokie dawki antybiotyków (podawanych doustnie, dożylnie, wziewnie) zapewniające osiągnięcie stężenia terapeutycznego w tkance płucnej. Leczenie zaostrzeń powinno trwać odpowiednio długo (zwykle 2-3 tygodni, ale przynajmniej 1 tydzień po ustąpieniu objawów klinicznych) w zależności od stanu chorego i uzyskania poprawy klinicznej. W przypadku zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych, chory powinien być skierowany do szpitala celem antybiotykoterapii dożylniej.</p> <p>Stosowane antybiotyki doustne i wziewne obejmują następujące leki: amoksycylina, amoksycylina +kw.klawulanowy, azytromycyna, cyprofloksacyna, doksycyklina, klarytromycyna, klindamycyna, kloksacylina, lewofloksacyna, linezolid, metronidazol, moksyfloksacyna, ofloksacyna, ryfampicyna, sulfametoksazol +trimetoprim, tobramycyna w nebulizacji/postać proszkowa/pozajelitowo, kolistymetaz sodowy (kolistyna) pozajelitowo/postać proszkowa, aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, wankomycyna pozajelitowo, gentamycyna pozajelitowo, meropenem pozajelitowo, amikacyna pozajelitowo, ceftazydym pozajelitowo.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – <i>Aspergillus</i> (kropidlak) jest najczęściej izolowanym grzybem u chorych na CF i może spowodować kilka chorób płuc: zakażenie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli o etiologii <i>Aspergillus</i>), alergiczną aspergillozę oskrzelowo-płucną, grzybniaka (<i>aspergilloma</i>), inwazyjną aspergillozę płuc. Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych obejmują: itrakonazol doustnie, wrokonazol doustnie, amfoterycynę wziewnie, najczęściej razem z GKS.</p>
CFF 2018	<p><u>Iwakaftor</u> jest zalecany do stosowania u następujących grup chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2.-5. r.ż. z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [n/d]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV₁ <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV₁ <40% i >90%, niska jakość dowodów dla ppFEV₁ 40-90%];

	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów dla ppFEV1 <40%, umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 40-90% i >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF z mutacją bramkowania genu CFTR inną niż G551D lub R117H poniżej 2. r.ż.</p> <p>IWA nie jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 0.-5. r.ż. z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 >90% z mutacją R117H [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]. <p><u>Iwakaftor w skojarzeniu z lumakaftorem jest zalecany do stosowania u chorych na CF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6.-11. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [rekomendacja warunkowa; bardzo niska jakość dowodów]; ⊗ 12.-17. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]; ⊗ ≥18. r.ż. z ppFEV1 <40% / 40-90% / >90% homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR [silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów dla ppFEV1 <40% i 40-90% oraz rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów dla ppFEV1 >90%]. <p>Komitet nie wydał rekomendacji dla chorych na CF homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR w wieku 0-5 lat.</p>
ECFS 2018	<p><u>Iwakaftor</u> – należy rozważyć zastosowanie iwakaftoru w ramach standardowej opieki u chorych z mutacjami bramkowania. Iwakaftor wykazał również skuteczność u chorych z mutacjami związanymi z resztkową czynnością białka CFTR. <u>Iwakaftor + lumakaftor</u> powinien być dostępny jako opcja leczenia u chorych z mutacjami 508del/508del. Iwakaftor lub iwakaftor + lumakaftor mogą powodować zaburzenia czynności wątroby. W przypadku obecności chorób wątroby dawkowanie tych leków może wymagać dostosowania.</p> <p><u>Antybiotykoterapia</u> – w nowych zakażeniach <i>P. aeruginosa</i> wytyczne zalecają stosowanie tobramycyny wziewnie w skojarzeniu z kolistyną w nebulizacji i cyprofloksacyną doustnie. W zakażeniach przewlekłych stosowana jest wziewna tobramycyna, aztreonam w postaci lizyny oraz kolistyna.</p> <p><u>Fizjoterapia</u> – wskazane jest jej stosowanie w ramach złożonego systemu opieki nad chorym.</p> <p><u>Leki mukolityczne</u> – zaleca się stosowanie dornazy alfa, ze względu na jej udowodnioną skuteczność w terapii chorych na CF.</p> <p><u>Terapia nawilżająca drogi oddechowe</u> – stosuje się inhalacje hipertonicznym roztworem chlorku sodu i mannitolem.</p> <p><u>Leczenie przeciwzapalne</u> – stosowane są NLPZ. GKS nie wykazały skuteczności u chorych na CF, za wyjątkiem osób ze współistniejącą astmą.</p> <p><u>Makrolidy (azytromycyna)</u> – stosowane są ze względu na ich działanie przeciwzapalne i zwalczające zakażenie.</p> <p><u>Leki przeciwgrzybicze</u> – zaleca się ich stosowanie z/bez GKS w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej.</p>
NICE 2018, NICE 2017	<p>Iwakaftor + lumakaftor – lek nie jest obecnie zalecany w terapii chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (główną przyczyną takiej decyzji jest wysoki koszt leku) (NICE 2016).</p> <p>Fizjoterapia – chorych i/lub ich opiekunów należy poinstruować na temat odpowiednich technik drenażu płuc.</p> <p>Leki mukolityczne – zaleca się stosowanie leków mukolitycznych u chorych na CF z towarzyszącą chorobą płuc. Lekiem pierwszego wyboru jest dornaza alfa. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, należy rozważyć terapię skojarzoną z hipertonicznym roztworem chlorku sodu lub monoterapię hipertonicznym roztworem chlorku sodu. U dzieci i młodzieży, którzy nie mogą stosować dornazy alfa i hipertonicznego roztworu chlorku sodu z powodu przeciwwskazań, nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu w proszku do inhalacji. U dorosłych chorych, mannitol można także zastosować w przypadku przeciwwskazań,</p>

	<p>nietolerancji lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie dornazą alfa, i u których obserwuje się gwałtowny spadek czynności płuc (spadek FEV1 >2% rocznie) i u których inne środki osmotyczne nie są uważane za odpowiednie.</p> <p>U chorych na CF z klinicznymi objawami choroby płuc należy zastosować dornazę alfa jako pierwszego wyboru (NICE 2018).</p> <p>Antybiotykoterapia – w przypadku profilaktyki i zakażenia <i>S. aureus</i> zalecana jest flukloksacylina lub inny antybiotyk doustny w ramach leczenia profilaktycznego. W przewlekłych zakażeniach lub zakażeniach szczepami opornymi (MSSA (ang. methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> – <i>S. aureus</i> wrażliwy na metycylinę), MRSA) należy rozważyć zastosowanie długoterminowej antybiotykoterapii (w tym dożylniej). W przypadku zakażenia <i>P. aeruginosa</i>, zalecana jest eradykacja doustnym/dożylnym antybiotykiem łącznie z antybiotykiem wziewnym. W przewlekłym zakażeniu zalecane jest stosowanie antybiotyku wziewnego. Należy rozważyć nebulizację kolistyną jako terapię I rzutu. W pozostałych przypadkach można zastosować nebulizację aztreonamem, czy tobramycyną. W leczeniu <i>B. cepacia complex</i> w ramach eradykacji i leczenia przewlekłego zaleca się antybiotykoterapię złożoną z dożylnych postaci leków. Odpowiednia antybiotykoterapia powinna także zostać wdrożona w przypadku zakażeń <i>H. influenzae</i>, czy <i>Mycobacteria</i>.</p> <p>U chorych na CF z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> należy zastosować antybiotyki wziewne (NICE 2018).</p> <p>Leki przeciwgrzybicze – nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych w zakażeniu układu oddechowego <i>Aspergillus fumigatus complex</i> u stabilnych chorych na CF. Leczenie należy podjąć u chorych z pogarszającym się stanem zdrowia.</p> <p>Leki przeciwzapalne – u chorych z mukowiscydozą i pogarszającą się funkcją płuc lub powtarzającymi się zaostrzeniami choroby w obrębie płuc, należy stosować długoterminowe leczenie azytromycyną w dawce immunomodulującej. W przypadku chorych, u których utrzymuje się pogorszenie czynności płuc lub nie ustępują zaostrzenia płucne podczas długotrwałego leczenia azytromycyną, należy przerwać stosowanie leku i rozważyć doustne podanie kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania wGKS w ramach leczenia immunomodulującego u chorych na mukowiscydozę.</p>
--	--

Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne odnalezione w ramach raportu Agencji nr OT.424.65.2016.

W raporcie OT.424.65.2016 odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w mukowiscydozie - wszystkie rekomendują stosowanie azytromycyny. Polskie wytyczne (PTM 2016) opierają się na rekomendacjach ECFS 2014. Według amerykańskich wytycznych CFF 2016 i brytyjskich RBHPCFT 2017, rutynowe stosowanie azytromycyny jest rekomendowane u pacjentów z mukowiscydozą > 6 r.ż. z przewlekłą infekcją *P. aeruginosa*, ponieważ redukuje stan zapalny dolnych dróg oddechowych oraz wpływa korzystnie na czynność płuc i przyrost wagi u starszych dzieci z chorobą płuc. Dodatkowo, długookresowe stosowanie azytromycyny jest zasadne u dzieci w wieku przedszkolnym w przypadku obaw, co do stanu układu oddechowego, a także w przypadku trwałych lub nawracających zmian ogniskowych widocznych na zdjęciu rentgenowskim czy zaostrzeń w klatce piersiowej (RBHPCFT 2017).

Wytyczne RBHPCFT 2017 wskazują, że azytromycyna może stanowić akceptowalną alternatywę w leczeniu przebiegów wirusowych oraz infekcji niewiadomego pochodzenia u osób z mukowiscydozą. W przypadku infekcji *H. influenzae*, azytromycyna może być stosowana w skojarzeniu z amoxiclav (Amoxicillinum, Acidum clavulanicum) przy pierwszej izolacji, natomiast w postępowaniu z infekcją przewlekłą, zaleca się kontynuowanie długoterminowego stosowania azytromycyny w celu działania przeciwzapalnego/immunomodulującego. Ze względu na ryzyko oporności, nie rekomenduje się azytromycyny w profilaktyce oraz u pacjentów z mukowiscydozą i infekcją *S. aureus*, chyba że nie ma innej opcji do wyboru. Lek ten podawany jest jako konwencjonalny antybiotyk w leczeniu infekcji układu oddechowego, zwłaszcza jeśli rozważa się mykoplazmę lub chlamydię, oraz jako środek przeciwzapalny, mimo że mechanizm działania jest nieznan.

Wytyczne CFF/ECFS 2016 dodatkowo zalecają stosowanie azytromycyny w schematach leczenia infekcji prątkami niegruźliczymi (NTM) u pacjentów z mukowiscydozą. Jednocześnie zwrócono uwagę, że monoterapia NTM z zastosowaniem azytromycyny może prowadzić do potencjalnej oporności na lek. Autorzy wytycznych sugerują jednak, że długookresowe stosowanie azytromycyny może zmniejszać ryzyko NTM.

Według wytycznych ECFS 2014, uzasadnione jest zastosowanie 3-6 miesięcznego cyklu azytromycyny w przypadku pacjentów z CF oczekujących na przeszczep płuc oraz z diagnozą zarostowego zapalenia oskrzelików (BO) lub zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azytromycynę w leczeniu mukowiscydozy. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono dnia 25.11.2019 r. w bazach PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07.01.2017 r. (lub rok 2017 – w zależności od możliwości danej bazy danych), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.65.2016, do którego aneks stanowi niniejsze opracowanie.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy na mukowiscydozę;

Interwencja: azytromycyna;

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: nie ograniczono;

Typ badań: przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy; badania kliniczne;

Kryteria wykluczenia: publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Dodatkowe ograniczenia: uwzględniono jedynie te prace, które były dostępne w postaci pełnych tekstów, abstrakty uwzględniano jedynie w przypadku kiedy dotyczyły badań dostępnych również w postaci pełnego tekstu.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.2 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych, natomiast odnaleziono 5 badań pierwotnych (Nichols 2019, Nichols 2016, badanie OPTIMIZE, Shmarina 2017, Montuschi 2018) spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono skrótowy opis badań pierwotnych, które zostały odnalezione w ramach przeglądu aktualizacyjnego.

Mayer-Hamblett 2018 (badanie OPTIMIZE)

Badanie OPTIMIZE przedstawiono również w odnalezionym abstrakcie konferencyjnym Ramsey 2017, jednak publikacja Mayer-Hamblett 2018 przedstawia bardziej aktualne dane, z tego powodu nie przedstawiono wyników prezentowanych w abstrakcie Ramsey 2017.

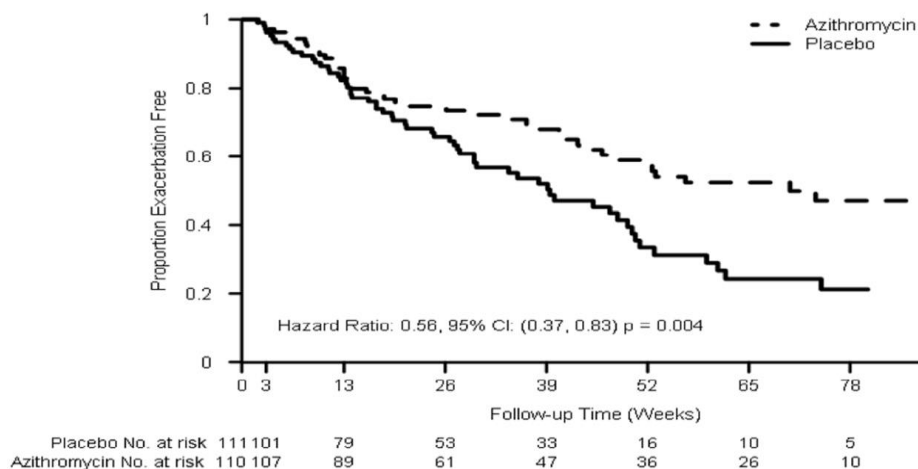
Cel: Zweryfikowanie założenia, że dodanie azytromycyny do inhalacji tobramycyną (roztwór do inhalacji tobramycyną – TIS) zmniejsza ryzyko zaostrzeń płucnych oraz wydłuża czas do nawrotu *Pseudomonas aeruginosa* (Pa).

Metodyka: Badanie OPTIMIZE to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie u dzieci z wczesną infekcją Pa (zdefiniowane jako pierwsza udokumentowana w życiu kultura Pa lub dodatni wynik Pa po co najmniej dwóch latach wyników negatywnych) z mukowiscydozą (CF) w wieku 6–18 lat. Azytromycynę lub placebo podawano 3 razy w tygodniu wraz ze standardową inhalacją tobramycyną. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do wystąpienia zaostrzenia płucnego wymagającego antybiotykoterapii.

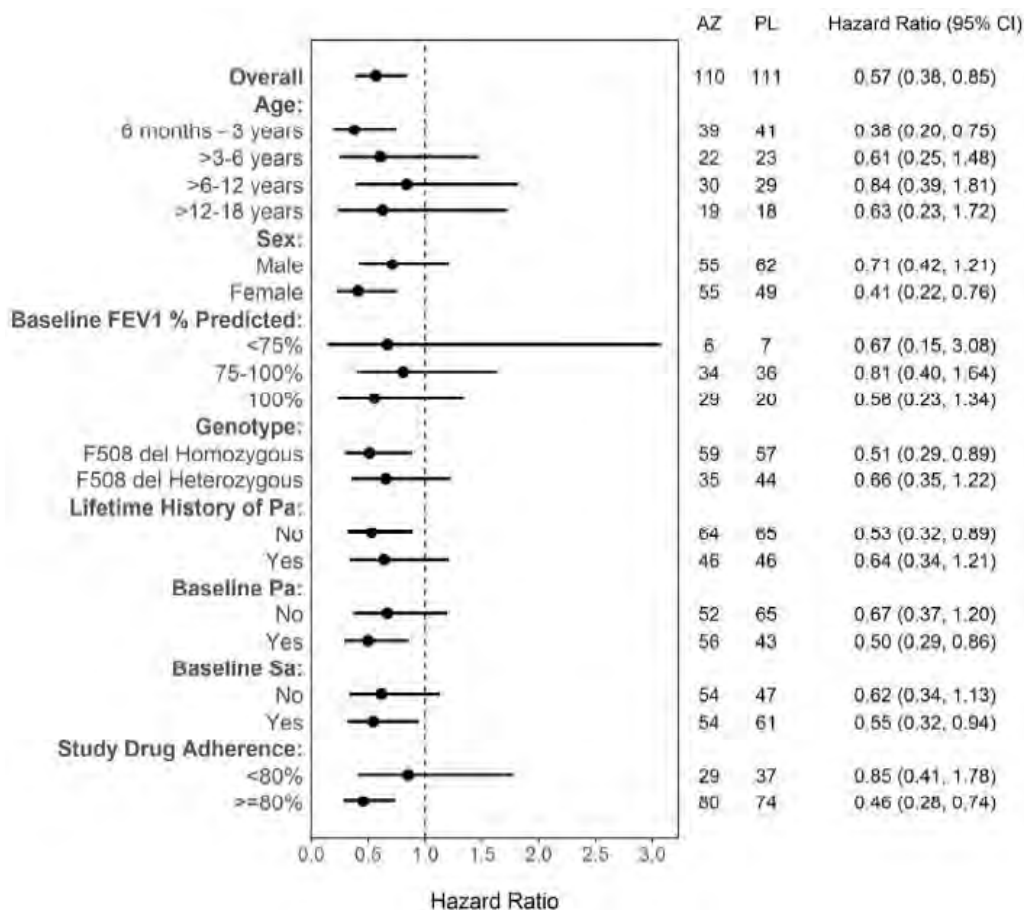
Wyniki: Do badania włączono 221 pacjentów (111 do grupy placebo i 110 do grupy azytromycyny). Do badania planowano włączyć 274 pacjentów, jednak nabór został przerwany ze względu na osiągnięcie predefiniowanej granicy niezbędnej do przeprowadzenia analizy przejściowej odnośnie efektywności klinicznej (interim boundary). Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,8 miesiąca.

Ryzyko wystąpienia zaostrzeń płucnych zostało zredukowane w grupie azytromycyny o 44% w stosunku do grupy placebo (HR=0,56 (95% CI: 0,37-0,83; p=0,004). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera odnośnie

odsetka pacjentów pozostających bez zaostrzeń płucnych w okresie obserwacji oraz wyniki dotyczące częstości zaostrzeń płucnych w zdefiniowanych *a priori* podgrupach.



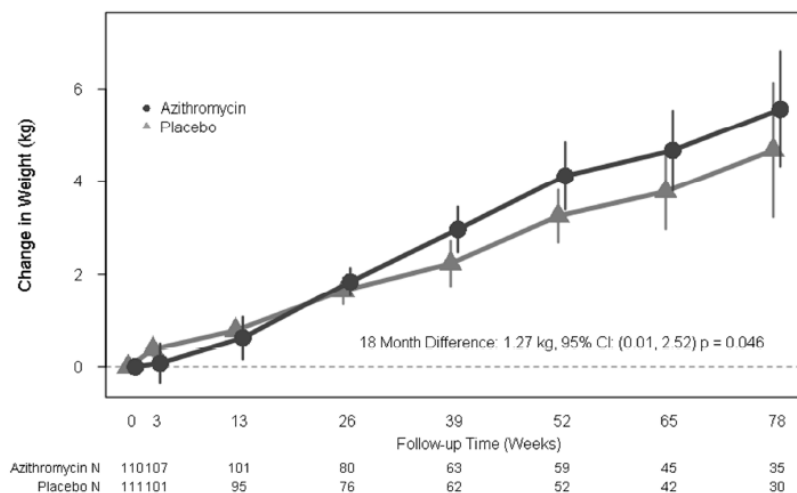
Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera - odsetek pacjentów pozostających bez zaostrzeń płucnych w okresie obserwacji



Pa: *Pseudomonas aeruginosa*; Sa: *Staphylococcus aureus*

Rysunek 2. Ryzyko zaostrzeń płucnych w zdefiniowanych *a priori* podgrupach (nie udało się ustalić przyczyny innej wartości HR dla populacji ogólnej w porównaniu z wartością przedstawioną na krzywej K-M: 0,56 (0,37-0,83) vs 0,75 (0,38-0,85).

W grupie stosującej azytromycynę odnotowano średni wzrost wagi o 1,27 kg (95% CI: 0,01-2,52; p = 0,046) w stosunku do grupy placebo. Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany masy ciała w okresie obserwacji badania.



Rysunek 3. Średnia zmiana masy ciała w okresie obserwacji badania.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w pozostałych punktach końcowych dotyczących zarówno skuteczności, bezpieczeństwa jak i parametrów mikrobiologicznych.

Wnioski: Stosowanie azytromycyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zaostrzeń płucnych oraz z trwałą poprawą masy ciała, ale nie miało wpływu na wyniki mikrobiologiczne u dzieci z CF z wczesną infekcją Pa.

Nichols 2019

Cel: Ocena wyników płucnych wśród pacjentów przyjmujących przewlekle azytromycynę w porównaniu z dobranymi kontrolami przez lata stosowania oraz rozważenie jednoczesnego stosowania azytromycyny w grupach pacjentów stosujących przewlekle wziewną tobramycynę lub aztreonam.

Metodyka: Autorzy publikacji wykonali retrospektywne badanie kohortowe przy użyciu rejestru pacjentów U.S. CF Foundation. W badaniu porównano pacjentów przewlekle przyjmujących azytromycynę z dopasowanymi kontrolami (*Pseudomonas aeruginosa*; Pa-pozytywni i Pa-negatywni) według przewidywanego spadku wskaźnika FEV₁ i wskaźnika dożylnego stosowania antybiotyków w leczeniu zaostrzeń płucnych. Przeprowadzono wstępnie zdefiniowane analizy wrażliwości na podstawie funkcji płuc, statusu Pa i przedziałów czasu obserwacji.

Wyniki: W trakcie 3 lat przewidywany procentowy spadek FEV₁ rocznie był prawie o 40% mniejszy u osób z Pa stosujących azytromycynę w porównaniu z dopasowanymi kontrolami (-1,53 vs -2,41 %/rok, różnica: 0,88; (95% CI: 0,30-1,47)). Tempo spadku nie różniło się w zależności od stosowania azytromycyny u pacjentów bez Pa. Spośród wszystkich grup stosowanie dożylnych antybiotyków nie różniło się między użytkownikami azytromycyny a pacjentami z grup kontrolnych. Pacjenci stosujący wziewną tobramycynę i azytromycynę uzyskali przewidywany procentowy roczny spadek FEV₁ mniejszy o 0,16 (95% CI: -0,44-0,13) w porównaniu z osobami nie stosującymi tych interwencji. Podczas gdy pacjenci stosujący wziewny aztreonam lizyny i azytromycynę uzyskali przewidywany procentowy roczny spadek FEV₁ mniejszy średnio o 0,49 %/rok (95% CI: -0,11-1,10) niż dopasowana kontrola.

Wnioski: Wyniki tego badania zapewniają dodatkowe uzasadnienie dla przewlekłego stosowania azytromycyny u pacjentów Pa-pozytywnych w celu spowolnienia pogorszenia czynności płuc.

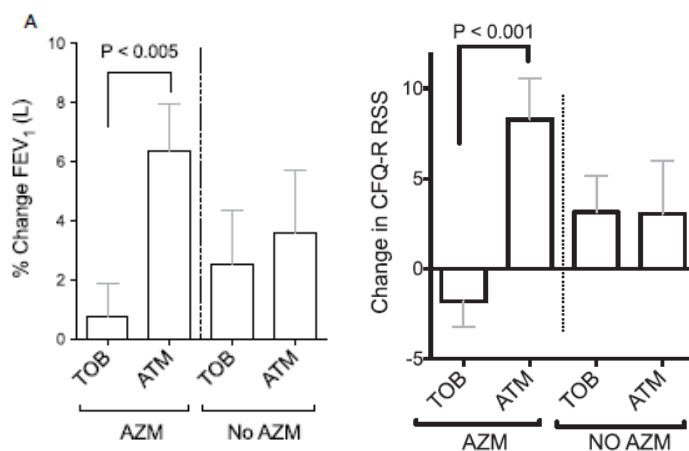
Nichols 2016

Cel: Weryfikacja najnowszych danych sugerujących, że kombinacja doustnej azytromycyny i wziewnej tobramycyny może być antagonistyczna.

Metodyka: Testowanie hipotezy, że azytromycyna zmniejsza korzyści kliniczne tobramycyny poprzez analizę danych z badań klinicznych, modelowanie właściwości bakteriobójczych dla *P. aeruginosa* - ekstrapolacja in vitro oraz regulowanie pompy wypływowej MexXY.

Wyniki: Stałe podawanie azytromycyny wiąże się ze zmniejszoną zdolnością do inhalacji tobramycyny. U pacjentów przyjmujących azytromycynę FEV₁ wzrosło o 0,8% podczas 4-tygodniowego okresu stosowania wziewnej tobramycyny i dodatkowe 6,4% podczas kolejnego 4-tygodniowego okresu stosowania wziewnego aztreonamu (P< 0,005). Ocena jakości życia związanej z objawami oddechowymi – wartość CFQ-R zmniejszyła

się o 1,8 punktu podczas stosowania tobramycyny, natomiast zwiększyła się o 8,3 punktu podczas przyjmowania aztreonamu ($P < 0,001$). W warunkach *in vitro* azytromycyna selektywnie zmniejszała działanie bakteriobójcze tobramycyny w hodowlach klinicznych szczepów *P. aeruginosa*, jednocześnie regulując oporność na antybiotyki poprzez wpływ na MexXY.



Rysunek 4. Zmiany w FEV₁ i jakości życia CFQ-R

Wnioski: Wydaje się, że azytromycyna może zmniejszać działanie przeciwdrobnoustrojowe tobramycyny poprzez wywołanie adaptacyjnej, bakteryjnej reakcji na stres (bacterial stress response) u *P. aeruginosa*, co sugeruje, że razem te leki mogą nie być optymalną przewlekłą terapią, przynajmniej dla niektórych pacjentów.

Shmarina 2017

Cel: Ocena markerów stanu zapalnego i progresji choroby u dzieci z mukowiscydozą (CF) przewlekłe leczonych azytromycyną lub prednizolonem w małych dawkach.

Metodyka: Do badania włączono 204 pacjentów w wieku poniżej 19 r. ż. z mukowiscydozą (102 pacjentów było leczonych jedynie podstawową terapią (dornaza alfa, multiwitaminy, wysokokaloryczna dieta i enzymy trzustkowe), bez leczenia przeciwzapalnego – grupa WAT, 102 osoby otrzymywały podstawową terapię wraz z azytromycyną ($n = 59$) – grupa AZ, lub niskimi dawkami prednizolonu ($n = 43$) – grupa PD. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 24 miesiące (zakres 12–82) w przypadku azytromycyny i 31 miesięcy (zakres 12–180) w przypadku prednizolonu. Dodatkowo jako grupa kontrolna włączono 100 zdrowych dzieci.

W celu oceny wpływu terapii przeciwzapalnej na postęp choroby płuc, dane kliniczne i funkcjonalne zebrano retrospektywnie z dokumentacji medycznej szpitala. Dane obejmowały datę rozpoczęcia terapii przeciwzapalnej, wyniki testów czynnościowych płuc, mikrobiologię dróg oddechowych, choroby współistniejące oraz powikłania mukowiscydozy (choroby wątroby związane z CF i zaburzenia metabolizmu glukozy).

Wyniki: W momencie włączenia do badania przebieg kliniczny choroby płuc CF był znacznie cięższy w grupie PD niż w grupach AZ lub WAT, zatem wartości przewidywanych FVC i FEV₁ u pacjentów leczonych sterydami były znacznie niższe niż w pozostałych 2 grupach ($FVC_{WAT} = 80,7 \pm 2,5$; $FVC_{AZ} = 78,2 \pm 3,0$; $FVC_{PD} = 66,5 \pm 4,4$; $FEV_{1WAT} = 72,9 \pm 2,9$; $FEV_{1AZ} = 70,0 \pm 3,4$; $FEV_{1PD} = 58,0 \pm 4,8$). Ponadto większość osób leczonych PD i AZ była skolonizowana śluzową postacią *P. aeruginosa*, podczas gdy tylko około połowa pacjentów w grupie WAT była skolonizowana tym organizmem ($WAT = 56,9\%$; $AZ = 89,9\%$; $PD = 83,7\%$). Retrospektywne badanie dokumentacji medycznej ujawniło poważne pogorszenie wartości FVC i FEV₁ w roku poprzedzającym rozpoczęcie terapii w grupie PD. Przed rozpoczęciem leczenia sterydami średnie roczne zmiany FVC i FEV₁ osiągnęły odpowiednio $-16,4$ i $-19,2\%$. W pierwszym roku terapii PD zaobserwowano znaczny wzrost średnich wartości FVC i FEV₁, odpowiednio $+10,4$ i $+9,0\%$ (oba $p < 0,02$). Spadki wartości FVC i FEV₁ u pacjentów z grupy AZ w roku przed rozpoczęciem leczenia, odpowiednio $-2,1$ i $-3,2\%$, były mniej wyraźne niż w grupie PD. W roku następującym po rozpoczęciu leczenia AZ średnie roczne wartości FVC i FEV₁ uległy poprawie odpowiednio o $+4,8$ i $+1,7\%$. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic między średnimi rocznymi zmianami FVC i FEV₁ w roku poprzedzającym i rok po rozpoczęciu leczenia AZ.

W porównaniu z grupą kontrolną (dzieci zdrowe), grupa WAT wykazała podwyższone stężenie IFN- γ , IL-10 (ogółem) i TGF β 1 oraz obniżone poziomy TNF α (ogółem) i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) (wszystkie $p < 0,05$). Stężenia TNF α (całkowite) w osoczu u pacjentów z grupy AZ/PD były znacznie wyższe niż u pacjentów z grupy WAT i podobne jak u zdrowych dzieci. Natomiast poziomy IL-10 (całkowite) były znacznie zmniejszone u pacjentów z grupy AZ/PD w porównaniu z pacjentami z grupy WAT. Dzieci z grupy AZ wykazały poziomy ACTH podobne do dzieci zdrowych. Pacjenci leczeni azytromycyną wykazywali znacznie zmniejszoną częstość

występowania chorób wątroby związanych z mukowiscydozą oraz znacznie zwiększoną częstość zaburzeń metabolizmu glukozy (należy dodać, że nie analizowano tego parametru w grupie PD).

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości powikłań CF i współistniejących chorób między grupami WAT i PD. Jednak pacjenci, którzy otrzymywali dodatkową terapię AZ, częściej niż pacjenci z grupy WAT wykazywali zaburzenia kontroli glikemii - OR=5,48 (95% CI: 1,84–16,30). Nie analizowano ryzyka nieprawidłowej tolerancji glukozy u pacjentów leczonych niskimi dawkami PD. Chorobę wątroby związaną z CF zdiagnozowano u 35 ze 102 pacjentów z WAT, podczas gdy tylko 9 z 59 dzieci w grupie AZ wykazało to powikłanie CF – OR=0,35 (95% CI: 0,15–0,78). Częstość wirusowego zapalenia wątroby i zakażenia gruźlicą była taka sama we wszystkich grupach pacjentów.

Wnioski: leczenie przeciwzapalne może mieć trwałe działanie immunomodulujące na poziomie ogólnoustrojowym i lokalnym u pacjentów z mukowiscydozą. Konieczne są dalsze badania w celu oceny wpływu wspomagającego leczenia azytromycyną na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz częstość powikłań innych niż płucne.

Montushi 2018

Cel: Stwierdzono, że 15-F_{2t}-izoprostan, wiarygodny biomarker stresu oksydacyjnego, jest podwyższony w kondensacie wydychanego powietrza (EBC), nieinwazyjnej technice pobierania próbek wydzieliny z dróg oddechowych, u pacjentów z mukowiscydozą (CF). Azytromycyna ma właściwości przeciwutleniające w eksperymentalnych modelach CF, ale jej wpływ na stres oksydacyjny u pacjentów z CF jest w dużej mierze nieznany. Głównym celem tego pilotażowego, prospektywnego, równoległego badania farmakologicznego typu proof-of-concept było zbadanie potencjalnego działania przeciwutleniającego azytromycyny u pacjentów z CF, na podstawie poziomu 15-F_{2t}-izoprostan w EBC. Wtórne cele obejmowały zbadanie wpływu azytromycyny na profile metaboliczne EBC i surowicy oraz na poziom 15-F_{2t}-izoprostan w surowicy.

Metodyka: Badanie składało się z 3 faz, w fazie pierwszej (7 dni) wszystkich pacjentów z CF leczono doustną witaminą E (200 j.m. raz dziennie), na koniec tej fazy pacjentów stosujących stałą dawkę witaminy E przez co najmniej 12 tygodni randomizowano do dwóch grup. W fazie drugiej (8 tygodni) pacjentów leczono doustną azytromycyną (250 lub 500 mg w zależności od masy ciała) z witaminą E (400 j.m. raz dziennie) - grupa A, n=24 lub samą doustną witaminą E (400 UI raz dziennie) - grupa B, n=21. W fazie 3 trwającej 14 dni leczenie było wycofane.

Wyniki: Nie stwierdzono zmian stężeń 15-F_{2t}-izoprostanu w EBC w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 8 tygodniach leczenia lub 2 tygodniach po przerwaniu leczenia. Nie stwierdzono różnicy między grupami w zakresie poziomu 15-F_{2t}-izoprostan po leczeniu. Podobnie, w żadnej grupie badanej nie zaobserwowano różnic zarówno wewnątrzgrupowych, jak i między grupami w zakresie stężenia 15-F_{2t}-izoprostanu w surowicy. Metabolomika EBC oparta na spektroskopii NMR pokazuje, że wstrzymanie leczenia zarówno azytromycyną z witaminą E, jak i samej witaminy E, ma znaczący wpływ na profile metaboliczne w EBC. Porównania między grupami pokazują, że rozkład metabolitów EBC po leczeniu i 2 tygodnie po przerwaniu leczenia jest różny. Różnice ilościowe w etanolu, nasyconych kwasach tłuszczowych, octanie, acetonie / acetonie i metanolu są odpowiedzialne za różnice w rozkładzie metabolitów.

Wnioski: Autorom nie udało się wykazać działania przeciwutleniającego azytromycyny jako dodatkowego leczenia z podwojeniem dawki doustnej witaminy E, co odzwierciedla stężenie 15-F_{2t}-izoprostanu w EBC. Terapia dodatkowa samą azytromycyną nie indukuje zmian metabolitu w EBC, ale jej wstrzymanie jest związana z profilami metabolicznymi EBC, które różnią się od tych obserwowanych po wstrzymaniu witaminy E. Patofizjologiczne i terapeutyczne implikacje tych wyników u pacjentów z stabilną mukowiscydozą są nieznane i wymagają dalszych badań. Wstępne dane sugerują, że metabolomikę opartą na EBC NMR można zastosować do oceny skutków wstrzymania leczenia farmakologicznego u stabilnych pacjentów z mukowiscydozą.

3.1.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL: AzitroLEK tabletki i Sumamed

o **Działania niepożądane**

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 eozynofili, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi.

o **Przeciwwskazania**

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W rzadkich przypadkach odnotowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, a tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko śmiertelną). Niektóre z nich występowały w postaci nawracających objawów oraz konieczne było odpowiednie leczenie i dłuższa obserwacja pacjenta.

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.

Podczas leczenia zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia (np. zakażenia grzybicze).

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpi biegunka po rozpoczęciu leczenia azytromycyną. W przypadku rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy w wyniku stosowania azytromycyny, przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny opisywano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby (tj. szybki rozwój astenii połączonej z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa), należy wykonać testy i badania czynności wątroby.

U pacjentów otrzymujących pochodne ergotaminy jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie ma danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między alkaloidami sporyszu a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego mniejszy niż 10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitego wpływu azytromycyny na organizm.

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea, CDAD). Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, biorące udział w rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile*

wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, gdyż zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Rozpoznanie CDAD trzeba rozważyć u każdego pacjenta, u którego wystąpi biegunka po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, gdyż notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

o **Dawkowanie**

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dla leku Sumamed zaburzenie nerek w stopniu lekkim definiowane jest jako klirens kreatyniny > 40 ml/min, w przypadku tak definiowanych pacjentów modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dla leku Zetamax dodano zapis: „Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Zetamax, granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 ml/min)”.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

W ChPL dla leku Summed dodano: „Jednak z uwagi na fakt, iż azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów.”

Dla leku Zetamax istnieje zapis: „Nie ustalono parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Opierając się na badaniach dotyczących produktów o natychmiastowym uwalnianiu, nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu lekkim lub umiarkowanym. Należy zachować ostrożność podczas podawania azytromycyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby”.

Dzieci i młodzież

W przypadku leku 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”.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
CFF 2018	Ren C. L., Morgan R. L., Oermann C. i in., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis, <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2018, 15 (3): 271-280
ECFS 2018	Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. i in., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> 2018, 17: 153-178
KOMPAS 2017	Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 1, <i>Pediatrics polska</i> 2017, 92: 431-445 Sands D., Walicka-Serzysko K., Doniec Z. i in., ReKOMendacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis; CF) dla lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej – KOMPAS CF – część 2, <i>Pediatrics polska</i> 2017: 1-13
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation, Ta398, 2016
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline, Ng78, 2017
Publikacje	
Mayer-Hamblett 2018	Mayer-Hamblett N., Retsch-Bogart G., Kloster M., Accurso F., Rosenfeld M., Albers G., Black P., Brown P., Cairns A., Davis S.D., Graff G.R., Kerby G.S., Orenstein D., Buckingham R., Ramsey B.W., Azithromycin for early pseudomonas infection in cystic fibrosis the OPTIMIZE randomized trial, <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 198 (9) (pp 1177-1187), 2018. Date of Publication: 01 Nov 2018.
Mayer-Hamblett 2018 - errata	Anonymous, Erratum: Azithromycin for early Pseudomonas infection in cystic fibrosis. The OPTIMIZE randomized trial (<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> (2018) 198 (1177-1187) DOI: 10.1164/rccm.201802-0215OC), <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 199 (6) (pp 809), 2019. Date of Publication: 15 Mar 2019.
Montuschi 2018	Montuschi P., Lucidi V., Paris D., Montemitro E., Shohreh R., Mores N., Melck D., Santini G., Majo F., Motta A., Metabolomic analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy as a new approach to understanding inflammation and monitoring of pharmacological therapy in children and young adults with cystic fibrosis, <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 9 (JUN) (no pagination), 2018. Article Number: 595. Date of Publication: 18 Jun 2018.
Nichols 2016	Nichols D.P., Happoldt C.L., Bratcher P.E., Caceres S.M., Chmiel J.F., Malcolm K.C., Saavedra M.T., Saiman L., Taylor-Cousar J.L., Nick J.A., Impact of azithromycin on the clinical and antimicrobial effectiveness of tobramycin in the treatment of cystic fibrosis, <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> . 16 (3) (pp 358-366), 2017. Date of Publication: May 2017.
Nichols 2019	Nichols D.P., Odem-Davis K., Cogen J.D., Goss C.H., Ren C.L., Skalland M., Somayaji R., Heltshe S.L., Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis, <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . (no pagination), 2019. Date of Publication: 29 Oct 2019.
Ramsey 2017	Ramsey B.W., Retsch-Bogart G.Z., Kloster M., Buckingham R., Hamblett N.M., Efficacy and safety of azithromycin for treatment of early pseudomonas in cystic fibrosis: The optimize trial., <i>Pediatric Pulmonology</i> . Conference: 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference. United States. 52 (Supplement 47) (pp 380-381), 2017. Date of Publication: September 2017.
Shmarina 2017	Shmarina G., Pukhalsky A., Avakian L., Semykin S., Pukhalskaya D., Alioshkin V., Steady-State Therapy with Azithromycin or Low-Dose Prednisolone in Paediatric Cystic Fibrosis Patients: Inflammatory Markers and Disease Progression, <i>International Archives of Allergy and Immunology</i> . 172 (1) (pp 45-54), 2017. Date of Publication: 01 Mar 2017.
Pozostałe	
ChPL AzitroLek	Charakterystyka Produktu Leczniczego AzitroLek: http://leki.urpl.gov.pl/files/AzitroLek_200mg_5ml.pdf
ChPL Sumamed	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sumamed: http://leki.urpl.gov.pl/files/Sumamed_125_tabletki_powlekane.pdf
Raport OT.434.65.2016	Azithromycinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: mukowiscydoza. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.434.65.2016. Warszawa, styczeń 2017 r.

5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr AOTMIT OT.434.65.2016 „Azithromycinum we wskazaniu: mukowiscydoza”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warszawa, 2017 r.
- Zal 2.** Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- Zal 3.** Raport nr AOTMIT AOTM-OT-434-32/2014 „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. Warszawa, 2015 r.

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Finansowanie produktów leczniczych zawierających azytromycynę w mukowiscydozie, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2019 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	WLF	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne								
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml (1500 mg)	05907626702682	31,32	38,84	27,51	mukowiscydoza	50%	25,09
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (400 mg)	05909990635320	14,04	17,08	7,34	mukowiscydoza	50%	13,41
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (800 mg)	05909990635337	21,38	26,40	14,67	mukowiscydoza	50%	19,07
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	05909990635344	24,84	31,25	22,01	mukowiscydoza	50%	20,25
Azycyna, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	05909990073566	16,68	21,46	14,67	mukowiscydoza	50%	14,13
Azycyna, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	30 ml	05909990073573	19,76	25,92	22,01	mukowiscydoza	50%	14,92
Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	05909990742110	14,04	17,08	7,34	mukowiscydoza	50%	13,41
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	05909990742219	25,92	31,17	14,67	mukowiscydoza	50%	23,84
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	05909990742226	34,56	41,46	22,01	mukowiscydoza	50%	30,46
101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne								
Azibiot, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909991054816	15,12	18,51	9,06	mukowiscydoza	50%	13,98
Azimycin, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909991034412	18,36	21,91	9,06	mukowiscydoza	50%	17,38
Azimycin, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909991035518	10,25	13,39	9,06	mukowiscydoza	50%	8,86
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	05909990573738	18,36	21,91	9,06	mukowiscydoza	50%	17,38
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909997214023	10,79	13,96	9,06	mukowiscydoza	50%	9,43
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909997223537	11,34	14,54	9,06	mukowiscydoza	50%	10,01
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	05909990573752	15,12	18,51	9,06	mukowiscydoza	50%	13,98
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909997214030	10,79	13,96	9,06	mukowiscydoza	50%	9,43
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909997223551	11,34	14,54	9,06	mukowiscydoza	50%	10,01
Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	05909991087319	13,96	17,29	9,06	mukowiscydoza	50%	12,76
Azycyna, tabl. powl., 250 mg	6 szt. (2 blist.po 3 szt.)	05909991098421	18,89	22,46	9,06	mukowiscydoza	50%	17,93
Azycyna, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	05909991098520	10,25	13,39	9,06	mukowiscydoza	50%	8,86
Macromax, tabletki powlekane, 500	3 tabl.	05909990713608	7,01	9,98	9,06	mukowiscydoza	50%	5,45
Nobaxin, tabl. powl., 500 mg	2 szt. (1 blist.po 2 szt.)	05909991108830	12,30	14,82	6,04	mukowiscydoza	50%	11,80
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	05909990742318	20,41	24,06	9,06	mukowiscydoza	50%	19,53
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909990742417	20,41	24,06	9,06	mukowiscydoza	50%	19,53
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	2 szt.	05909990742424	16,09	18,79	6,04	mukowiscydoza	50%	15,77
Sumamed, tabl. powl., 125 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	05909990846214	20,41	22,58	4,53	mukowiscydoza	50%	20,59

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.;

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

MEDLINE via PubMed

Tabela 3. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania wtórne, MEDLINE (data wyszukiwania: 2019.11.25)

Search	Query	Items found
#1	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]))) Filters: Publication date from 2017/01/03 to 2019/11/25	1

Tabela 4. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania pierwotne, MEDLINE (data wyszukiwania: 2019.11.25)

Search	Query	Items found
#1	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 Fibrosis"[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 (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 2017/01/03 to 2019/11/25	1

EMBASE via OVID

Tabela 5. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania wtórne, EMBASE (data wyszukiwania: 2019.11.25)

#	Searches	Results
1	exp azithromycin/	33919
2	exp cystic f brosis/	63163
3	(Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933).ti,ab,kw.	12600
4	1 or 3	34821
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*").ti,ab,kw.	60855
6	2 or 5	74369
7	4 and 6	1620
8	exp "systematic review"/	225887
9	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	254710
10	8 or 9	331439
11	exp meta analysis/	176465
12	(metaanalysis or meta-analysis or "meta analysis").ti,ab,kw.	186998
13	11 or 12	237356
14	10 or 13	442679
15	7 and 14	74
16	#15 (2017-2019)	12

Tabela 6. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania pierwotne, EMBASE (data wyszukiwania: 2019.11.25)

#	Searches	Results
1	exp azithromycin/	33919

2	exp cystic f brosis/	63163
3	(Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933).ti,ab,kw.	12600
4	1 or 3	34821
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*").ti,ab,kw.	60855
6	2 or 5	74369
7	4 and 6	1620
8	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	751596
9	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5372028
10	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	9682773
11	9 and 10	3010779
12	8 or 11	3266172
13	7 and 12	274
14	#13 (2017-2019)	51

THE COCHRANE LIBRARY

Tabela 7. Azytromycyna w mukowiscydozie, THE COCHRANE LIBRARY – (data wyszukiwania: 2019.11.25)

#	Searches	Results
#1	Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933:ti,ab,kw Online Publication Date from Jan 2017 to Nov 2019 (Word variations have been searched)	59
#2	"Cystic F brosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*":ti,ab,kw Online Publication Date from Jan 2017 to Nov 2019 (Word variations have been searched)	134
#3	#1 and #2	17 (przeglądy) 28 (badania pierwotne)