



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azytromycyna
we wskazaniu:
mukowiscydoza

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

Opracowanie nr: OT.4221.42.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.45.2019)

Data ukończenia: 9.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZLI	aztreonam
AZM	azytromycyna
CD	Cena detaliczna
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CZN	Cena zbytu netto
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FEV1	nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu
FVC	natężona pojemność życiowa
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IL-8	interleukiny-8
IS	Istotność statystyczna
IV	Podanie dożylnie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (and. Overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PEx	zaostrzenia płucne
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PO	Poziom odpłatności
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
RBS	Royal Brompton and Harefield
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOB	tobramycyna
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu	9
3.3. Podsumowanie	14
4. Źródła	15
5. Załączniki	16
5.1. Wykaz leków zawierających azytromycyny finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	18

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.45.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 416/2019 z dnia 16.12.2019 roku (nr w BIP 416/2019) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej azytromycyna we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: mukowiscydoza.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.10.2022 r przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, <https://pcfs.pl/>
- Royal Brompton and Harefield hospitals, <https://www.rbht.nhs.uk/childrenf>
- European Cystic Fibrosis Society (ECFS), <https://www.ecfs.eu/>
- Cystic Fibrosis Foundation (CFF), <https://www.cff.org/>
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz>
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>
- Alberta Health Services (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>
- Guidelines International Network (GIN); <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium <https://cpicpgx.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: cystic fibrosis, mukowiscydoza.

Opis schematu leczenia mukowiscydozy został szczegółowo przedstawiony w raporcie OT.4321.45.2019. Poniżej przedstawiono schemat stosowania antybiotyków w profilaktyce w przebiegu mukowiscydozy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>RBH NHS 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą schematu działania klinicznego u pacjentów pediatrycznych z mukowiscydozą. Poniżej opisano zalecenia stosowania antybiotyków (z wyszczególnieniem azytromycyny) w przebiegu mukowiscydozy.</p> <p>W przypadku pogorszenia stanu związanego z kłatką piersiową u pediatrycznego pacjenta chorego na mukowiscydozę powinno się przepisać pacjentowi antybiotyki w postaci doustnej. Jeżeli pacjent nie odpowiada prawidłowo na antybiotyki podawane doustnie, należy zacząć podawać antybiotyki dożylnie.</p> <p>Przed zastosowaniem antybiotyków dożylnych należy podać co najwyżej jeden kurs ogólny (np. ko-amoksyklaw) i jeden kurs przeciwpseudomonalny (cyprofloksacyna lub chloramfenikol). Niektóre dzieci od początku wymagają stosowania dożylnych antybiotyków.</p> <p>Jeżeli w 6-9. dniu nie stwierdzi się poprawy w wyniku spirometrii należy rozważyć:</p> <ol style="list-style-type: none"> indukcję płwociny lub bronchoskopię w celu ustalenia, czy istnieje nieleczone infekcja; włączenie dodatkowych mukolityków; zmianę dożylnych antybiotyków; alternatywną diagnozę, np. alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną, chorobę refluksową; błędną diagnozę, zbieżną objawowo z mukowiscydozą; prawidłowe nawodnienie organizmu pacjenta. <p>Terapie antybiotyków dożylnych można przedłużyć do trzech tygodni z powodu utrzymania się objawów lub w celu wydłużenia czasu do następnego nawrotu zaostrzenia. Przedłużenie terapii wiąże się z niskim prawdopodobieństwem poprawy wyniku badania spirometrycznego. Do oceny zaostrzenia należy rozważyć kontrolę przestrzegania zaleceń (pobranie na receptę i pobranie danych z nebulizatora).</p> <p>Nie powinno się wprowadzać więcej niż dwóch antybiotykoterapii w pojedynczym zaostrzeniu płucnym bez konsultacji z ekspertem-klinicystą.</p> <p>Stosowane są wysokie dawki antybiotyków ze względu na wysoki klirens nerkowy oraz w celu zapewnienia wysokiego stopnia penetracji płwociny i zainfekowanej tkanki. Przy dostępności do badań oceniających skład kultur bakterii w płwocinie należy zapewnić pacjentowi antybiotyki obejmujące każdy ze szczepów bakterii obecny u pacjenta.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Przeziębienia (przebyte w domu lub klinice, bez lub z niewielkimi zaostrzeniami płucnymi)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rozpocząć leczenie ko-amoksyklawem, trwające co najmniej 2 tygodnie. 2. nie jest zalecane stosowanie profilaktyki za pomocą flukloksacyliny 3. należy przepisać antybiotyk, który obejmie leczenie infekcji związanych z bakteriami <i>S. aureus</i> i <i>H. influenzae</i>. Terapię pierwszego wyboru stanowi ko-amoksyklaw, alternatywę stanowią makrolidy (klarytromycyna lub azytromycyna). W przypadku stosowania makrolidów należy uwzględnić oporność bakterii na owe antybiotyki. Nie jest zalecane stosowanie cefalosporyn oraz cefiksymu. 4. powyższe wymienione antybiotyki należy stosować przez co najmniej 2 tygodnie, uwzględniając 1 tydzień gdy pacjent jest już bezobjawowy. 5. można stosować cyprofloksacynę przez 2-3 tygodnie jeżeli nie była stosowana w niedawno i nie stwierdzono obecności <i>P. aeruginosa</i>. 6. powyższe dotyczy również chloramfenikolu. Ko-trimoksazol jest również stosowany, ale nadal istnieją obawy dotyczące rzadkiego powikłania związane z supresją szpiku kostnego. <p>Zaleca się stosowanie azytromycyny (doustnie przez 10 dni) w przypadku, gdy nie jest znany szczep bakterii.</p> <p>Azytromycyna zalecana jest w wytycznych w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłej infekcji <i>Staphylococcus aureus</i> (z upewnieniem się o braku oporności na azytromycynę); • leczeniu pierwszego rzutu w infekcji <i>Haemophilus influenzae</i>, w skojarzeniu z ko-amoksyklawem. • przewlekłej infekcji <i>Haemophilus influenzae</i> w celu zapobiegania zapaleniom/ zapewnienia działania immunomodulującego, ale wyłącznie gdy nie jest możliwa do zastosowania inna opcja terapeutyczna; • intensywnym leczeniu pierwszej linii w infekcji <i>Mycobacterium abscessus</i> w skojarzeniu z dożylnie stosowaną trygocykliną (u pacjentów powyżej 12 roku życia) i kontynuacji leczenia w skojarzeniu z ko-trimoksazolem; • intensywnym leczeniu drugiej linii w infekcji <i>Mycobacterium abscessus</i>, w skojarzeniu z dożylnie stosowaną amikacyną, meropenemem, tigecykliną (powyżej 12 roku życia), ceftazydym/awibaktamem. • leczenie infekcji <i>Mycobacterium avium</i> complex w skojarzeniu z ryfampycyną i etambutolem <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
PTM 2019 (Polska)	<p>Dokument jest raportem przedstawiającym obecny (na rok 2019) stan opieki nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce i rekomendacje poprawy.</p> <p>W Polsce, wg danych z Rejestru Mukowiscydozy w ramach leczenia farmakologicznego chorych na mukowiscydozę stosuje się przede wszystkim terapię inhalacyjną układu oddechowego (obejmującą leki mukolityczne i rozrzedzające wydzielinę oraz antybiotyki), suplementację enzymów trzustkowych, doraźne leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne, suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, probiotyki i dietę hiperkaloryczną. Stwierdzono, że azytromycynę stosowało się u 28,5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce chorych na mukowiscydozę.</p> <p>W pierwotnym zakażeniu bakteryjnym <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zaleca się 28-dniową terapię tobramycyną w roztworze do inhalacji lub 3-miesięczne leczenie skojarzone kolistyną w formie nebulizacji z ciprofloksacyną podawaną doustnie. Alternatywę stanowią antybiotykoterapie dożylnie. W przypadku nie wyleczenia całkowitego z infekcji, chorzy z zakażeniem przewlekłym powinni stosować antybiotyk w postaci wziewnej (kolistyna, tobramycyna).</p> <p>W wytycznych podkreśla się, że kluczem terapii objawowej jest działanie mukolityczne oraz antybiotykoterapia, skutecznie zwalczająca zakażenia. Europejskie rekomendacje zalecają stosowanie modulatorów CFTR u chorych posiadających określone mutacje CFTR.</p> <p>W wytycznych klinicznych zwraca się uwagę na potrzebę rozszerzenia dostępności do większej liczby antybiotyków stosowanych w leczeniu infekcji w mukowiscydozie, a także rozwinięcia usług zapewniających optymalną opiekę nad pacjentem w miejscu zamieszkania.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
Up To Date 2022	<p>Dokument dotyczy omówienia schematów leczenia w mukowiscydozie</p> <p>Antybiotyki są niezbędnymi narzędziami w leczeniu zarówno przewlekłych infekcji, jak i ostrych zaostrzeń choroby płuc mukowiscydozy. Na podstawie kilku badań z randomizacją wydaje się, że nie ma korzyści z planowania okresowej hospitalizacji związanej z podawaniem dożylnych antybiotyków w celu oczyszczenia płuc, więc praktyka ta jest obecnie rzadko stosowana w Stanach Zjednoczonych, ale jest spotykana w Europie. Nie zachęca się do przewlekłego leczenia antybiotykami doustnymi w celu zwalczania infekcji, ponieważ korzyści nie przewyższają problemów związanych z opornością na antybiotyki, z dwoma wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azytromycyna jest zalecana wielu pacjentom z mukowiscydozą; korzyści z jej stosowania mogą wynikać z właściwości przeciwzapalnych i/lub przeciwbakteryjnych. • Przewlekłe leczenie antybiotykami w nebulizacji skierowanymi przeciwko <i>P. aeruginosa</i> (np. tobramycyna i aztreonam) wydaje się poprawiać czynność płuc i jest zalecane u wielu pacjentów. Podejścia te omówiono szczegółowo osobno. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>

RBH - Royal Brompton and Harefield, NHS - National Health Service, PTM – Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy

Odnaleziono 3 nowe dokumenty opisujące praktykę kliniczną związaną ze stosowaniem azytromycyny w mukowiscydozie. Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi RBH NHS 2020, azytromycynę należy podawać w przeziębieniu o podłożu bakteryjnym, nawet gdy typ szczepu nie jest jeszcze znany. Pozwala to na ograniczenie ryzyka rozwinięcia się choroby i związanego z postępowaniem mukowiscydozy pogorszenia stanu pacjenta. W polskich wytycznych PTM 2019 podkreśla się potrzebę stosowania antybiotykoterapii w zakażeniach bakteryjnych, w szczególności przy zakażeniu *Pseudomonas aeruginosa* oraz potrzebę poszerzenia w Polsce dostępności do antybiotyków w omawianym wskazaniu. Up To Date 2022 zaleca stosowanie azytromycyny w mukowiscydozie, ze względu na jej właściwości przeciwzapalne oraz przeciwbakteryjne. Zalecenia te są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych opisanych w raporcie z 2019 roku.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających azytromycynę w leczeniu mukowiscydozy. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.10.2022 r, w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.11.2019 r. tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.45.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: chorzy ze stwierdzoną mukowiscydozą

Interwencja: azytromycyna (doustna lub wziewna)

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny oraz 8 pierwotnych badań, wszystkie badania porównujące azytromycynę z kontrolą (w tym placebo lub placebo stosowane z tobramycyną).

3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Herwatii 2022

Metodyka

Przegląd systematyczny, w ramach którego wyszukiwano badań randomizowanych AZM vs. PLC w mukowiscydozie, publikowanych w bazach PubMed oraz Cochrane Library do 9 marca 2021 r.

Wyniki

Odnaleziono 7 badań RCT (ocenione w skali Jadad: trzy badania ocenione na 5, trzy badania ocenione na 4, jedno badanie ocenione na 2), w ramach których oceniano skuteczność stosowania azytromycyny w mukowiscydozie u 616 pacjentów między rokiem 1998 a 2018. Do odnalezionych badań należały: Jaffe 1998 (7 chorych), A Equi 2002 (41 chorych), Wolter 2002 (60 chorych), Saiman 2003 (184 chorych), Clement 2006 (72 chorych), Steinkamp 2008 (31 chorych) oraz Mayer-Hamblett 2018 (221 chorych).

W 5 badaniach stwierdzono wzrost średniej nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) po podaniu azytromycyny (Jaffe 1998, A Equi 2002, Wolter 2002, Saiman 2003 oraz Clement 2006), w trzech badaniach stwierdzono podwyższenie natężonej pojemności życiowej (FVC) (Jaffe 1998, A Equi 2002, Wolter 2002). W pozostałych badaniach nie stwierdzono zmiany w FVC, lub ten punkt końcowy nie podlegał analizie. W czterech badaniach stwierdzono obniżenie stężeń wskaźników świadczących o zapaleniach (CRP, IL-8, całkowita liczba neutrofilii) związanym ze stosowaniem azytromycyny (A Equi 2002, Wolter 2002, Clement 2006, Steinkamp 2008). W dwóch badaniach (Saiman 2003, Mayer-Hamblett 2018) stwierdzono istotny statystycznie wzrost masy ciała pacjentów, w dwóch innych badaniach (Wolter 2002, Steinkamp 2008) stwierdzono polepszenie jakości życia pacjentów stosujących azytromycynę.

Dyskusja i wnioski

Autorzy badania przywołują przegląd wykonany przez Cochrane (Samson 2016), w którym wykazano, że stosowanie azytromycyny w niskich dawkach przez 6 do 12 miesięcy może poprawić funkcjonowanie płuc

u chorych na mukowiscydozę. Stwierdzono również rzadsze i o mniejszym nasileniu zaostrzenia płucne, niższe zapotrzebowanie na antybiotyki oraz wzrost masy ciała. Brak wykazanej skuteczności w FEV1 w dwóch opisanych badaniach autorzy tłumaczą niską liczebnością populacji w tych badaniach. Autorzy badania wnioskują o względnym bezpieczeństwie oraz dobrej tolerancji u pacjentów w stosowaniu azytromycyny w mukowiscydozie.

Pittman 2022

Metodyka

W ramach badania Pittman 2022 analizowano stężenia ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego z populacji zakwalifikowanej do badania OPTIMIZE, oceniającego stosowanie azytromycyny u chorych na mukowiscydozę z nową infekcją *Pseudomonas aeruginosa* w wieku od 6 miesięcy do 18 lat, względem placebo. Do omawianych markerów należały: mieloperoksydaza (MPO), białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP), kalprotektyna, bezwzględna liczba neutrofilii i liczba białych krwinek. Do analizy zaciągnięto wyniki z kohorty 129 (z 221 randomizowanych) pacjentów – 68 przyjmujących azytromycynę w skojarzeniu z tobramycyną wziewną oraz 61 przyjmujących placebo z tobramycyną wziewną. Wyniki przedstawiono po 39 oraz po 78 tygodniach od randomizacji.

Wyniki

Średnia wieku pacjentów włączonych do analizowanej kohorty wyniosła 7,3 roku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między randomizowanymi grupami AZM vs. PLC. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy obiema grupami zauważono w 39. tygodniu dla stężenia białka C-reaktywnego o wysokiej czułości. Różnica ta straciła istotność w 78. tygodniu. Dla pozostałych ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego nie stwierdzono istotnej różnicy dla 39 i 78 tygodnia.

Dyskusja i wnioski

Badanie Pittman 2022 nie obejmowało próbek płynu oskrzelowo-pęcherzykowych. Autorzy badania nie byli w stanie ocenić, czy w tym okresie wystąpiły jakiegokolwiek zmiany w markerach zapalenia dolnych dróg oddechowych. W przeciwieństwie do innych badań, w których oceniano zdolność biomarkerów stanu zapalnego do przewidywania ryzyka zaostrzeń płucnych (PEX), wczesne zakończenie badania ograniczyło zdolność autorów do przeanalizowania powiązań między markerów stanu zapalnego a zmianami w parametrach klinicznych, takimi jak PEX i przyrostem masy ciała. Zdaniem autorów badania przejściowy efekt immunomodulujący może wyjaśniać zarówno opóźnienie pierwszego PEX, jak i brak różnicy w ogólnym ryzyku PEX między grupami azytromycyny i placebo. Autorzy podkreślają potrzebę prowadzenia dalszych badań nad immunomodulującym działaniem azytromycyny, w celu lepszego zrozumienia jej krótko- i długoterminowych działań w mukowiscydozie oraz mechanizmy, dzięki którym lek przyczynia się do poprawy zdrowia u dzieci z mukowiscydozą.

Nichols 2022

Metodyka

Badanie Nichols 2022 było prospektywnym badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i polegało na oszacowaniu skuteczności leczenia azytromycyną w skojarzeniu z wziewnym antybiotykiem tobramycyną w obecności *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów chorych na mukowiscydozę. Czas obserwacji trwał 6 tygodni. W grupie placebo również przyjmowano wziewną tobramycynę. W sumie zrandomizowano 108 pacjentów, 56 do grupy AZM, 52 do grupy PLC.

Wyniki

Po 6-ściu tygodniach badania (włączając 4 tygodnie inhalacji tobramycyną) stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w FEV1 między grupami [MD=3,44% (95%CI=-0,48; 7,35), p=0,085]. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w drugorzędowych punktach końcowych – ocena natężenia symptomów choroby w mukowiscydozie, masa pacjenta oraz potrzeba stosowania dodatkowych antybiotyków. Dla 29 pacjentów z grupy AZM oraz dla 35 pacjentów z grupy PLC dostępne były wyniki dla próbek płwociny. W 6tym tygodniu badania wykazano istotną statystycznie różnicę w zagęszczeniu *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie na korzyść placebo [MD= 0,75 log₁₀ CFU/ml (95%CI=0,03; 1,47) p=0,043].

Dyskusja i wyniki

Autorzy badania wskazują, iż pomimo większego spadku gęstości *Pseudomonas aeruginosa* u uczestników, którzy byli w stanie dostarczyć próbki płwociny, uczestnicy randomizowani do grupy otrzymującej placebo z wziewną tobramycyną nie doświadczyli istotnie większej poprawy czynności płuc lub w innych punktach końcowych w porównaniu z pacjentami przydzielonymi do grupy stosującej azytromycynę z tobramycyną.

Foti 2021

Metodyka

Autorzy badania Foti 2021 analizowali skuteczność kliniczną azytromycyny u niemowląt ze stwierdzoną mukowiscydozą w ramach wielośrodkowego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, trzeciej fazy. Do randomizacji włączano niemowlaków ze zdiagnozowaną mukowiscydozą. Z badania wyłączano pacjentów u których: przez pierwsze trzy miesiące życia stosowano mechaniczną wentylację płuc, posiadali inną klinicznie istotną przypadłość niebędącą mukowiscydozą lub wykazywali nadwrażliwość na makrolidy (grupa antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym). Pacjenci byli randomizowani 1:1 do grupy azytromycyny (dawka 10 mg/kg masy ciała doustnie, 3 razy tygodniowo do ukończenia przez pacjenta 3. roku życia) lub do grupy placebo. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była proporcja pacjentów z potwierdzonym radiologicznie rozstrzeniem oskrzeli oraz procentowym zajęciem objętości płuc chorobą.

Wyniki

Screening trwał od czerwca 2012 do lipca 2017 roku, w ramach którego włączono i zrandomizowano do badania 130 pacjentów (AZM, n=68; PLC, n=62). Wyniki przedstawiano dla każdego pacjenta w momencie ukończenia 3. roku życia. Stosowanie AZM nie wykazało istotnej statystycznie przewagi na placebo w częstości występowania rozstrzenia oskrzeli [88% vs. 94%, OR=0,49 (95%CI=0,12; 2,00) p=0,32] oraz obszaru zajęcia nią płuc [różnica median= -0,02% (95%CI= -0,59; 0,56) p=0,96]. Nie wykazano również przewagi w całkowitym zajęciu dróg oddechowych przez choroby [różnica median= -0,18% (95%CI= -0,30; 0,66) p=0,46].

Istotnie statystycznie różnice na korzyść AZM wykazano w liczbie dni hospitalizacji związanych z zaostrzeniem objawów płucnych [MD= -6,3 (95%CI= -10,5; -3,1) p=0,004], liczbie dni stosowania dożylnych antybiotyków [MD= -6,7 (95%CI= -12,2; -1,2) p=0,02], częstości stosowania schematów leczenia polegających na przyjmowaniu doustnych lub wziewnych antybiotyków [RR=0,88 (95%CI= 0,81; 0,97) p=0,01], niższym stężeniem interleukin-8 [MD= -1,2 (95%CI= -1,2; -0,2) p=0,007]. Nie stwierdzono żadnych istotnych pogorszeń stanów zdrowotnych związanych ze stosowaniem azytromycyny.

Dyskusja i wnioski

Autorzy badania wskazują, iż stosowanie AZM w mukowiscydozie nie zmniejsza stopnia zaawansowania chorób płucnych związanych z mukowiscydozą do 3. roku życia, co jednak można tłumaczyć niską wrażliwością badania tomograficznego klatki piersiowej u młodych pacjentów. Stosowanie azytromycyny zmniejszyło częstość zapaleń związanych z drogami oddechowymi oraz podwyższyło jakość życia pacjentów.

Caparros-Martin 2021

Metodyka

Badanie polegało na analizie składu bakteryjnego oraz grzybiczego w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym 121 jednorocznych niemowląt z mukowiscydozą, włączonych do badania COMBAT-CF. Płyn zbierany był w okresach bezobjawowych choroby i był badane genetycznie.

Wyniki

Płyn oskrzelowo-pęcherzykowo uzyskano od 113 pacjentów. Różnorodność wg wskaźnika Shannona¹ była liniowo skorelowana z masą bakteryjną, ale nie z liczebnością patogenu wpływająca na rozwój infekcji (ang. *pathogen load*)². Sprawdzono również wpływ stosowania terapii na skład gatunkowy mikrobioty. Profilaktyka przeciw szczepom *Staphylococcus* za pomocą amoksyliny+kwasu lawulanowego lub flukloksacyliny wykazała obniżenie biomasy bakteryjnej [MD= -0,58 log₁₀(kopii DNA 16S) (95%CI= -0,31; -0,85) p<0,001] oraz różnicę różnorodności wg wskaźnika Shannona (-0,91, 95%CI = -0,69; -1,13, p<0,001) w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym. Wykazano iż profilaktyka związana była z redukcją liczebności szczepów patogennych ustnych, takich jak *Streptococcus*. W przeciwieństwie do schematu leczenia profilaktycznego – przeciw szczepom *Staphylococcus* – azytromycyna nie wpłynęła na liczebność bakterii [MD=0,18 log₁₀(kopii DNA 16S) (95%CI= -0,08; 0,44) p=0,17] oraz nie wpłynęła na różnicę różnorodności wg wskaźnika Shannona [0,01 (95%CI= -0,28; 0,30) p=0,95] w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym.

Dyskusja i wnioski

Profilaktyka antybiotykowa przeciw szczepom *Streptococcus*, zmniejszyła liczebność i różnorodność bakterii oraz zmieniła skład gatunkowy drobnoustrojów. Żaden z opisanych parametrów nie zmienił się pod wpływem

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096690/>

Wskaźnik osiąga największe wartości gdy udział gatunków jest równomierny

² <https://www.igi-global.com/dictionary/metagenomics-guided-assessment-of-water-quality-and-predicting-pathogenic-load/105308>

stosowania azytromycyny, przez co autorzy wnioskują, że jakiegokolwiek korzyści związane z tą terapią we wczesnym okresie życia nie są związane z przebudową mikroflory płucnej.

Nichols 2020

Metodyka

Retrospektywne badanie kohortowe analizujące dane z amerykańskiego rejestru pacjentów chorych na mukowiscydozę. Zebrano dostępne wyniki pacjentów stosujących azytromycynę oraz odpowiadających im charakterystyką (przewidywany spadek FEV1%, stosowania dożylnych antybiotyków) wyniki grupy kontrolnej (PLC). Pacjentów dzielono na 4 kohorty – pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* (PA), pacjentów bez potwierzonego zakażenia, pacjentów, którzy stosowali AZM w skojarzeniu z wziewną tobramycyną (TOB) i ostatnia kohorta – pacjenci, którzy stosowali AZM w skojarzeniu z aztreonamem (AZLI). Wykluczano pacjentów: młodszych niż 6 lat lub którzy rozpoczęli leczenie AZM po 40 roku życia, lub z pozytywną obecnością prątków innych niż gruźlicze, lub po przeszczepie organu(ów) i/lub stosujących iwakator w monoterapii.

Wyniki

Przeanalizowano wyniki dla 752 pacjentów PA pozytywnych oraz 814 PA negatywnych i podzielono ich po równo do grupy badawczej i kontrolnej. Po 3 latach leczenia azytromycyną, przewidywany roczny spadek FEV1% w grupie PA pozytywnej był o 37% mniejszy niż w grupie PLC [-1,53% vs. -2,41%, różnica=0,88 (95%CI=0,30; 1,47) p=0,003]. W grupie PA negatywnej przewidywany roczny spadek FEV1% był zbliżony w grupie AZM do grupy PLC [-1,46 vs. -1,70, różnica=0,24 (95%CI= -0,32; 0,70) p=0,40]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości stosowania antybiotyków dożylnych z powodu nastąpienia zaostrzeń płucnych. Nie stwierdzono również różnicy pomiędzy grupami w czasie do pierwszego zaostrzenia płucnego.

Do analizy kohorty stosującej TOB włączono 3 902 pacjentów, do kohorty AZLI – 872 pacjentów. W kohorcie stosującej TOB z AZM stwierdzono brak związku stosowania AZM ze zwolnionym przewidywanym rocznym spadkiem FEV1 [różnica= -0,16 (95%CI= -0,44; 0,13)]. W kohorcie AZLI stosowanie AZM wiązało się z spowolnionym rocznym spadkiem FEV1 [maksymalna różnica=0,70 (95%CI=0,01; 1,39)]. W obu tych kohortach również nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości stosowania antybiotyków dożylnych.

Dyskusja i wnioski

Autorzy badania zauważają, że u chorych na mukowiscydozę z infekcją PA stosujący AZM stwierdza się wolniejszy przewidywany roczny spadek FEV1 niż w grupie nie stosującej AZM, co potwierdzają również wskazane przez autorów inne badania kliniczne. Redukcję rocznego spadku FEV1 wskazuje się jako istotny punkt końcowy w postępowaniu w mukowiscydozie. W badaniu stwierdzono, że grupa stosująca AZM przed rozpoczęciem terapii charakteryzowała się szybszym rocznym spadkiem FEV niż grupa PLC, co autorzy wskazują jako argument za pozytywnym efektem przewlekłego (≥ 3 lata) stosowania azytromycyny. Stwierdza się również, że zgodnie z niniejszą analizą przewlekłe stosowanie AZM nie wpływa na ryzyko wystąpienia zaostrzeń płucnych w mukowiscydozie. Autorzy nie odpowiadają na pytanie w jaki sposób długotrwałe stosowanie AZM może wpływać na potrzebę stosowania intensywnej antybiotykoterapii doustnej lub wziewnej i nie stwierdzają znaczącego wpływu na spowolnienie pogorszenia funkcji płuc u osób niezakażonych PA.

Maneshi 2019

Metodyka

Randomizowane, otwarte badanie porównujące skuteczność azytromycyny podawanej doustnie z azytromycyną wziewną u dzieci z potwierdzoną mukowiscydozą. Badanie przebiegało na terenie Iranu, włączano chorych w wieku od 8 do 18 lat, z przewidywanym FEV1 wynoszącym 25%-75%. Wykluczano pacjentów, którzy: stosowali kortykosteroidy, lub byli po przeszczepie płuc, lub niedawno stosowali antybiotykoterapię, lub leki rozszerzające oskrzela lub leki przeciwwzapalne, lub u których stwierdzono obecność prątków nie gruźliczych w płwocinie. *Washout* trwał 2 miesiące.

Wyniki

Badanie ukończyło 45 pacjentów, 25 stosujących wziewną AZM, 20 AZM doustną. Po 28 dniach leczenia stwierdzono procentowy wzrost FEV1 w obydwu grupach pacjentów. W grupie stosującej wziewny antybiotyk zaraportowano istotnie statystycznie większą poprawę niż w grupie doustnej [MD=8,78 (95%CI=13,13;4,43) vs. MD=2,89 (95%CI=3,34; 2,44)]. Nie stwierdzono zmian w fenotypie PA w obydwu grupach, zauważono zmniejszenie liczebności PA w płwocinie – w grupie stosującej wziewną AZM spadek był zauważalnie większy niż w grupie doustnej. Stwierdzono również istotną statystycznie poprawę jakości życia, wzrost masy ciała pacjenta oraz wskaźnika BMI w grupie stosującej wziewną AZM.

Dyskusja i wnioski

Autorzy badania wskazują, iż stosowanie wziewnej AZM wiąże się z poprawą stanu klinicznego oraz jakości życia pacjentów z mukowiscydozą. Wspominają jednocześnie o potrzebie przeprowadzania kolejnych badań w celu stwierdzenia, czy AZM wziewna może całkowicie zastąpić AZM podawaną doustnie, czy też może być stosowana w skojarzeniu.

Akkerman-Nijland 2021

Metodyka

Badanie kohortowe, retrospektywne porównujące dorosłych pacjentów z mukowiscydozą którzy stosowali azytromycynę nieprzerwanie przez co najmniej 3 lata i dorosłych pacjentów z mukowiscydozą nie stosujących azytromycyny przez co najmniej 3 lata (grupa kontrolna). Badanie miało na celu zbadać czy przewlekłe stosowanie azytromycyny jest bezpieczne w odniesieniu do funkcjonowania nerek, toksyczności dla komórek wątrobowych i wydłużenia odstępu QTc. Badanie przebiegało na terenie dwóch ośrodków w Holandii, włączano dorosłych w wieku 17 lat lub starszych, u których zdiagnozowano mukowiscydozę objawiającą się zgodnie z charakterystyką mukowiscydozy i poziomem chlorków pocie >60 mEq/L i/lub mających dwie mutacje powodujące mukowiscydozę. Wykluczano pacjentów którzy stosowali azytromycynę w celu leczenia zakażeń wywołanych przez prątki nie gruźlicze *Mycobacterium*, a także tych którzy są po przeszczepie płuc lub wątroby, a także dla których nie były dostępne pełne dane dt. narażenia.

Wyniki

Dla 39 pacjentów dostępne są wyniki badania EKG, 4/39 (10,3%) miało wynik na granicy i 4/39 (10,3%) miało wydłużony odstęp QTc, przy czym 7/8 pacjentów stosowało inne leki wydłużające odstęp QTc. W grupie kontrolnej 1/6 (16,7%) pacjentów miało graniczny odstęp QTc, bez stosowania innych leków wydłużających QTc. Nie zaobserwowano zaburzeń rytmu serca. Spośród dwóch ośrodków w jednym (UMCG) było 85 dorosłych z mukowiscydozą a w drugim (AMC) było 97 dorosłych z mukowiscydozą. Z tych pacjentów zostało włączonych odpowiednio 44 i 47.

Przebadanych zostało 91 pacjentów: 72 pacjentów eksponowanych na azytromycynę (37-UMCG, 12-AMC) i 19 w grupie kontrolnej (7 UMCG,12 AMC) przez łącznie 473,6 lat obserwacji (gr. azytromycyny 364,8 lat, gr. kontrolna 108,8 lat. Średnie FEV1 i BMI były niższe w grupie azytromycyny, a cukrzyca związana z mukowiscydozą była częstsza, wskazując na większe nasilenie choroby w tej grupie, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej. Stosowanie leków nefrotoksycznych i hepatotoksycznych było częstsze w grupie kontrolnej.

Dyskusja i wnioski

Nie obserwowano toksyczności nerkowej ani wątrobowej podczas stosowania azytromycyny, przez średni czas trwania badania wynoszący ponad 5 lat. W związku z tym badacze uważają, że nie jest konieczne dodatkowe monitorowanie w kierunku toksyczności nerkowej i wątrobowej.

W okresie, który badaliśmy, nie odnotowano żadnych zaburzeń rytmu serca. Istnieją istotne różnice między obiema grupami w zakresie FEV1, BMI i cukrzycy związanej z CF, co wskazuje na większe nasilenie choroby w grupie azytromycyny. Ograniczeniami badania jest to, że jednocześnie było dopuszczalne stosowanie leków wydłużających QTc, co utrudnia ocenę tego parametru. Dodatkowo jedynie dla połowy badanej kohorty były dostępne wyniki badania EKG oraz brak przeprowadzania badania EKG na początku leczenia azytromycyną.

Magaret 2021

Metodyka

Publikacja jest analizą wtórną badania kontrolowanego placebo OPTIMIZE. Badanie OPTIMIZE to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne z kontrolowanym placebo. Badanie trwało 18 miesięcy u dzieci z mukowiscydozą w wieku od 6 miesięcy do 18 lat z wczesnym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*. Faza przedłużona trwała 12 miesięcy. Azytromycynę lub placebo podawano 3 razy w tygodniu ze standaryzowanym roztworem do inhalacji tobramycyny (TOB). Skupiono się na grupie interwencyjnej ze względu na dostępność wyników fazy przedłużonej badania, niniejsza publikacja opisuje fazę przedłużoną oceniającą bezpieczeństwo stosowania azytromycyny.

Bezpieczeństwo było oceniane za pomocą EKG podczas wszystkich wizyt kontrolnych, w tym w późniejszej fazie badania otwartego. EKG było oceniane na początku, po 3 tygodniach i po 18 miesiącach. Badanie przebiegało na terenie Ameryki Północnej- Stany Zjednoczone. Pacjenci w badaniu OPTIMIZE, którzy stosowali antybiotyki makrolidowe w ciągu 30 dni od podstawowego leczenia, zostali wykluczeni.

Wyniki

Średni wiek pacjentów wynosił 7 lat, 47% stanowiły kobiety, 88% było rasy białej, średnia podstawowaprocentowa przewidywana natężona objętość wydechowa (ppFEV1) wynosiła 94%. Spośród 221 randomizowanych, 167 (76%) odbyło wizytę kontrolną w 18 miesiącu.

W ciągu całego czasu trwania badania skumulowano dane dla 292 osobo-lat; mediana czasu obserwacji wynosiła 18 miesięcy. (5 do 95 percentyli: 5 do 19 miesięcy). 112 osób dostarczyło danych dla 90 osobo-lat podczas fazy otwartej; mediana czasu udziału w fazie otwartej badania wynosiła 1,5 miesiąca (5 do 95 percentyli: 0 do 16 miesięcy).

Wśród 221 uczestników badania uzyskano 628 wyniki badania EKG. Nie znaleziono dowodów na to, że odstęp QTc zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej, ani podczas wizyt w tygodniu 3 (+0,7 msec, p=0,63), ani w miesiącu 18 (+0,6 msec, p=0,71). Nie odnaleziono również dowodów, że szacowane zmiany w czasie różniły się w zależności od grupy leczenia (p-value dla interakcji czasu z leczeniem p=0,16 i p=0,40 przy wizytach, odpowiednio w 3. tygodniu i 18. miesiącu).

Występowanie wydłużenia QTc wynosiło 3,4 wydłużenia QTc na 100 osobo-lat (95%CI: 1,7;5,7). W przeliczeniu na osobne leczenie w ciągu 163 osobo-lat zaobserwowano 3 wydłużenia QTc, które wystąpiły podczas przyjmowania AZM [1,8 na 100 osobo-lat (95%CI: 0,4; 4,1)] i 7 w ciągu 130 osobo-lat na placebo [5,4 na 100 osobo-lat (95%CI: 2,8; 7,9)].

Dyskusja i wnioski

Ostatnie badania obserwacyjne z udziałem dzieci leczonych AZM, potwierdzają bezpieczeństwo krótkotrwałego stosowania AZM. Ograniczenia naszego badania obejmują oparcie się na pomiarach odstępu QTc, o których wiadomo, że są wrażliwe na zmienność rytmu serca. Nie znaleziono dowodów na to, że AZM zwiększa odstęp QTc w porównaniu z placebo. Dalsze badania będą potrzebne by zrozumieć czy i jak makrolidy wpływają na coraz zdrowszą populację z mukowiscydozą, która w większości stosują wysoce skuteczne leki modulujące (CFTR).

3.3. Podsumowanie

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania wykazały, iż istnieje dodatkowa korzyść zdrowotna płynąca ze stosowania azytromycyny u pacjentów chorych na mukowiscydozę, w szczególności u pacjentów, u których potwierdzono obecność infekcji *Pseudomonas aeruginosa*. Poprawę FEV1 stwierdzano w badaniach Maneshi 2019 oraz w 5 badaniach opisanych w ramach odnalezionego przeglądu systematycznego Herwatii 2022. W badaniu Nichols 2020 wykazano istotnie statystycznie spowolnienie spadku przewidywanego rocznego FEV1 w porównaniu do placebo. W badaniu Pittman 2022 zaraportowano brak istotnych różnic w stężeniu wskaźników stanu zapalnego w porównaniu z placebo (poza różnicą stężenia białka C-reaktywnego w połowie obserwacji badania). W Foti 2021 (wyniki badania opisane również w odnalezionym prepryncie Stick 2022) udowodniono, że stosowanie azytromycyny zmniejszyło częstość zapaleń związanych z drogami oddechowymi oraz podwyższyło jakość życia pacjentów. W Caparros-Martin 2021 nie udowodniono dodatkowej korzyści płynącej ze stosowania azytromycyny w zakażeniach szczepami *Streptococcus*. Odnaleziono również dwa badania skupiające się na ocenie bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w mukowiscydozie. W badaniu Akkerman 2021 nie zaobserwowano obniżenia funkcjonowania nerek oraz wątroby, ani zaburzeń pracy serca. Analogicznie w badaniu Magaret 2021, skupiającym się na bezpieczeństwie kardiologicznym, nie stwierdzono różnic pod względem wydłużenia odstępu QTc.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Akkerman 2021	Akkerman A.M., Mohlmann J.E., et al., The long-term safety of chronic azithromycin use in adult patients with cystic fibrosis, evaluating biomarkers for renal function, hepatic function and electrical properties of the heart, 2021, VOL. 20, NO. 8, 959–963, https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1932814
Caparros-Martin 2021	Caparros-Martin J., Saladie M., et al., Relationships between antibiotic exposure and early lung microbial colonization in infants with cystic fibrosis, 2021
Foti 2021	Foti A., Ware R., et al., Outcomes from COMBAT CF: A phase 3 multicenter, randomized, placebo-controlled trial of azithromycin in primary prevention of radiologically defined bronchiectasis in infants with cystic fibrosis, 2021
Herawati 2022	Herawati F., Suastani N.M., et al., The Efficacy and Safety of Azithromycin for Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review, JURNAL OF HEALTH SCIENCE – VOLUME 15 NOMOR 02 (2022) E-ISSN: 2477-3948
Maneshi 2019	Maneshi A., Modaresi M. R., et al., Nebulized Azithromycin Versus Oral Azithromycin as Anti-Inflammatory Therapy in Children with Cystic Fibrosis: A Prospective Randomized Open-Label Trial, Iran J Pediatr. 2019 December; 29(6):e96977. doi: 10.5812/ijp.96977
Margaret 2021	Margaret A. S., Salerno J., et al., Long-term azithromycin use is not associated with QT prolongation in children with cystic fibrosis, J Cyst Fibros. 2021 March ; 20(2): e16–e18. doi:10.1016/j.jcf.2020.11.005
Nichols 2020	Nichols D. P., Odern-Davis K., et al., Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis, 2020
Nichols 2022	Nichols D.P., Singh P.K., et al., Testing the effects of combining azithromycin with inhaled tobramycin for P. aeruginosa in cystic fibrosis: a randomised, controlled clinical trial, 2022
Pittman 2022	Pittman J.E., Skalland M.S., et al., Impact of azithromycin on serum inflammatory markers in children with cystic fibrosis and new Pseudomonas, 2022
Stick 2022 (preprint)	Stick S.M., Foti A., et al., The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial, 2022

Rekomendacje kliniczne

PTM 2019	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Opieka nad chorymi na mukowiscydozę w Polsce Stan obecny i rekomendacje poprawy, 2019
RBH NHS 2020	Royal Brompton Hospital NHS, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 2020

Pozostałe publikacje

ChPL Sumamed	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sumamed (data ostatniej aktualizacji 22.04.2022 r.)
--------------	--

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających azytromycyny finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.10.2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne								
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	05909990635320	12,94	13,59	15,92	7,29	50%	12,28
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	05909990635337	21,28	22,34	26,28	14,59	50%	18,99
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	05909990635344	24,84	26,08	31,23	21,88	50%	20,29
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml	05907626702682	31,32	32,89	38,81	27,35	50%	25,14
Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	05909990073566	16,65	17,48	21,42	14,59	50%	14,13
Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	30 ml	05909990073573	19,76	20,75	25,90	21,88	50%	14,96
Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	05909990742110	13,50	14,18	16,51	7,29	50%	12,87
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	05909990742219	23,76	24,95	28,88	14,59	50%	21,59
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	05909990742226	34,13	35,84	41,00	21,88	50%	30,06
101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne								
Azibiot, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909991054816	15,07	15,82	18,43	8,71	50%	14,08
Azimycin, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909991034412	18,36	19,28	21,89	8,71	50%	17,54
Azimycin, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909991035518	10,80	11,34	13,95	8,71	50%	9,60
Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909990969876	6,53	6,86	9,47	8,71	50%	5,12
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909997214023	10,79	11,33	13,94	8,71	50%	9,59
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909997223537	11,34	11,91	14,52	8,71	50%	10,17
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909990573738	17,82	18,71	21,32	8,71	50%	16,97
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909997214030	10,79	11,33	13,94	8,71	50%	9,59
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909997223551	11,34	11,91	14,52	8,71	50%	10,17
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909990573752	15,12	15,88	18,49	8,71	50%	14,14

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909991087319	10,25	10,76	13,37	8,71	50%	9,02
Azycyna, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	05909991098421	18,85	19,79	22,40	8,71	50%	18,05
Azycyna, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909991098520	10,25	10,76	13,37	8,71	50%	9,02
Macromax, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909990713608	8,96	9,41	12,02	8,71	50%	7,67
Nobaxin, tabl. powl., 500 mg	2 szt. (w blisterze)	05909991108830	10,26	10,77	12,64	5,81	50%	9,74
Sumamed, tabl. powl., 125 mg	6 szt.	05909990846214	19,98	20,98	22,39	4,36	50%	20,21
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 szt.	05909990742318	19,44	20,41	23,02	8,71	50%	18,67
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	05909990742417	19,44	20,41	23,02	8,71	50%	18,67

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
39	(((((metaanalysis) OR (meta analysis)) OR (meta-analysis)) OR ((systematic*) AND ((review[Publication Type]) OR (review*)))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])) AND ((((((random*[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (randomised[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract])))) AND (((cp-62993[Title/Abstract]) OR (azithromyci*[Title/Abstract])) OR (Sumamed[Title/Abstract])) OR ("Azithromycin"[Mesh])) AND ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR (mucoviscidos*[Title/Abstract])) OR ((fibrosis[Title/Abstract]) AND (cystic[Title/Abstract]))))	24
38	(((((metaanalysis) OR (meta analysis)) OR (meta-analysis)) OR ((systematic*) AND ((review[Publication Type]) OR (review*)))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])) AND ((((((random*[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (randomised[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract])))) AND (((cp-62993[Title/Abstract]) OR (azithromyci*[Title/Abstract])) OR (Sumamed[Title/Abstract])) OR ("Azithromycin"[Mesh])) AND ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR (mucoviscidos*[Title/Abstract])) OR ((fibrosis[Title/Abstract]) AND (cystic[Title/Abstract]))))	124
37	(((((metaanalysis) OR (meta analysis)) OR (meta-analysis)) OR ((systematic*) AND ((review[Publication Type]) OR (review*)))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])) AND ((((((random*[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (randomised[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract]))))	3,734,758
36	((metaanalysis) OR (meta analysis) OR (meta-analysis))	257,843
35	metaanalysis	238,92
34	meta analysis	257,331
33	meta-analysis	257,331
32	"Meta-Analysis" [Publication Type]	169,031
31	((systematic*) AND ((review[Publication Type]) OR (review*)))	370,742
30	systematic*	666,227
29	((review[Publication Type]) OR (review*))	4,303,154
28	review[Publication Type]	3,057,688
27	review*	4,298,377
26	((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((study*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])) AND ((((((random*[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (randomised[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract]))))	3,435,245
25	((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])	823,853
24	((study*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])) AND ((((((random*[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (randomised[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract]))	3,194,843
23	((study*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])	11,567,076
22	study*[Title/Abstract]	9,437,942
21	experiment*[Title/Abstract]	2,450,117
20	trial*[Title/Abstract]	1,254,395
19	(((((random*[Title/Abstract]) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (randomised[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract]))	5,344,078
18	control*[Title/Abstract]	4,463,996
17	blind*[Title/Abstract]	337,816
16	mask*[Title/Abstract]	96,203
15	randomised[Title/Abstract]	125,19

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	randomized[Title/Abstract]	631,51
13	random*[Title/Abstract]	1,362,735
12	((((cp-62993[Title/Abstract]) OR (azithromyci*[Title/Abstract])) OR (Sumamed[Title/Abstract])) OR ("Azithromycin"[Mesh])) AND (((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR (mucoviscidos*[Title/Abstract])) OR ((fibrosis[Title/Abstract]) AND (cystic[Title/Abstract]))))	391
11	((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR (mucoviscidos*[Title/Abstract])) OR ((fibrosis[Title/Abstract]) AND (cystic[Title/Abstract]))	56,526

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cystic fibrosis/	73866
2	azithromycin/	48797
3	Sumamed.ab,kf,ot,ti.	50
4	"azithromyci*".ab,kf,ot,ti.	17452
5	cp-62993.ab,kf,ot,ti.	2
6	2 or 3 or 4 or 5	50131
7	"mucoviscidos*".ab,kf,ot,ti.	1410
8	cystic.ab,kf,ot,ti.	160404
9	fibrosis.ab,kf,ot,ti.	332082
10	8 and 9	72571
11	1 or 7 or 10	88585
12	6 and 11	2019
13	exp "systematic review"/	373542
14	(systematic* and review*).ab,kf,ot,ti.	401691
15	13 or 14	525830
16	exp meta analysis/	260153
17	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kf,ot,ti.	280915
18	16 or 17	343610
19	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	909574
20	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kf,ot,ti.	6541588
21	(trial or study or experiment).ab,kf,ot,ti.	12223226
22	20 and 21	3753840
23	19 or 22	4029447
24	15 or 18 or 23	4509213
25	12 and 24	410
26	"limit 25 to .yr="2019-Current"	0

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees	1952
#2	MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees	1128
#3	(Sumamed):ti,ab,kw	7
#4	(azithromyci*):ti,ab,kw	3187
#5	(cp-62993):ti,ab,kw	0
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	3188
#7	(mucoviscidos*):ti,ab,kw	179
#8	(cystic):ti,ab,kw	7254
#9	(fibrosis):ti,ab,kw	15745
#10	#8 AND #9	6082

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#1 OR #7 OR #10	6099
#12	#6 AND #11 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to Dec 2022	30