



Opinia Rady Przejrzystości

nr 365/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azytromycyna, karbocysteina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających azytromycynę we wskazaniu: mukowiscydoza.*

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie karbocysteiny we wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli u dzieci do 18 roku życia.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie azytromycyny w mukowiscydozie uzasadniają dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych oraz praktyka kliniczna.*

*Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny w leczeniu mukowiscydozy lub stanów zapalnych oskrzeli u chorych poniżej 18 roku życia.*

*Brak jest wystarczających dowodów poświadczających skuteczność stosowania pochodnych L-cysteiny w mukowiscydozie u dzieci. Zgodnie z polskimi rekomendacjami podaje się mukolityki w celu upłynnienia wydzieliny oskrzelowej u chorych na mukowiscydozę. W Polsce dostępne są produkty lecznicze z acetylocysteiną lub ambroksolem zarejestrowane do stosowania w mukowiscydozie u dzieci powyżej 1 r.ż. (ambroksol) i od 2 r.ż. (acetylocysteina).*

*Brak wystarczających dowodów na skuteczność stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu oskrzeli – szczególnie w ostrych stanach. Jest niewiele danych na temat stosowania karbocysteiny u dzieci poniżej 2.r.ż. Dostępne są opisy przypadków o pogorszeniu zaburzeń oddechowych i zwiększonym śluzotoku oskrzelowym u dzieci poniżej 2 roku życia po zastosowaniu doustnych mukolityków (karbocysteiny lub acetylocysteiny).*

*Leki mukolityczne bywają stosowane w przewlekłym zapaleniu oskrzeli ale lepsze działanie osiąga się podając je drogą wziewną*

**Przedmiot wniosku**



Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne azytromycyna oraz karbocysteina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azytromycyna, karbocysteina, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.**

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
166	Azithromycinum	Azibiot, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991054816	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
167		Azigen, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909990859887		
168		Azigen, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990859955		
169		Azimycin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl., 5909991034313		
170		Azimycin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991034412		
171		Azimycin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991035518		
172		Aziteva, Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990609925		
173		Azitrin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909990635641		
174		Azitrin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990635702		
175		AzitroLEK, tabl. powl., 0,25 g, 6 tabl. (1 blist.po 6 szt.), 5909990573738		
176		AzitroLEK, tabl. powl., 0,5 g, 3 tabl. (blist.), 5909990573752		
177		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, butelka 20ml (400mg), 5909990635320	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
178		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 20ml (800mg), 5909990635337		
179		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 30ml (1200mg), 5909990635344		
180		Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. (blist.), 5909991087319	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
181		Azycyna, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991098421		
182		Azycyna, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991098520		
183		Bactrazol, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 20 ml, 5909990073559	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
184		Bactrazol, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 20 ml, 5909990073566		
185		Bactrazol, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990664672	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
186	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990740543			
187	Nobaxin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108625			
188	Nobaxin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108724			
189	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl. (blist.), 5909991108830			
190	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. (blist.), 5909991108847			
191	Sumamed, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742110	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego -	Mukowiscydoza	

			płynne postacie farmaceutyczne	
192		Sumamed, kaps. twarde, 250 mg, 6 kaps., 5909990742318	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego -	
193		Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990742417	stałe postacie	
194		Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl., 5909990742424	farmaceutyczne	
195		Sumamed, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl. 5909990846214		
196		Sumamed Forte, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742219	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego -	
197		Sumamed Forte, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 30 ml (HDPE), 5909990742226	płynne postacie farmaceutyczne	
198		Zetamax, granulát o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g, 1 but.a 2g, 5909990707577		
246	Carbocis teinum	Mukolina, syrop, 50 mg/ml, 120 ml, 5909990032211	205.1, Leki mukolityczne - acetylocysteina	Mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli - u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

## Problem zdrowotny

### Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. Występuje ona w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1 500 osób. Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance reulator), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego. Nie stosuje się leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono: leczenie żywieniowe; terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki; profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej; leczenie powikłań CF.

### Zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie oskrzeli (łac. bronchitis acuta) to ostre zakażenia układu oddechowego, przebiegające z kaszlem trwającym <3 tyg., któremu towarzyszą (bądź poprzedzają) symptomy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc. Jest to najczęściej rozpoznawana choroba u osób zgłaszających się do lekarza z powodu kaszlu. Rozwija się ono u ok. 5% dorosłych, przy czym obserwuje się sezonowość zachorowań (najwięcej jest ich w okresie jesienno-zimowo-wczesnowiosennym). W USA pod koniec XX wieku współczynnik zachorowalności wynosił 50-60/ 1000 osób rocznie. Zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli są powszechne wśród niemowląt i małych dzieci, gdyż obejmują ok. 30% wszystkich dzieci w tej grupie wiekowej. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w różnych badaniach: ok. 20% dzieci do 1 r.ż. przeszło co najmniej 1 epizod obturacji; 33,5% dzieci do 3 r.ż. oraz 48,5% do 6 r.ż. zachorowało na tą chorobę; nawroty są zjawiskiem częstym i są obserwowane u 30-90% dzieci. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej. Trudno jest określić jednoznacznie przyczynę ostrego zapalenia oskrzeli. Najczęściej powodują je wirusy oddechowe, tj.: wirusy grypy A, grypy B, paragrypy, RSV, koronawirusy oraz rynowirusy. Ponadto u poniżej 10% chorych stwierdza się zakażenia bakteryjne (głównie: *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*).

W terapii ostrego zapalenia oskrzeli stosuje się:

- leczenie przyczynowe: leki przeciw grypowe (w przypadku chorych na grypę ze współistniejącymi objawami ostrego zapalenia oskrzeli), antybiotyki makrolidowe (tylko w przypadku chorych na ostre zapalenie oskrzeli w przebiegu krztuśca, bądź w czasie epidemii tej choroby);
- leczenie objawowe: leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe;  $\beta$ 2-mimetyki tylko w przypadku chorych z wyraźnymi objawami obturacji oskrzeli (brak dowodów na skuteczność zastosowania leków z tej grupy u pozostałych chorych na ostre zapalenie oskrzeli).

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

#### *Azytromycyna (AZM)*

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

Większość produktów leczniczych ją zawierających jest wskazana do leczenia (w uogólnieniu do grup chorób): zakażeń górnych dróg oddechowych; ostrego zapalenia ucha środkowego; zakażeń dolnych dróg oddechowych; zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz niepowikłanego zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanej przez *Chlamydia trachomatis*;

Produkt leczniczy Zetamax jest wskazany do leczenia: ostrego bakteryjnego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli; ostrego bakteryjnego zapalenia zatok; pozaszpitalnego zapalenia płuc; zapalenia gardła, zapalenia migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*;

#### *Karbocysteina*

Jest lekiem należącym do grupy leków mukolitycznych (kod ATC: R 05 CB 03). Karbocysteina to S-karboksymetylo-L-cysteina. Wykazano, iż u ludzi normalizuje ona czynności wydzielnicze nabłonka błony śluzowej dróg oddechowych, zmniejsza lepkość wydzieliny, ułatwia odkrztuszanie oraz zmniejsza częstotliwość napadów kaszlu.

Wskazania: leczenie wspomagające chorób układu oddechowego przebiegających z nadmiernym wytwarzaniem gęstej i lepkiej wydzieliny: zapalenie oskrzeli oraz mukowiscydoza (u chorych dorosłych). Pomocniczo w zapaleniu ucha środkowego.

### Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach: mukowiscydozie (w tym u dzieci do 18 r.ż.) oraz zapaleniach oskrzeli (u dzieci do 18 r.ż.), ze szczególnym uwzględnieniem opinii nadesłanych przez ekspertów klinicznych oraz w oparciu o odnalezione wytyczne praktyki klinicznej znajdują się:

- dla azytromycyny – w opinii ekspertów brak jest takich produktów leczniczych, ewentualnie mogłyby to być inne leki o działaniu przeciwzapalnym, tj.: glikokortykosteroidy systemowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednakże nie charakteryzują się one pełnym spektrum działania, jakie wywiera azytromycyna. W związku z powyższym stwierdzono, iż dla azytromycyny nie istnieje lek, który mógłby zostać uznany dla niej za komparator;
- dla karbocysteiny – inne leki o mukoaktywne, np.: ambroksol, acetylocysteina oraz bromheksyna.

Ambroksol należy do leków mukolitycznych. Zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia się jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy). Zwiększenie wydzielania śluzu i klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia natomiast odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

Acetylocysteina jest pochodną cysteiny. Działa sekretolitycznie i sekretomotorycznie. Rozszczepia wiązania disiarczkowe w łańcuchach mukopolisacharydowych i powoduje depolimeryzację łańcuchów

DNA (w śluzie ropnym). W wyniku tego działania zmniejsza się lepkość śluzu. Ponadto acetylocysteina bierze udział w zwiększeniu syntezy glutationu, substancji istotnej dla detoksykacji szkodliwych czynników.

W odnalezionych ChPL leków zawierających zarówno ambroksol jak i acetylocysteinę odnaleziono zarejestrowane wskazania będące wskazaniami pozarejestracyjnymi dla karbocysteiny, omawianymi w niniejszym opracowaniu. Ponadto wszystkie opisane w raporcie przykładowe produkty lecznicze są zarejestrowane do stosowania u dzieci poniżej 18 r.ż. (w tym niektóre mogą być stosowane u dzieci już od 1 r.ż.).

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library wyszukiwania opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych oraz metaanaliz) oraz artykułów poglądowych, do niniejszego opracowania ostatecznie włączono:

- 4 przeglądy systematyczne oraz jeden artykuł poglądowy, poświęcony stosowaniu antybiotyków makrolidowych (w tym głównie azytromycyny) w leczeniu mukowiscydozy
- jeden przegląd systematyczny, poświęcony wziewnym bądź doustnym pochodnym tiolowym
- jeden przegląd systematyczny, opisujący stosowanie acetylocysteiny i karbocysteiny, jako leczenia objawowego w ostrych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych
- jedną publikację opisującą przypadki paradoksalnych oddechowych działań niepożądanych wśród dzieci po ekspozycji na doustne mukolityki (karbocysteinę oraz acetylocysteinę)

Ze względu na ograniczenia czasowe, w przypadku wyszukiwania dla stosowania azytromycyny w mukowiscydozie, zastosowano ograniczenie do metodyki wyszukiwanych publikacji – obejmujących jedynie przeglądy systematyczne oraz metaanalizy, ponadto zastosowano również automatyczny filtr ograniczający liczbę odnalezionych abstraktów do publikacji, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Natomiast ze względu na małą liczbę odnalezionych abstraktów w odniesieniu do oceny karbocysteiny w obu wskazaniach nie zastosowano powyżej opisanych dodatkowych ograniczeń.

#### *Azytromycyna w mukowiscydozie*

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

Wyniki analizy skuteczności AZM vs. PLC:

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

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

- terapia podtrzymująca azytromycyną skutkuje poprawą funkcji dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę. Stwierdzono, iż najniższa dawka AZM o udowodnionej skuteczności wynosi 22-30 mg/kg/tydz.;
- azytromycyna może być stosowana w mukowiscydozie z pozytywnymi skutkiem, niemniej jednak wciąż prowadzi się badania w celu określenia optymalnej jej dawki;

- stosowanie makrolidów, głównie azytromycyny (podawanej co 2. dzień), w leczeniu mukowiscydozy jest uzasadnione ze względu na przeciwzapalne właściwości tego leku;
- długookresowe stosowanie AZM może poprawić funkcję płuc, szczególnie u chorych z zakażeniem *P. aeruginosa*. Brak jest dowodów na zwiększoną liczbę zdarzeń niepożądanych obserwowaną u chorych leczonych azytromycyną.

#### *Karbocysteina w mukowiscydozie – u dzieci do 18 r.ż.*

Przegląd systematyczny *Tam 2013* został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa wziewnych lub doustnych związków będących pochodnymi tiolowymi, stosowanymi u chorych na mukowiscydozę. W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono jedynie jedno badanie porównujące stosowanie doustnej karbocysteiny vs. doustny ambroksolu. Badanie to wykazało:

- brak istotnej różnicy w zmianie FEV1 pomiędzy grupami;
- brak istotnej różnicy dla TV (ang. tidal volume – pojemność oddechowa), PEF (ang. peak expiratory flow – szczytowy przepływ wydechowy), MEF25 (ang. Maximal Expiratory Flow - maksymalny przepływ wydechowy po wydechu 75% FVC) oraz MEF75 pomiędzy grupą chorych leczonych KCYS, a grupą pacjentów przyjmujących AMB.

Autorzy stwierdzili, iż nie zidentyfikowano dowodów uzasadniających stosowanie wziewnych, czy doustnych związków zawierających grupę tiolową (w tym karbocysteiny) u chorych na mukowiscydozę.

#### *Karbocysteina w zapaleniu oskrzeli – u dzieci do 18 r.ż.*

Przegląd systematyczny *Chalumeau 2013* został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, jak również określenia współczynnika korzyści do ryzyka stosowania acetylocysteiny i karbocysteiny jako leczenia objawowego w ostrych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Karbocysteina (KCYS) była badana w 3 z 6 włączonych badań, w których uczestniczyło łącznie 288 chorych. Jedno z tych badań zaprojektowane było w celu oceny skuteczności KCYS (w dawce 200-300 mg/dzień) względem PLC, podawanych przez 7 dni w populacji chorych na ostre zapalenie oskrzeli. W obu badanych grupach stwierdzono redukcję objawów klinicznych (kaszlu, odkrztuszania, przekrwienia oskrzeli, duszności) oraz poprawę wyników badań czynnościowych płuc. Istotną różnicę pomiędzy KCYS vs. PLC wykazano jedynie dla:

- łatwości odkrztuszania [po 4 dniach leczenia ułatwienie odkrztuszania zgłaszało 69% chorych w grupie KCYS oraz 49% pacjentów w grupie PLC, RD=23% (95%CI: 1-47%)] oraz czynności płuc.

Podobne wyniki otrzymano w drugim badaniu, które przeprowadzono na chorych na astmę oskrzelową lub ostre zapalenie oskrzeli. W badaniu tym dla grupy chorych leczonych KCYS wykazano istotną statystycznie przewagę względem grupy pacjentów, otrzymujących PLC dla ogólnej oceny stanu choroby [RD=17% (95% CI: 3-31%)], świsztu krtaniowego oraz łatwości odkrztuszania. Natomiast w 3 badaniu porównującym KCYS vs. PLC wykazano istotnie większą rzeczywistą poprawę dla ogólnego stanu chorego w grupie PLC względem grupy chorych przyjmujących KCYS. Jednakże badanie to było przeprowadzone na niewielkiej grupie chorych (30 pacjentów).

#### *Bezpieczeństwo*

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, należą: jadłowstręt, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, głuchota, biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi. Ponadto zaznaczono, iż przyjmowanie azytromycyny może wiązać się z wydłużeniem czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, co jest związane z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu torsade de pointes.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Brak danych.

## Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanych wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli wykonano niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network oraz TRIP Database. Przeszukano również strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką dotyczącą ww. wskazań oraz strony internetowe instytucji zajmujących się ochroną zdrowia (NICE, SIGN, KCE, NHMRC, USPSTF, AHRQ). Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 5 wytycznych odnoszących się do metod leczenia mukowiscydozy oraz 4 opracowania dotyczące leczenia stanów zapalnych oskrzeli, zawierających informacje o stosowaniu mukolityków (w tym pochodnych L-cysteiny).

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

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

Nie odnaleziono natomiast wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny w leczeniu mukowiscydozy, czy stanów zapalnych oskrzeli u chorych poniżej 18 r.ż. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi i artykułem poglądowym (odpowiednio dla poszczególnych ze wskazań):

- mukowiscydoza – brak jest wystarczających dowodów, poświadczających skuteczność stosowania m.in. doustnych pochodnych L-cysteiny (N-acetylocysteiny) w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń u dzieci od 6 r.ż. chorych na mukowiscydozę. Jednakże zgodnie z polskimi opracowaniem mukolityki (do których należy karbocysteina) podaje się w mukowiscydozie w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej, natomiast część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu.
- zapalenie oskrzeli – leki mukolityczne (ogólnie) nie są zalecane, z uwagi na niewystarczające dowody, wykazujące ich skuteczność (szczególnie w ostrych stanach zapalnych oskrzeli). Natomiast w przypadku przewlekłego zapalenia oskrzeli w wyniku zastosowania N-acetylocysteiny zaobserwowano redukcję nasilenia ogólnych objawów oraz wykazano, iż jej podawanie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby. Ponadto podkreślono fakt, iż skuteczność mukolityków jest większa gdy są podawane drogą wziewną.

## Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, AOTM-OT-434-21/2013, Azytromycyna oraz karbocysteina, 10 grudnia 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.