



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport nr: OT.434.65.2016

Data ukończenia: 10 stycznia 2017 r.

Wykaz skrótów

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality's
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
AZM	azytromycyna
BO	łac. bronchiolitis obliterans - zarostowe zapalenie oskrzel ków
BOS	łac. bronchiolitis obliterans syndrome - zespół zarostowego zapalenia oskrzelików
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDAD	łac. clostridium difficile associated diarrhoea - biegunka wywołana przez Clostridium difficile
CF	ang. cystic fibrosis – mukowiscydoza
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFQ	Cystic Fibrosis Questionnaire
CFT	Cystic Fibrosis Trust
CFTR	ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance rebulator</i> – mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C _{max}	stężenie maksymalne
CRP	ang. C Reactive Protein – białko ostrej fazy
DCP	ang. <i>decentralised procedure</i> – procedura zdecentralizowana
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowa dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DRESS	ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - reakcje na lek związane z eozynofilią i objawami układowymi
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
FDA	Food and Drug Agency
FEF ₂₅₋₇₅	ang. <i>forced expiratory flow 25–75%</i> – wskaźnik przepływowy w badaniu spirometrycznym
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ang. human immunodeficiency virus - ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IR	procedura importu równoległego
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
MABSC	łac. <i>Mycobacterium abscessus complex</i>
MAC	łac. <i>Mycobacterium avium complex</i>
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MRP	ang. <i>mutual recognition procedure</i> - procedura wzajemnego uznania
MRSA	ang. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> - Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAR	procedura narodowa
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NTM	łac. nontuberculous mycobacteria - prątki niegruźlicze
OB	odczyn Biernackiego
Ontario	Ministry of Health and Long-Term Care
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PEX	ang. <i>pulmonary exacerbations</i> - zaostrzenia zmian płucnych
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PK/PD	ang. <i>pharmacokinetic/ pharmacodynamic</i> – zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
RBHPCFT	Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i>
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SMC	Scottish Medicines Consortium
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
WALES	All Wales Medicines Strategy Group
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	7
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	9
4. Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii.....	10
4.1. Rekomendacje kliniczne	10
4.2. Rekomendacje refundacyjne.....	16
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	18
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	18
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	18
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	18
5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	22
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	28
7. Podsumowanie	29
8. Załączniki	33
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	33
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	33
8.3. Diagram PRISMA.....	35
8.4. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów	35
9. Piśmiennictwo	35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2016-04-07
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, zawierające substancję czynną: **azithromycinum** we wskazaniach wynikających ze zlecenia PLA.4600.207.2016.1.ISU – **mukowiscydoza**.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **azithromycinum**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, zestawiono w poniżej (na podstawie Obwieszczenia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)).

Tabela 1. Zestawienie refundowanych w mukowiscydozie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azithromycinum, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Azibiot, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909991054816
Azigen, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	5909990859887
Azigen, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909990859955
Azimycin, tabl. powł., 125 mg	6 szt.	5909991034313
Azimycin, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	5909991034412
Azimycin, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909991035518
Azithromycin Genoptim, tabl. powł., 500 mg	3 tabl.	5909990969876
AzitraLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	5909990573738
AzitraLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	5909997214023
AzitraLEK 250, tabl. powł., 250 mg	6 szt.	5909997223537
AzitraLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5909990573752
AzitraLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909997214030
AzitraLEK 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt.	5909997223551
AzitraLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (400 mg)	5909990635320
AzitraLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml (1500 mg)	5907626702682
AzitraLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (800 mg)	5909990635337
AzitraLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990635344
Azitrox 500, tabl. powł., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5909991087319

Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	5909990073566
Azycyna, tabl. powl., 250 mg	6 szt. (2 blist.po 3 szt.)	5909991098421
Azycyna, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5909991098520
Nobaxin, tabl. powl., 500 mg	2 szt. (1 blist.po 2 szt.)	5909991108830
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742219
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990742226
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	5909990742318
Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742110
Sumamed, tabl. powl., 125 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	5909990846214
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909990742417
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	2 szt.	5909990742424
Zetamax, granulát o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g	1 but.po 2 g	5909990707577

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

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

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

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Azibiot	KRKA Polska Sp. z o.o.
Azigen	Generics [UK] Ltd.
Azimycin	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A.
Azithromycin Genoptim	Synoptis Pharma Sp. z o.o.
AzitroLEK	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria
Azitrox	Zentiva k.s.
Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	Adamed Sp. z o.o.
Azycyna, tabl. powl.	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Nobaxin	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
Sumamed, Sumamed Forte	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Zetamax	Pfizer Europe MA EEIG

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793), pismem z 1 kwietnia 2016 r. znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zgodnie ze zleceniem ww. materiały mają być przygotowane do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją ocenianych leków we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne były już przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. raportu nr AOTM-OT-434-32/2014, stanowiącego integralną część niniejszego opracowania poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

Tabela 3. Opis aktualizacji wcześniejszych opracowań Agencji

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-32/2014. W niniejszym opracowaniu podano jedynie dodatkowe informacje nie zawarte w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-32/2014.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych oraz 4 rekomendacje refundacyjne (wszystkie organizacji PTAC) nieuwzględnione w opracowaniu AOTM-OT-434-32/2014. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 1. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego uwzględniono 2 badania wtórne oraz 4 badania pierwotne. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 1. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 3 „Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne”.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-OT-434-32/2014.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących problemu zdrowotnego – patrz raport nr AOTM-OT-434-32/2014.

Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Azytromycyna (Azithromycinum) we wskazaniu pozarejestacyjnym, ocenianym w niniejszym opracowaniu – mukowiscydoza była przedmiotem opinii Rady Przejrzystości nr 18/2013 z dnia 4 lutego 2013 r. oraz nr 365/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. W obu opiniach Rada Przejrzystości wyraziła pozytywną opinię dla stosowania azytromycyny w mukowiscydozie, co uzasadniła faktem, iż jest ona jednym z leków, których zastosowanie w ww. wskazaniu jest uzasadnione dowodami naukowymi, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych lub praktyką kliniczną. Na podstawie pozytywnej opinii Rady nr 18/2013 produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną – azithromycinum uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowego wskazania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 marca 2013 r., leki te są dostępne dla pacjentów za odpłatnością 50%. Na podstawie pozytywnej opinii Rady nr 365/2013 produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną – azithromycinum uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia w sprawie zasadności dalszego finansowania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), leki te pozostały jako dostępne dla pacjentów za odpłatnością 50%.

Aktualizacja danych

Dodatkowo azytromycyna była przedmiotem opinii Rady Przejrzystości nr 6/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azithromycinum w zakresie wskazań dostosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Decyzją Rady przejrzystości uznano za zasadne finansowanie produktów leczniczych, zawierających azytromycynę we wskazaniu: mukowiscydoza. Uzasadnienie Opinii Rady Przejrzystości: „Rada dwukrotnie opiniowała wniosek o refundację leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniu mukowiscydozy w dniach 4 lutego 2013 (nr 18/2013) i 16 grudnia 2013 (nr 365/2013). Obydwie opinie były pozytywne. Wobec nie zmieniającej się sytuacji i braku dowodów na zwiększone występowanie zdarzeń niepożądanych w okresie ostatnich dwóch lat stosowania leku azithromycinum we wskazaniu mukowiscydozy Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko i pozytywnie opiniuje zgłoszony wniosek”. Na podstawie powyższej pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancję czynną – azithromycinum uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia w sprawie zasadności dalszego finansowania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), leki te pozostały jako dostępne dla pacjentów za odpłatnością 50%.

Aktualizacja danych, odnośnie refundacji produktów leczniczych zawierających azytromycynę w mukowiscydozie, w stosunku do opracowania AOTM-OT-434-32/2014, które uwzględniło dane z Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r., w stosunku do aktualnego na dzień przekazania niniejszego opracowania Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.:

- W przypadku grupy limitowej 101.1, „Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne” zmiany dotyczą leków: AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, EAN: 5907626702682 oraz Azycyna, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, EAN: 5909990073566, dla których rozszerzono zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją o mukowiscydozę.

W przypadku tej grupy limitowej widoczny jest spadek wysokości limitu finansowania dla wszystkich leków refundowanych w mukowiscydozie. W przypadku większości leków urzędowa cena zbytu uległa nieznacznemu obniżeniu. Widoczny jest również nieznaczny wzrost wartości dopłat pacjentów, który odnosi się do większości leków z grupy limitowej 101.1, „Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne”.

- W przypadku grupy limitowej 101.2, „Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne” zmiany dotyczą leków: Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909990969876; AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, EAN: 5909997214023; AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, EAN: 5909997223537; AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909997214030; AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909997223551. dla których rozszerzono zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją o mukowiscydozę. Dodatkowo w stosunku do Obwieszczenia z 19 grudnia 2014 r. z refundacji we wskazaniu mukowiscydoza usunięto leki: Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909990609925; Azitrin, tabl. powl., 250 mg, EAN: 5909990635641; Azitrin, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909990635702.

W przypadku tej grupy limitowej wysokość limitu finansowania nie zmieniła się dla żadnego z leków. W przypadku wszystkich leków urzędowa cena zbytu uległa nieznacznemu obniżeniu, a co za tym idzie spadła wysokość dopłaty pacjentów.

Opinia otrzymana od eksperta klinicznego – prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel:

„Azithromycinum powinien być finansowany ze środków publicznych.

Stosowanie ww. leku sprzyja zmniejszeniu tempa zmian związanych z chorobą oskrzelowo-płucną w populacji chorych dorosłych na mukowiscydozę. Skutkuje to zmniejszeniem kosztów leczenia zaostrzeń, w tym hospitalizacji i antybiotykoterapii, ze względu na poprawę stanu immunologicznego chorego.”

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Według opinii eksperta klinicznego – prof. dr hab. Haliny Batura-Gabryel – „Obecnie nie stosuje się leków o oddziaływaniu podobnym jak długotrwałe stosowanie azithromycinum”.

Powyżej przytoczona opinia jest zgodna z wnioskami z opracowania AOTM-OT-434-32/2014. Należy zatem stwierdzić, iż dla azytromycyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu nie istnieje lek, który mógłby zostać uznany za jej komparator.

4. Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii

4.1. Rekomendacje kliniczne

W poprzednim opracowaniu nr AOTM-OT-434-32/2014 odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia mukowiscydozy. Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie **azytromycyny w mukowiscydozie (CF)**, jest:

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

Przegląd interwencji rekomendowanych w leczeniu mukowiscydozy na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w opracowaniu nr AOTM-OT-434-32/2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w terapii poszczególnych analizowanych chorób (głównie mukowiscydozy) [opracowanie AOTMiT nr AOTM-OT-434-32/2014].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Dania	ECFS 2014	Wytyczne odnoszą się m. in. do stosowania antybiotyków makrolidowych w przewlekłym leczeniu podtrzymującym w mukowiscydozie. Wskazują one na ich korzystny wpływ w leczeniu infekcji oraz stanów zapalnych. W odniesieniu do azytromycyny rekomenduje się jej stosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą przewlekłą , ze względu na udowodniony wpływ na poprawę funkcji płuc oraz obniżenie częstości występowania zaostrzeń choroby (również w przypadku młodszych pacjentów, u których nie występuje zakażenie <i>P. aeruginosa</i>). Jednakże, wytyczne wskazują na problemy związane z trwałością efektu leczenia oraz możliwym wpływem na indukowanie antybiotykooporności u innych bakterii.
Wielka Brytania	NICE 2014	Wytyczne te odnoszą się do długotrwałego (2-12 mies.) stosowania azytromycyny w mukowiscydozie. Wnioski oparto na przeglądzie systematycznym oraz metaanalizie 10 badań (8 RCT i 2 badania cross-over): <ul style="list-style-type: none"> • azytromycyna stosowana przez 6 mies. z istotną statystycznie poprawą wpływa na FEV₁ w porównaniu z PLC, • azytromycyna podwaja wskaźnik braku zaostrzeń, po 6 mies. stosowania w porównaniu z PLC, jednakże należy wziąć pod uwagę heterogeniczność analizowanych danych, • stosowanie azytromycyny z istotną statystycznie redukcją wpływa na konieczność stosowania antybiotyków doustnych, jednakże dane dot. stosowania antybiotyków dożylnych są bardzo ograniczone, • występujące zdarzenia niepożądane były rzadkie i nie da się jednoznacznie potwierdzić ich wystąpienia przyjmowaniem azytromycyny, • istnieje niewiele dowodów pozwalających ocenić bezpieczeństwo stosowania azytromycyny przez > 6 mies.
Wielka Brytania	NICE 2013	Wytyczne te odnoszą się do stosowania kolistyny i tobramycyny w inhalacjach w leczeniu zakażeń <i>P. aeruginosa</i> w przebiegu mukowiscydozy. Podają one, iż azytromycyna może być stosowana razem z kolistyną lub tobramycyną w leczeniu inicjującym lub sporadycznym zakażeń tą bakterią lub ostrych zaostrzeń przewlekłej infekcji, w celu oddziaływania na biofilm.
USA	Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2013	Wytyczne te stanowią uaktualnienie wytycznych CFF z 2007 roku. W odniesieniu do azytromycyny rekomendacje CFF mają następujące brzmienie: <ul style="list-style-type: none"> • dla dzieci od 6 r.ż., chorych na mukowiscydozę ze stale obecnymi kulturami bakterii <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych, Fundacja CF zaleca przewlekłe podawanie azytromycyny w celu poprawy funkcji płuc oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń choroby (siła rekomendacji B – zalecenia rutynowego stosowania się do rekomendacji); • dla dzieci od 6 r.ż., chorych na mukowiscydozę, u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii <i>P. aeruginosa</i> w drogach oddechowych, w opinii Fundacji CF

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>przewlekłe stosowanie azytromycyny, stosowane w celu redukcji liczby zaostrzeń choroby powinno zostać rozważone (siła rekomendacji C – zastosowanie się do powyższej rekomendacji powinno zostać rozważone przez lekarza prowadzącego w zależności od indywidualnych cech chorego);</p> <p>W odniesieniu do doustnych pochodnych L-cysteiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z powodu braku wystarczających dowodów Fundacja CF nie wydała ani negatywnej ani pozytywnej opinii dla przewlekłego stosowania m.in. doustnych pochodnych L-cysteiny (N-acetylocysteiny) w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń u dzieci od 6 r.ż., chorych na mukowiscydozę; • wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny u dzieci chorych na CF.
Wielka Brytania	Cystic Fibrosis Trust (CFT) 2011	<p>Zaleca się stosowanie innych terapii oddechowych, w tym azytromycyny, w stosownych przypadkach. Ponadto wytyczne te podają, iż przed rozpoczęciem prowadzenia przewlekłego leczenia azytromycyną zaleca się przeprowadzenie testów na zakażenie prątkami niegruźliczymi.</p>
Wielka Brytania	Cystic Fibrosis Trust (CFT) 2009	<p>Wytyczne leczenia pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P.aeruginosa</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie azytromycyny u dorosłych jest związane ze zmniejszeniem liczby cykli leczenia antybiotykiem, utrzymaniem funkcji płuc na tym samym poziomie oraz poprawą jakości życia; • stosowanie azytromycyny u dzieci jest związane ze istotną statystycznie, lecz umiarkowaną poprawą FEV₁ oraz redukcją ilości przyjmowanych doustnych antybiotyków. <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie makrolidów ma korzystny wpływ stan chorego na CF, u niektórych z nich [poziom rekomendacji A]; • 6 mies. stosowanie doustne azytromycyny powinno być rozważone u chorych, których stan pogarsza się pomimo stosowania konwencjonalnego leczenia, niezależnie od statusu zakażenia. Nie u wszystkich chorych powyższe leczenie poprawiało ich stan. Zalecane dawkowanie w czasie powyższej terapii jest następujące: 10 mg/kg/dawkę jeżeli masa ciała < 15kg; 250 mg jeżeli < 40 kg, oraz 500 mg jeżeli > 40kg, przy dawkowaniu 3x/tydz. [poziom rekomendacji: A]. W wytycznych tych podkreślono fakt, iż azytromycyna nie jest zarejestrowana do stosowania u dzieci poniżej 6 mies. życia; • dowody na korzyści, wynikające z dodania azytromycyny do standardowego cyklu leczenia chorych na CF przewlekłe zakażonych <i>P.aeruginosa</i>, są nie wystarczające aby na ich podstawie jednoznacznie zalecić jej podawanie w tej populacji (poziom rekomendacji: D); • azytromycyna jest zalecana do leczenia chorych z zakażeniem grupą prątków z rodzaju <i>Mycobacterium</i>, należące do prątków niegruźliczych (MAC, łac. <i>Mycobacterium avium</i> complex)
Polska	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2009	<p>W odniesieniu do antybiotyków polskie wytyczne podają, iż:</p> <p>„Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oraz w zaostrzeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej. U chorych na mukowiscydozę, ze względu na przewlekłe utrzymywanie się niektórych objawów, zaostrzenie jest ściśle zdefiniowane wystąpieniem co najmniej dwóch z niżej wymienionych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nasilenie kaszlu; - zwiększenie ilości wykrztuszanej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny; - duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel; - stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych; - nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących; - wyhodowanie nowych patogenów układu oddechowego, szczególnie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; - pogorszenie wskaźń ków spirometrycznych; - nasilenie hipoksemii i/lub hiperkapnii (pulsoksymetria, gazometria); - utrata łaknienia; - ubytek masy ciała; - pogorszenie tolerancji wysiłku; - gorączka lub stany podgorączkowe; - podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (leukocytoza, OB, CRP). <p>Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia celowanej antybiotykoterapii, zazwyczaj 14-dniowego leczenia doustnego, a w łagodniejszych przypadkach leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej.</p> <p>Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych.”</p> <p>Zalecana dawka azytromycyny (p.o.) u chorych na mukowiscydozę: 5-10mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę).</p> <p>W odniesieniu do mukolityków wytyczne te podają, iż: „Są stosowane w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. <u>Część chorych</u> o lub ambroksolu. Jednak najlepsze efekty uzyskuje się stosując dornazę alfa i hipertoniczne roztwory NaCl.”</p> <p>Wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do karbocysteiny.</p>

* przypis analityka AOTM

W dniu 27 grudnia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania azytromycyny w leczeniu mukowiscydozy. Wyszukiwanie przeprowadzono niesystematycznie z zastosowaniem następujących słów kluczowych: „cystic fibrosis”. Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- National Guideline Clearinghouse,
- Guidelines International Network.
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- European Cystic Fibrosis Society,
- Cystic Fibrosis Foundation,
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc.

W niniejszym opracowaniu ograniczono się do wyszukiwania rekomendacji opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania z poprzedniego opracowania dotyczącego stosowania azytromycyny w leczeniu mukowiscydozy (AOTM-OT-434-32/2014). Uwzględniono jedynie rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim. Odnalezione wytyczne przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne, aktualizacja w stosunku do opracowania AOTM-OT-434-32/2014

Kraj / region	Organizacja, rok, przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji
Polska	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy 2016 „Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki”	Na podstawie: Journal of Cystic Fibrosis 2014 (13) „European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines” s. S23–S42 Stosowanie makrolidów jest korzystne u chorych na mukowiscydozę, co wynika prawdopodobnie z pozaantybiotykowych właściwości tej grupy leków, m.in. działania przeciwzapalnego i antyadhezyjnego. Mimo że leki te nie wykazują silnej aktywności przeciwko <i>P. aeruginosa</i> , istnieją dowody skuteczności przeciwbakteryjnej wobec mikroorganizmów tworzących biofilm, tak jak ma to miejsce w przypadku przewlekłego zakażenia <i>P. aeruginosa</i> . Wykazano, że leczenie podtrzymujące azytromycyną poprawia czynność płuc i zmniejsza częstość występowania PEX u pacjentów z przewlekłą infekcją, przez co jest częścią zalecanego postępowania. Również u młodszych pacjentów bez infekcji <i>P. aeruginosa</i> stwierdzono zmniejszenie częstości zaostrzeń płucnych. Istnieją jedynie obawy co do trwałości skuteczności makrolidów oraz ich wpływu na rozwijanie oporności na inne szczepy bakterii.
USA	Cystic Fibrosis Foundation (CFF)* 2016 „Wytyczne praktyki klinicznej dla dzieci z mukowiscydozą w wieku przedszkolnym”	Rutynowe stosowanie azytromycyny jest rekomendowane u pacjentów z mukowiscydozą >6 r.ż. z przewlekłą infekcją <i>P. aeruginosa</i> . Azytromycyna jest bezpieczna, redukuje zapalenie dolnych dróg oddechowych oraz wpływa korzystnie na czynność płuc i przyrost wagi u starszych dzieci z chorobą płuc w łagodnej postaci mukowiscydozy. Są sprzeczne dane w zakresie potencjalnie większej podatności na infekcję prątkami nie gruźliczymi u pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących przewlekłe leczenie azytromycyną . Brak jest wystarczających dowodów na rekomendację negatywną/pozytywną wobec przewlekłego stosowania azytromycyny u dzieci z mukowiscydozą w okresie przedszkolnym (2-5 r.ż.) – stopień rekomendacji I; stopień pewności: niski.
USA, Europa	Cystic Fibrosis Foundation (CFF)/European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2016 „Rekomendacje dotyczące postępowania w infekcji prątkami niegruźliczymi (NTM) u pacjentów z mukowiscydozą”	<u>Czynniki ryzyka</u> Ostatnio wiele uwagi poświęcono długoterminowemu leczeniu azytromycyną w kontekście ryzyka infekcji NTM. W jednośrodkowym badaniu obejmującym dorosłych z mukowiscydozą stwierdzono wzrost rocznego wskaźnika infekcji NTM związanych z przewlekłym stosowaniem azytromycyny, której stosowanie może powodować blokowanie zabijania NTM na drodze autofagocytozy wewnątrz makrofagów, co ustalono na podstawie badań <i>in vitro</i> i modelach zwierzęcych. Podczas gdy wyniki poprzednich badań kliniczno-kontrolnych wspierają zwiększone wykorzystanie azytromycyny u pacjentów z NTM, to inne duże retrospektywne badania nie wskazują na takie postępowanie. Należy również uwzględnić ostatnią zagnieżdżoną kliniczno-kontrolną analizę rejestru pacjentów z mukowiscydozą, która sugeruje, że długoterminowe stosowanie azytromycyny może chronić przed infekcją NTM

		<p><u>Diagnostyka choroby płuc związanej z NTM</u></p> <p>Pacjenci otrzymujący azytromycynę jako element schematu leczenia mukowiscydozy, którzy mają pozytywny wynik testu na NTM, nie powinni kontynuować leczenia azytromycyną podczas prowadzonej oceny w kierunku choroby NTM, jako że monoterapia azytromycyną może prowadzić do oporności. Antybiotyk makrolidowy może być włączony w schemat terapii wielolekowej, o ile zostaną spełnione kryteria dla choroby NTM.</p> <p><u>Leczenie choroby płuc związanej z NTM</u></p> <p>Faza intensywna terapii powinna obejmować codziennie doustnie podawany antybiotyk makrolidowy (najlepiej azytromycynę) w połączeniu z dożylnym podawaniem amikacyny przez 3-12 tygodni oraz jednej lub więcej interwencji dożylnych: tigecykliny, imipenu lub cefoksytyny, poprzedzonych, lecz nie determinowanych, testem podatności na lek. Czas trwania intensywnej fazy terapii powinien być określony poprzez nasilenie infekcji, odpowiedź na leczenie i tolerancję schematu leczenia.</p> <p>Faza kontynuacji leczenia powinna obejmować codziennie podawany antybiotyk makrolidowy (najlepiej azytromycynę), otrzymywaną wzięwie amikacynę, w połączeniu z 2-3 dodatkowymi antybiotykami podawanymi doustnie: minocykliną, klofazyminą, moksyflokscyną i linezolidem, poprzedzonych, lecz nie determinowanych, testem podatności na lek.</p> <p><u>Leczenie choroby płuc związanej z kompleksem <i>Mycobacterium avium</i></u></p> <p>Choroba płuc związana z wrażliwym na klarytromycynę MAC powinna być leczona schematem obejmującym codziennie podawane antybiotyki doustne: makrolidem (najlepiej azytromycyną), ryfampicyną i etambutolem</p>
USA	<p>Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2014</p> <p>„Postępowanie farmakologiczne w zapobieganiu i eradykacji pierwotnej infekcji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>”</p>	<p>Autorzy odnoszą się do azytromycyny tyko raz, tj. w opisie dotyczącym określenia najlepszej terapii pierwotnej infekcji <i>P. aeruginosa</i>. Informują w nim, że badanie OPTIMIZE (NCT02054156) będzie 18-miesięczną, randomizowaną, podwójnie zaślepioną i kontrolowaną PLC próbą kliniczną, ukierunkowaną na ocenę kliniczną i biologiczną skuteczności dodania azytromycyny (vs PLC), stosowanej w sposób nieprzerwany przez 3 tygodnie, do standaryzowanej terapii wziewnej trombecyną u dzieci z wczesną infekcją <i>P. aeruginosa</i>.</p>
Europa	<p>European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2014</p> <p>„Praktyczne wytyczne dotyczące transplantacji płuc u pacjentów z mukowiscydozą”</p>	<p>Obecnie nie ma skutecznej terapii zarostowego zapalenia oskrzelików (BO) / zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS). Po postawieniu diagnozy zwykle dochodzi do zmiany terapii immunosupresyjnej, najczęściej bezskutecznie. Z drugiej strony należy unikać przesadnej immunosupresji, aby nie dopuścić do infekcji. Uzasadnione jest zastosowanie 3-6 miesięcznego cyklu azytromycyny.</p>
Wielka Brytania	<p>Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team (RBHPCFT), 2017</p> <p>„Wytyczne praktyki klinicznej: opieka nad dziećmi z mukowiscydozą”</p>	<p><u>Przebiegienia wirusowe</u> (w domu lub klinice, bez lub z niewielkimi objawami w klatce piersiowej)</p> <p>W przypadku braku profilaktyki z zastosowaniem preparatu co-amoxiclav (Amoxicillinum, Acidum clavulanicum), należy przepisać antybiotyk na <i>S aureus</i> i <i>H influenzae</i>. Pierwszym wyborem jest co-amoxiclav, akceptowalną alternatywą jest antybiotyk makrolidowy (klarytromycyna lub azytromycyna), przy czym oporność mikrobiologiczna może być problemem.</p> <p><u>Leczenie infekcji niewiadomego pochodzenia</u></p> <p>Można rozważyć doustne podawanie azytromycyny przez 10 dni (leczeniem pierwszego wyboru jest co-amoxiclav (Amoxicillinum, Acidum clavulanicum)).</p> <p><u>Leczenie infekcji <i>Haemophilus influenzae</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza izolacja <p>W przypadku relatywnie dobrego stanu dziecka (ocena kliniczna) doustnie podaje się co-amoxiclav (Amoxicillinum, Acidum clavulanicum) przez 4 tygodnie. Terapia ta może być skojarzona z azytromycyną lub klarytromycyną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infekcja przewlekła <p>W przypadku 2 lub więcej izolacji <i>H influenzae</i> w roku, należy rozważyć profilaktykę z wykorzystaniem preparatu co-amoxiclav (Amoxicillinum, Acidum clavulanicum), chociaż dowody są mniej pewne, dlatego redukuje się stosowanie tego leku jako środka profilaktycznego. Długoterminowe stosowanie azytromycyny może być kontynuowane w celu działania przeciwwzapalnego/immunomodulującego, lecz nie jest korzystne w leczeniu <i>S aureus</i> (ze względu na oporność) oraz w profilaktyce, chyba że nie ma innej opcji do wyboru. Należy również uważać na oporność <i>H. Influenzae</i> wobec antybiotyków makrolidowych</p> <p><u>Infekcje NTM</u></p>

		<p>Monoterapia azytromycyną powinna być przerwana w czasie oczekiwania na potwierdzenie diagnozy choroby płuc związanej z NTM. Kompleks <i>M avium</i> jest leczony ryfampycyną, etambutolem i azytromycyną podawanymi doustnie niezależnie od wrażliwości przez 18 miesięcy</p> <p><u>Długoterminowe stosowanie azytromycyny</u></p> <p>Są dwa główne zastosowania azytromycyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako konwencjonalny antybiotyk w leczeniu infekcji układu oddechowego, zwłaszcza jeśli rozważa się mykoplazmę lub chlamydię; • Jako długookresowy środek przeciwzapalny, chociaż mechanizm działania jest nieznan. Badania wskazały poprawę w FEV₁ (mediana 5,5%) i redukcję ilości stosowanych antybiotyków. Uznaje się, że jest skuteczny u pacjentów z i bez przewlekłej infekcji <i>Pseudomonas</i>. • Jako część leczenia NTM. <p>Kryteria dla długoterminowego stosowania podobne do DN-az, czyli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć stosowanie u wszystkich pacjentów po 6 r.ż, niezależnie od czynności płuc; • Należy rozważyć stosowanie u dzieci w wieku przedszkolnym w przypadku obaw, co do stanu układu oddechowego; • Trwałe lub nawracające zmiany ogniskowe widoczne na zdjęciu rentgenowskim. Wydaje się, że dziecko z takimi zmianami powinno otrzymywać terapię regularnie; • Terapia może być przydatna podczas przyjęcia z powodu zaostrzenia w klatce piersiowej, rekomendowane jest stosowanie się do zaleceń fizjoterapeutów. <p>Dawka: 250 mg raz dziennie (<40 kg) lub 500 mg raz dziennie (≥40 kg) trzy razy w tygodniu.</p> <p>Ocena odpowiedzi</p> <p>Wystąpienie efektu działania (co najmniej 2 miesiące) i wymagane jest stosowanie przez minimum 4, a preferencyjnie 6 miesięcy. W przypadku pozytywnej odpowiedzi zaleca się redukcję częstości dawkowania do 3 dni w tyg. (w schemacie: pon/śr/pt).</p> <p>Efekty uboczne</p> <p>Teoretycznie mogą wystąpić zaburzenia funkcji wątroby i przemijające szumy uszne. Testy czynności wątroby powinny być przeprowadzane za każdym razem, gdy pobierana jest próbka krwi, a także podczas corocznej oceny stanu zdrowia. Należy unikać długoterminowego stosowania azytromycyny i erytromycyny ze względu na potencjalny efekt synergistyczny. W literaturze są pewne obawy co do stosowania azytromycyny w monoterapii NTM, doświadczenie i obserwacje autorów wytycznych sugerują jednak, że długookresowe stosowanie azytromycyny może zmniejszyć ryzyko NTM.</p> <p><u>Oporny na leczenie świszczący oddech/ciężka choroba dolnych dróg oddechowych</u></p> <p>Brak dowodów na przeciwwskazanie do stosowania azytromycyny. Dawka: 250 mg raz dziennie (<40 kg) lub 500 mg raz dziennie (≥40 kg) podawana codziennie przez 6 miesięcy może efekt korzystna, widoczny dopiero po 2 miesiącach</p> <p><u>Choroba wątroby</u></p> <p>U dzieci z powiększoną wątrobą, znacznie podwyższonymi wynikami prób wątrobowych, zaburzeniami krzepnięcia lub marskością wątroby w ramach leczenia standardowego zaleca się stosowanie m.in. kwasu fusydowego, minocykliny, ryfampycyny i azytromycyny.</p>
--	--	--

*Definicje stopni rekomendacji wg. *US Preventive Services Task Force*: stopień rekomendacji I – aktualne dowody są niewystarczające, aby ocenić stosunek korzyści do ryzyka danej interwencji. Dowodów brakuje, są niskiej jakości lub sprzeczne, a stosunek korzyści do ryzyka nie może być określony.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w mukowiscydozie - **wszystkie rekomendują stosowanie azytromycyny**. Polskie wytyczne (PTM 2016) opierają na rekomendacjach ECFS 2014 (opisane w Tabeli 4). 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 zapalenie 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 przeciwwzapalnego/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 przeciwwzapalny, 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).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz wytyczne z opracowania AOTM-OT-434-32/2014, stosowanie **azytromycyny w mukowiscydozie (CF)**, jest:

- **rekomendowane** do przewlekłego podawania chorym od 6 r.ż., u których w drogach oddechowych stale stwierdza się obecność bakterii *P. aeruginosa*;
- **zasadne** w leczeniu długoterminowym 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 zaostreń w klatce piersiowej;
- **zalecane do rozważenia** przewlekłego podawania chorym od 6 r.ż., u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii *P. aeruginosa* w drogach oddechowych;
- **wskazane** jako akceptowalna alternatywa w leczeniu przebiegów wirusowych oraz infekcji niewiadomego pochodzenia;
- **rekomendowane** w leczeniu infekcji *H. influenzae* 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 przeciwwzapalnego/immunomodulującego. Azytromycyna **nie jest rekomendowana** w profilaktyce infekcji *H. influenzae*, ze względu na ryzyko oporności wobec *S. aureus*, chyba że nie ma innej opcji do wyboru;
- **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; zgodnie z Polskimi wytycznymi: 5-10 mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę);
- **zalecane** w leczeniu infekcji układu oddechowego, zwłaszcza jeśli rozważa się mykoplazmę lub chlamydię;
- **rekomendowane** w schematach leczenia infekcji prątkami niegruźliczymi (NTM);
- **uzasadnione** w zarostowym zapaleniu oskrzelików (BO) lub zespole zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS) w przypadku pacjentów oczekujących na przeszczep;
- **potencjalnie korzystne** w terapiach opornego na leczenie świszczącego oddechu i ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych;
- **stosowane w ramach terapii standardowej** u dzieci z powiększoną wątrobą, znacznie podwyższonymi wynikami prób wątrobowych, zaburzeniami krzepnięcia lub marskością wątroby.

4.2. Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu przeprowadzono w dniu 4 stycznia 2017 r. Podczas wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne decyzje refundacyjne, wszystkie opublikowano na stronie nowozelandzkiej organizacji HTA: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Zgodnie z odnalezionymi dokumentami azytromycyna finansowana jest w ramach „Unapproved Indication”, co najprawdopodobniej jest odpowiednikiem wskazań pozarejestacyjnych w Polsce (<http://www.pharmac.govt.nz/2017/01/01/Schedule.pdf>). Stanowiska PTAC dotyczące refundacji azytromycyny w CF publikowane w okresie 2012-2016 r. wskazują, że **oceniana technologia była finansowana z ograniczeniem do pacjentów z przewlekłą infekcją *P. aeruginosa* lub bakteriami gram-ujemnymi spokrewnionymi z *Pseudomonas* w terapii trwającej maksymalnie 5 dni dostępnej na receptę**, przy czym, w tym i niektórych innych wskazaniach, za odpowiednią zgodą dopuszczono możliwość zniesienia ograniczenia w zakresie czasu terapii. W 2016 ograniczenie dotyczące maksymalnego okresu trwania terapii zostało usunięte dla powyższego wskazania. W treści rekomendacji PTAC z października 2012 przedstawiono komentarze odnoszące się do obaw w kwestii finansowania azytromycyny dla pacjentów z CF i przewlekłą infekcją *P. aeruginosa*, ze względu na ryzyko oporności *Pseudomonas*. Wśród kontrargumentów podano, że azytromycyna nie jest stosowana z uwagi na jej bezpośrednie działania przeciwbakteryjne, oraz powołano się na badania *in vitro* sugerujące efekt azytromycyny polegający na obniżaniu produkcji czynników wirulentnych i na wspieraniu działania innych antybiotyków wobec *P. aeruginosa*.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla stosowania azytromycyny w CF.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PTAC, 2012	<p>2016</p> <p>PHARMAC rekomenduje dalsze finansowanie azytromycyny w CF zgodnie z decyzją w 2012 r., przy czym usunięto ograniczenie dotyczące maksymalnie 5-dniowej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W wyniku konsultacji uznano, że ograniczenie do maksymalnie 5 dni terapii z zastosowaniem azytromycyny będzie dotyczyło tylko określonych wskazań: infekcji <i>Mycoplasma genitalium</i>, kiedy leczenie I linii zawiodło, oraz krztuśca i chlamydii.
	<p>2013</p> <p>PHARMAC rekomenduje finansowanie azytromycyny (tabletki 250 mg, 500 mg) w leczeniu szpitalnym z ograniczeniami m.in. do pacjentów z CF i przewlekłą infekcją <i>P. aeruginosa</i> lub bakteriami gram-ujemnymi spokrewnionymi z <i>Pseudomonas</i>.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Brak</p>
	<p>2012 (październik)</p> <p>PHARMAC rekomenduje finansowanie azytromycyny (tabletki, 250g, 500g) z następującymi ograniczeniami: maksymalnie 5-dniowa terapia na receptę (250 g) oraz maksymalnie 8 dostępnych zamówień „Practitioner’s Supply Order” (250g, 500g). Za zgodą można odstąpić od ograniczenia w przypadku niektórych grup pacjentów, m.in. u chorych z mukowiscydozą i przewlekłą infekcją <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lub gram-ujemnymi spokrewnionymi z <i>Pseudomonas</i> (wskazania zdefiniowane przez PHARMAC jako „Unapproved Indications”).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Poddano dyskusji kwestię finansowania azytromycyny dla pacjentów z CF i przewlekłą infekcją <i>P. aeruginosa</i>, ponieważ <i>Pseudomonas</i> może stać się oporna na działanie azytromycyny. • W przypadku pacjentów z CF, którzy mają przewlekłą infekcję <i>P. aeruginosa</i>, azytromycyna nie jest

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>stosowana ze względu na jej bezpośrednie działania przeciwbakteryjne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania <i>in vitro</i> sugerują, że azytromycyna oraz w różnym stopniu inne antybiotyki makrolidowe, mogą działać poprzez obniżanie produkcji czynników wirulentnych przez bakterie, a także poprzez wspieranie działania innych antybiotyków wobec <i>P. aeruginosa</i> i modulację odpowiedzi zapalnej gospodarza. <p>2012 (sierpień) PHARMAC rekomenduje finansowanie azytromycyny w granulkach do sporządzenia zawiesiny doustnej (200 mg / 5 ml) z następującymi ograniczeniami: maksymalnie 5-dniowa terapia na receptę. Za zgodą można odstąpić od ograniczenia w przypadku niektórych grup pacjentów, m.in. u chorych z mukowiscydozą i przewlekłą infekcją <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lub gram-ujemnymi spokrewnionymi z <i>Pseudomonas</i> (wskazania zdefiniowane przez PHARMAC jako „Unapproved Indications”).</p>

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwagi na uwarunkowania prawne (opracowanie nr AOTM-OT-434-32/2014).

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania azytromycyny w mukowiscydozie, przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wykorzystanego na potrzeby opracowania nr AOTM-OT-434-32/2014 (data ostatniej aktualizacji: 04.01.2017 r.). Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.2);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.2);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.2).

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

Populacja: chorzy na mukowiscydozę;

Interwencja: azytromycyna oraz w przypadku nieodnalezienia publikacji odnoszących się bezpośrednio do analizowanej substancji czynnej włączano również publikacje odnoszące się do grupy leków do której należy azytromycyna – makrolidy;

Komparator: nie ograniczono;

Punkty końcowe: nie ograniczono;

Typ publikacji: przegląd systematyczny 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: ze względu na liczbę odnalezionych publikacji oraz dostępność przeglądów systematycznych, z i bez metaanalizy, w wyszukiwaniu ograniczono się jedynie do publikacji o tej metodyce, jako do dowodów o najwyższej wiarygodności, zgodnie z EBM. W przeglądzie odnalezionych tytułów uwzględniono jedynie te prace, które były dostępne w postaci pełnych tekstów.

Dodatkowo ze względu na fakt, iż niniejsze opracowanie jest aktualizacją opracowania nr AOTM-OT-434-32/2014 zdecydowano się na zawężenie okresu objętego wyszukiwaniem do daty przeprowadzenia wyszukiwania na potrzeby wspomnianego opracowania (w przypadku bazy Medline okres objęty wyszukiwaniem to 18.12.2014 – 03.01.2017 r.; w przypadku bazy Embase okres objęty wyszukiwaniem to lata 2014-2017; w przypadku bazy The Cochrane Library okres objęty wyszukiwaniem to listopad 2014 – styczeń 2017 r.).

Spośród 71 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów oraz usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 28 publikacji (11 badań wtórnych oraz 17 badań pierwotnych). Po przejrzaniu pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono:

- 2 badania wtórne (Chopra 2015 i Onakpoya 2015);
- 4 badania pierwotne (Emiralioglu 2016, Coolen 2015, Lenehan 2016, Anstead 2014).

Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. „8.4 Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów”.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Zgodnie z opracowaniem AOTM-OT-434-32/2014:

„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 (Southern 2012, Wilms 2012, Zarogoulidis 2012, Cai 2011, Bręborowicz 2011).

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

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.

Poniżej przedstawiono wyniki powyższego przeglądu systematycznego.

Wyniki analizy skuteczności AZM vs. PLC:

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

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

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

W niniejszym raporcie opisano również tak jak wspomniano badania, które dotyczyły długookresowej oceny zastosowania azytromycyny, ewentualnych interakcji z tobramycyną oraz związku pomiędzy stosowaniem azytromycyny a częstością występowania zakażeń *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC). Wskazują one na trwałość odpowiedzi na leczenie azytromycyną, zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz poprawienie przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży chorych na CF niezakażonych *P. aeruginosa* (Saiman 2012). Stwierdzono ponadto brak związku pomiędzy przewlekłym stosowaniem azytromycyny, a rozwojem chorób spowodowanych przez MABS (Catherinot 2013). Wykazano natomiast możliwe działanie antagonizujące azytromycyny względem tobramycyny w leczeniu chorych na mukowiscydozę z infekcją dróg oddechowych spowodowanych *P. aeruginosa* (Nick 2014).”

Aktualizacja danych

Poniżej przedstawiono informacje odnalezione w wyniku przeprowadzonej aktualizacji opracowania AOTM-OT-434-32-2014. Odnalezione doniesienia naukowe są zgodne i potwierdzają wnioski z opracowania AOTM-OT-434-32-2014

Badania wtórne:

Tabela 7. Opis badań wtórnych uwzględnionych w ramach aktualizacji opracowania AOTM-OT-434-32/2014

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p>Chopra 2015 (pełen tekst) Źródło finansowania: Brak danych</p>	<p>Cel: Próba podsumowania różnych terapii stosowanych w celu przedłużenia i poprawy jakości życia pacjentów z mukowiscydozą</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid).</p>	<p>Zawarto jedynie informacje, że przeprowadzono przegląd badań klinicznych opublikowanych i w toku, metaanaliz oraz przeglądów systematycznych odnoszących się do leków stosowanych w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą.</p>	<p>Wyniki i wnioski: Azytromycyna ma działanie zarówno przeciwbakteryjne, jak i przeciwzapalne, polegające m.in. na redukcji uwalniania cytokin prozapalnych przez monocyty i komórki śródbronka, chociaż to może nie mieć bezpośredniego wpływu na <i>P. aeruginosa</i>. W badaniach wykazano związek między stosowaniem azytromycyny, a poprawą czynności płuc. Badania te wykazały również korzystny wpływ na liczbę zaostrzeń mukowiscydozy, długość hospitalizacji oraz konieczność stosowania innych antybiotyków. Poprawę czynności płuc obserwowano u pacjentów z przewlekłą infekcją <i>P. aeruginosa</i> lecz nie w przypadku pacjentów bez tej bakterii. Inne korzystne efekty, takie jak redukcja liczby zaostrzeń, były odnotowane w obu grupach. Stwierdzono poprawę w zakresie FEV₁, MD = 3,97%, (95% CI: 1,74, 6,19%). Poprawę tę obserwowano także po 6 miesiącach terapii. Raportowano mniej zaostrzeń, jako że prawdopodobieństwo niewystąpienia objawów zaostrzenia było 1,96 raz większe u pacjentów leczonych azytromycyną. Działania niepożądane azytromycyny są ogólnie dobrze tolerowane. Powszechnie występujące skutki uboczne obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i biegunka. dobowy schemat leczenia jest lepiej tolerowany niż dawkowanie tygodniowe, ze względu na mniejsze objawy ze strony układu pokarmowego. W niektórych badaniach raportowano ototoksyczność, lecz nie zaobserwowano żadnych różnic względem PLC. Wykazano również zwiększone występowanie przypadków infekcji NTM opornych na działanie leku. Azytromycyna może powodować wydłużenie odstępu QTc, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania z innymi lekami, które również mają podobny efekt. Z drugiej strony, w populacji ogólnej bez czynników ryzyka związanych z układem sercowo-naczyniowym azytromycyna nie zwiększa ryzyka zgonu sercowego.</p>
<p>Onakpoya 2015</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki antybiotykowej w zapobieganiu infekcji bakteryjnych dolnych dróg oddechowych u dzieci z grup wysokiego ryzyka w wieku ≤12 lat.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie*: CENTRAL, DARE, MEDLINE (via OvidSP; 1946-13.02.2015), MEDLINE In-Process (via OvidSP; 1946-13.02.2015)</p>	<p>Populacja: dzieci z grup wysokiego ryzyka (m.in. HIV, anemia sierpowata, mukowiscydoza, rak) w wieku ≤12 lat.</p> <p>Interwencja: antybiotyki podawane dożylnie lub doustnie** w ramach profilaktyki infekcji.</p> <p>Komparator: brak leczenia, PLC.</p> <p>Punkty końcowe: częstość bakteryjnych infekcji dolnych dróg oddechowych (pierwszorzędowy), funkcje kliniczne, przyjęcia do szpitala, śmiertelność, wzrost, stosowanie drugorzędowych antybiotyków, czas wolny od szkoły i pracy rodziców, jakość życia i zdarzenia niepożądane</p> <p>Badania: RCT</p>	<p>Wyniki: włączono 4 badania uwzględniające łącznie 429 pacjentów z mukowiscydozą. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 6 do 36 miesięcy**. 3 badania finansowane były przez organizacje charytatywne, zaś 1 z funduszy rządowych.</p> <p>Wyniki metaanalizy dwóch badań (Clement 2006, Salman 2010; N = 312), w których oceniano korzyści profilaktyki z zastosowaniem azytromycyny (antybiotyk podawano doustnie nieprzerwanie przez okres trwania badania, przez 3 dni w tygodniu) wykazały znaczącą redukcję w częstości występowania zaostrzeń ze strony płuc w porównaniu z PLC (RR 0,60; 95% CI 0,48-0,76; p < 0.0001). Metaanaliza tych samych badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany FEV₁ względem wartości bazowej dla porównania azytromycyna vs PLC (MD 1,04; 95% CI 1,68-3,76). W jednym badaniu (Clement 2006; N=82) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) (MD -2,9%; 95% CI -2,3-8,2) dla profilaktyki azytromycyną w odniesieniu do grupy PLC. Statystycznie znamiennej różnic między azytromycyną a grupą kontrolną nie raportowano również dla liczby hospitalizacji (MD -1%; 95% CI -8%-7%; p = 0.84) w badaniu Salman 2010 (N=260). W badaniu Clement 2006 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktacji BMI między grupami w 6 miesiącu obserwacji (MD 0,18, 95% CI -0,02 to 0,35). Z kolei w badaniu Salman 2010 raportowano znaczący wzrost w BMI w grupie interwencji w porównaniu z kontrolą w 12 miesiącu obserwacji</p>

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
	EMBASE (via OvidSP; 1974-12.02.2015), SCIE (1945-13.02.2015), CPCIS (1990-13.02.2015), ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, piśmiennictwo odnalezionych prac.	kontrolowane PLC lub brakiem leczenia	<p>(MD 0,34 kg/m² , 95%CI 0,15-0,52; p = 0,001). W tym samym badaniu nie wykazano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do zmiany wzrostu (MD 0,04 cm; 95% CI -0,41-0,33; p = 0,83), przy czym odnotowano znacząco większy wzrost w przypadku wagi ciała po zastosowaniu azytromycyny w porównaniu z kontrolą w 12 miesiącu (MD 0,58 kg; 95% CI 0,14-1,02, p = 0,01). W badaniu Clement 2006 całkowita liczba cykli antybiotykowych była znacząco mniejsza w przypadku doustnie podawanej azytromycyny niż kontroli (count ratio 0,59; 95% CI 0,36 -0,98; p = 0,05). Profilaktyka z zastosowaniem doustnej azytromycyny zmniejszyła zapotrzebowanie na postać doustną tego leku w przypadku zaostrzeń ze strony płuc, redukcja ta jednak nie osiągnęła istotności statystycznej (count ratio 1,00; 95% CI 0,54-1,88). W badaniu Salman 2010 raportowano znaczącą redukcję w stosowaniu doustnej azytromycyny w grupie interwencji badanej względem grupy kontrolnej (65/131 (50%) vs 99/129 (77%); p < 0,001). Nie stwierdzono istotnych różnic między doustną azytromycyną a kontrolą w przypadku odsetka dzieci, u których rozpoczęto podawanie antybiotyków doustnych - 11/131 vs 14/129 (MD -3%; 95%CI -10%-5%, p = 0,54). Podobnie, brak istotności statystycznej wykazano w odniesieniu do odsetka dzieci, u których rozpoczęto podawanie antybiotyków wziewnych - 15/131 vs 21/129 (MD -5%; 95% CI -13%-4%; p = 0,29). W badaniu Salman odnotowano znaczący wzrost w częstości infekcji opornych na antybiotyki makrolidowe <i>S. aureus</i> i <i>H. influenzae</i> w grupie azytromycyny w porównaniu z kontrolą, odpowiednio 27% (95% CI 14%-38%; p < 0,001) i 7% (95% CI 2%-13%, p = 0,01). Nie zaobserwowano jednak różnic w częstości infekcji innymi patogenami bakteryjnymi, w tym <i>Burkholderia cepacia</i> i NTM. W tym samym badaniu, porównanie z kontrolą wykazało mniejszy odsetek dzieci z oporną na NTM infekcją <i>S. aureus</i>, 37/131 (28%) vs 46/128 (36%), wartość ta nie była istotna statystycznie. Wpływ na jakość oceniano tylko w jednym badaniu – Clement 2006. Zgodnie z wynikami tej próby, jakość życia mierzona kwestionariuszem Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) oceniającym jakość życia u pacjentów pediatrycznych i dorosłych. Nie odnotowano znamienych różnic między grupami w odniesieniu do punktacji ogólnej oraz dotyczącej aspektów fizycznych i psychospołecznych. Wpływ azytromycyny na częstotliwość zdarzeń niepożądanych badano w pracach Clement 2006 i Salman 2010, ale metaanaliza nie była możliwa do przeprowadzenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Clement 2006 były bóle brzucha, biegunka, bóle głowy, ucha, infekcje nosa i gardła, nudności, wymioty i krwioplucie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w występowaniu najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych. Z kolei w badaniu Salman 2010 najczęściej odnotowywano kaszel, ból głowy, gorączkę, wymioty, ból brzucha i zmęczenie, różnice między grupami (lek vs PLC) nie były jednak istotne statystycznie (11% vs 9%). Nie wykazano również znamienych różnic w częstości występowania łącznie zdarzeń niepożądanych ciężkich i nieciężkich pomiędzy grupą azytromycyny a kontrolą, za wyjątkiem kaszlu i kaszlu produktywnego, które były znacząco mniejsze w grupie badanej, odpowiednio p < 0,001 i p = 0,01. W obu badaniach stopień zgodności leczenia z zaleceniami lekarza prowadzącego (<i>adherence rate</i>) między grupą interwencji a kontrolą był wysoki (90-95%), bez istotnych różnic między ramionami.</p> <p>Według autorów opracowania, jakość dowodów według GRADE w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń ze strony płuc jest wysoka, a w przypadku zmiany FEV₁ względem wartości bazowej - umiarkowana</p> <p>Wnioski: W przypadku dzieci z mukowiscydozą w wieku 12 lat lub mniej profilaktyka z zastosowaniem azytromycyny zmniejsza ryzyko zaostrzeń ze strony płuc. W tej samej grupie pacjentów profilaktyka z wykorzystaniem cyprofloksacyny**** nie zmniejsza częstości występowania infekcji <i>Pseudomonas</i>, ale może zwiększać ryzyko</p>

Badanie	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
			nabycia oporności przez niektóre szczepy bakterii.

*pełne nazwy przeszukanych baz danych: CENTRAL - Central Register of Controlled Trials; DARE - Database of Abstracts of Reviews of Effects; MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; EMBASE - Excerpta Medica dataBASE; SCIE - Science Citation Index Expanded; CPCIS - Conference Proceedings Citation Index-Science

**Dawkowanie azytromycyny w badaniu Clement 2006: 250 mg w tabletkach raz dziennie przez 3 dni w tygodniu, jeśli waga była mniejsza niż 40 kg lub dwa razy dziennie przez 3 dni w tygodniu jeśli waga była równa lub większa niż 40 kg; w badaniu Salman 2010: 250 mg w tabletkach (waga od 18 do 35,9 kg) lub 500 mg (waga 36 kg lub powyżej) przez 3 dni w tygodniu

***okres obserwacji w badaniu Clement 2006: 12 miesięcy; w badaniu Salamn 2010: 24 tygodnie (28 tygodni w przypadku zdarzeń niepożądanych i leków towarzyszących)

****interwencja nie jest refundowana w Polsce

Badania pierwotne:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości randomizowanych prób klinicznych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami wyszukiwania. Z tego względu zidentyfikowane publikacje opisano w formie skrótowej, koncentrując się głównie na celu, metodyce oraz najważniejszych wynikach i wnioskach z badania.

Emiralioglu 2016

Cel i metodyka: zbadanie wpływu długotrwałego stosowania azytromycyny na funkcje płuc, stan odżywienia i liczbę zaostrzeń ze strony płuc. W tym celu autorzy przeprowadzili badanie retrospektywne, analizując dane 630 pacjentów leczonych w okresie od maja 2007 do grudnia 2014 w Hacettepe University Department of Pediatric Pulmonology (Ankara, Turcja). Do badania włączono 24 pacjentów, mediana wieku wyniosła 14,7 roku (zakres (4-23)), mediana czasu stosowania azytromycyny wyniosła 14 miesięcy (zakres 6-60). Azytromycyna stosowana była 3 razy w tygodniu w dawce 10 mg / kg. Oceniano funkcje płuc, posiew z płwociny, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz liczbę zaostrzeń ze strony płuc. Stan pacjenta oceniano na początku badania oraz podczas wizyt w 6, 9 i 12 miesiącu.

Wnioski: autorzy publikacji wnioskuje, że minimum 6-cio miesięczna terapia azytromycyną prowadzi do istotnego zmniejszenia liczby zaostrzeń ze strony płuc, które wymagają dodatkowej antybiotykoterapii oraz poprawy stanu odżywienia. Pomimo wzrostu antybiotykoodporności *P. aeruginosa* oraz częstości kolonizacji *S. aureus* wrażliwych na metycylinę obniżenie częstości ciężkich zaostrzeń u pacjentów otrzymujących azytromycynę skutkuje klinicznie korzystnym efektem. W związku z powyższym długoterminowe stosowanie azytromycyny może być rozważone w celu spowolnienia pogorszenia funkcji płuc u pacjentów z mukowiscydozą zakażonych *P. aeruginosa*.

Lenahan 2016

Cel i metodyka: określenie czy przewlekłe podawanie azytromycyny pacjentom pediatrycznym z CF prowadzi do klinicznie istotnego przewidywalnego wzrostu w odstępach QTc. Do badania włączono pacjentów w wieku 0-21 lat przewlekłe stosujących azytromycynę w ośrodku badawczym Central Connecticut Cystic Fibrosis Center. Monitorowanie EKG rozpoczęto w 2009 roku, początkowo (2011 r.) badanie było retrospektywnym opisem wyników, a później miało charakter prospektywny. Wyniki z przed i po monitorowaniu EKG posłużyły do obliczeń różnic między odstępami QTc pacjentów po terapii azytromycyną i QTc pacjentów przed zastosowaniem azytromycyny. Pacjentów stratyfikowano ze względu na wiek, płeć i genotyp.

Wyniki i wnioski: przewlekła terapia azytromycyną nie wydłuża odstępu QTc u pacjentów pediatrycznych z CF; wzrost odstępu QTc wykazano jedynie w podgrupie młodych mężczyzn.

Coolen 2015

Cel i metodyka: ocena wpływu różnych leków stosowanych u dorosłych pacjentów z CF, infekcją NTM oraz podatnością na leki makrolidowe. Przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne, w którym porównano dorosłych pacjentów z CF i potwierdzoną obecnością NTM (N=41) w izolatach z indywidualnie dopasowanymi pacjentami z CF z niepotwierdzoną obecnością NTM w posiewie śliny (N=155). Badanie przeprowadzono w Pulmonary Department at Cochin University Hospital (Francja). Populacja leczonych w szpitalu pacjentów z CF liczyła 311 pacjentów w 2006 r i stopniowo do końca trwania badania zwiększyła się do 347 pacjentów (maj 2010). Pacjenci byli rutynowo badani przesiewowo w kierunku infekcji NTM. Zastosowano kryteria diagnostyczne dla NTM zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society 2007

Wyniki i wnioski: otrzymane wyniki sugerowały, że długookresowe stosowanie azytromycyny związane było z redukcją występowania NTM w izolatach.

Anstead 2014

Cel i metodyka: autorzy opisują wyniki 6-cio miesięcznego badania RCT mającego na celu ocenę skuteczności azytromycyny u dzieci z mukowiscydozą, które nie są zakażone *P. aeruginosa* (badanie Salman 2010, które zostało uwzględnione w przeglądzie Onakpoya 2015). Do badania włączono 260 pacjentów i zrandomizowano do grupy stosującej azytromycynę (n=131) lub placebo (n=129). Na początku badania pacjenci mieli łagodną chorobę płuc mierzoną przy użyciu FEV1 – średnia dla azytromycyny – 98%; SD=3,3; średnia dla placebo – 100%, SD=3,1.

Wnioski: w okresie 6-ciu miesięcy w grupie azytromycyny odnotowano 28/131 (21%) pacjentów, z co najmniej jednym zaostrzeniem, natomiast w grupie placebo co najmniej jedno zaostrzenie wystąpiło u 50/129 (39%) pacjentów. 7/131 (5%) w grupie azytromycyny oraz 9/129 (7%) pacjentów doświadczyło wielokrotnych zaostrzeń (maksimum 3 zaostrzenia na pacjenta). Autorzy publikacji nie przedstawili obliczeń statystycznych mających na celu porównanie obu grup. Autorzy podsumowują, że najczęstszym objawem zaostrzenia był kaszel. U Pacjentów doświadczających zaostrzeń nie odnotowano istotnych zmian w funkcjonowaniu płuc czy zmian masy ciała, w stosunku do pacjentów bez zaostrzeń. Jednak pacjenci z grupy azytromycyny, którzy nie mieli zaostrzeń w okresie badania wykazywali istotnie większy wzrost masy ciała. Potrzebne są dalsze badania nad wpływem zaostrzeń u pacjentów z łagodną chorobą płuc bez zakażenia *P. aeruginosa*.

5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL: AzitroLEK tabletki, Sumamed i Zetamax

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 śmiertelnych). 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 przeciwartymiczne 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”.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Aktualizacja

W dniu 5 stycznia 2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania azytromycyny na stronach URPL i FDA.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa URPL. Przeszukano stronę internetową URLP - <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>, oraz dodatkowo wykorzystano stronę internetową Centrum Informacji o Leku - <http://www.leki-informacje.pl/komunikaty-urpl>. Wyszukiwanie na stronie URPL przeprowadzono z wykorzystaniem słowa kluczowego azytro* oraz azithro*. Stronę Centrum Informacji o Leku przeszukano z wykorzystaniem słów kluczowych „azytromycyna”, „azithromycin”.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmian w ulotce dla leku Zithromax (azytromycyna), tabletki, pojedyncza dawka do sporządzenia roztworu do iniekcji i zawiesiny doustnej, zatwierdzonych przez FDA Center for Drug Evaluation and Research:

- 2016, maj:

- w części „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”: dodano informacje dotyczące nadwrażliwości - raportowano przypadki śmiertelne. Zgłaszano reakcje na lek związane z eozynofilią

i objawami układowymi (DRESS – ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Pomimo początkowo udanego leczenia objawów alergicznych, po zakończeniu terapii antyalergicznego, u części pacjentów nawracały objawy alergiczne, pomimo zakończenia stosowania azytromycyny. Wśród pacjentów leczonych azytromycyną zgłaszano rzadko występujące poważne reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksję i reakcje dermatologiczne w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną martwicę naskórka.

- w części „Działania niepożądane”: dodano informację o reakcjach na lek związanych z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS – ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

- 2011, styczeń:

- w części „Przeciwwskazania”: Zithromax jest przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem żółtaczką cholestatyczną / zaburzeniami wątroby, które wiążą się z wcześniejszym stosowaniem azytromycyny.

- w części „Ostrzeżenia”: dodano informację o hepatotoksyczności – raportowano zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę wątroby i niewydolność wątroby, niektóre z nich prowadziły do śmierci pacjenta. Należy natychmiast przerwać stosowanie azytromycyny, jeśli wystąpią objawy zapalenia wątroby.

- w części „Działania niepożądane”: na podstawie danych postmarketingowych raportowano działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności wątroby.

- 2010, sierpień:

- w części „Działania niepożądane”: na podstawie danych postmarketingowych - Układ pokarmowy: anoreksja, zaparcia, niestrawność, wzdęcia, wymioty / biegunka rzadko skutkująca odwodnieniem, rzekomobłoniaste zapalenia okrężnicy, zapalenie trzustki, kandydoza jamy ustnej, zwężenie odzwiernika oraz rzadkie przypadki przebarwienia języka.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225814.htm>

- Dodatkowo na stronie FDA odnaleziono komunikat bezpieczeństwa z dnia 12 marca 2013 r., który jest aktualizacją komunikatu z dnia 17 maja 2012 roku:

FDA ostrzega opinię publiczną, że azytromycyna (leki Zithromax lub Zmax) może spowodować nieprawidłowe zmiany w aktywności elektrycznej serca, które mogą prowadzić do potencjalnie śmiertelnego nieregularnego rytmu serca. Pacjenci z grupy szczególnego ryzyka (wydłużenie odstępu QT, niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi, wolniejsze niż normalne tętno lub stosowanie niektórych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub zaburzeń rytmu serca). Niniejszy komunikat był wynikiem przeglądu badań przeprowadzonych przez naukowców, a także badań przeprowadzonych przez producenta leku, które miały na celu ocenę potencjału azytromycyny do powodowania nieprawidłowych zmian w aktywności elektrycznej serca. Informacje te znalazły odzwierciedlenie w ChPL leków zawierających azytromycynę (patrz wyżej – informacje na podstawie ChPL).

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM343347.pdf>

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz opracowanie nr AOTM-OT-434-32/2014.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W porównaniu do opracowania AOTM-OT-434-32/2014, które uwzględniało dane z Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r., na dzień przekazania niniejszego opracowania aktualne jest Obwieszczenie MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. Zmiany opisano poniżej:

- W przypadku grupy limitowej 101.1, „Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne” zmiany dotyczą leków: AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, EAN: 5907626702682 oraz Azycyna, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, EAN: 5909990073566, dla których rozszerzono zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją o mukowiscydozę.

W przypadku tej grupy limitowej widoczny jest spadek wysokości limitu finansowania dla wszystkich leków refundowanych w mukowiscydozie. W przypadku większości leków urzędowa cena zbytu uległa nieznacznemu obniżeniu. Widoczny jest również nieznaczny wzrost wartości dopłat pacjentów, który odnosi się do większości leków z grupy limitowej 101.1, „Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne”.

- W przypadku grupy limitowej 101.2, „Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne” zmiany dotyczą leków: Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909990969876; AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, EAN: 5909997214023; AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, EAN: 5909997223537; AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909997214030; AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909997223551. dla których rozszerzono zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją o mukowiscydozę. Dodatkowo w stosunku do Obwieszczenia z 19 grudnia 2014 r. z refundacji we wskazaniu mukowiscydoza usunięto leki: Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909990609925; Azitrin, tabl. powl., 250 mg, EAN: 5909990635641; Azitrin, tabl. powl., 500 mg, EAN: 5909990635702.

W przypadku tej grupy limitowej wysokość limitu finansowania nie zmieniła się dla żadnego z leków. W przypadku wszystkich leków urzędowa cena zbytu uległa nieznacznemu obniżeniu, a co za tym idzie spadła wysokość dopłaty pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono aktualne dane, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

Tabela 8. Finansowanie produktów leczniczych zawierających azytromycynę w mukowiscydozie, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDS
101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne									
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 37,5 ml (1500 mg)	5907626702682	31,32	32,89	38,96	28,45	mukowiscydoza	50%	24,74
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (400 mg)	5909990635320	14,8	15,54	17,95	7,59	mukowiscydoza	50%	14,16
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml (800 mg)	5909990635337	21,71	22,8	26,84	15,17	mukowiscydoza	50%	19,26
AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990635344	25,06	26,31	31,62	22,76	mukowiscydoza	50%	20,24
Azycyna, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	20 ml	5909990073566	17,55	18,43	22,46	15,17	mukowiscydoza	50%	14,88
Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742110	15,12	15,88	18,29	7,59	mukowiscydoza	50%	14,5
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 20 ml	5909990742219	25,92	27,22	31,26	15,17	mukowiscydoza	50%	23,68
Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml	1 but.po 30 ml	5909990742226	34,56	36,29	41,6	22,76	mukowiscydoza	50%	30,22
Zetamax, granulaty o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g	1 but.po 2 g	5909990707577	33,18	34,84	42,1	37,93	mukowiscydoza	50%	23,14
101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne									
Azibiot, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909991054816	15,61	16,39	19,03	9,11	mukowiscydoza	50%	14,48
Azigen, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	5909990859887	15,55	16,33	18,97	9,11	mukowiscydoza	50%	14,42
Azigen, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909990859955	15,55	16,33	18,97	9,11	mukowiscydoza	50%	14,42
Azimycin, tabl. powl., 125 mg	6 szt.	5909991034313	17,82	18,71	20,14	4,56	mukowiscydoza	50%	17,86
Azimycin, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	5909991034412	18,36	19,28	21,92	9,11	mukowiscydoza	50%	17,37
Azimycin, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909991035518	15,66	16,44	19,08	9,11	mukowiscydoza	50%	14,53
Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg	3 tabl.	5909990969876	12,74	13,38	16,02	9,11	mukowiscydoza	50%	11,47
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	5909990573738	21,6	22,68	25,32	9,11	mukowiscydoza	50%	20,77
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	5909997214023	12,42	13,04	15,68	9,11	mukowiscydoza	50%	11,13
AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg	6 szt.	5909997223537	12,1	12,71	15,35	9,11	mukowiscydoza	50%	10,8
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5909990573752	16,2	17,01	19,65	9,11	mukowiscydoza	50%	15,1
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909997214030	12,42	13,04	15,68	9,11	mukowiscydoza	50%	11,13
AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909997223551	11,99	12,59	15,23	9,11	mukowiscydoza	50%	10,68
Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5909991087319	15,66	16,44	19,08	9,11	mukowiscydoza	50%	14,53
Azycyna, tabl. powl., 250 mg	6 szt. (2 blist.po 3 szt.)	5909991098421	18,9	19,85	22,49	9,11	mukowiscydoza	50%	17,94
Azycyna, tabl. powl., 500 mg	3 szt. (1 blist.po 3 szt.)	5909991098520	10,26	10,77	13,41	9,11	mukowiscydoza	50%	8,86
Nobaxin, tabl. powl., 500 mg	2 szt. (1 blist.po 2 szt.)	5909991108830	12,37	12,99	14,9	6,07	mukowiscydoza	50%	11,87
Sumamed, kaps. twarde, 250 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	5909990742318	21,6	22,68	25,32	9,11	mukowiscydoza	50%	20,77
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	3 szt.	5909990742417	21,6	22,68	25,32	9,11	mukowiscydoza	50%	20,77
Sumamed, tabl. powl., 500 mg	2 szt.	5909990742424	17,28	18,14	20,05	6,07	mukowiscydoza	50%	17,02
Sumamed, tabl. powl., 125 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	5909990846214	21,6	22,68	24,11	4,56	mukowiscydoza	50%	21,83

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Agencja pismem znak OT.434.65.2016.9, z dnia 27.12.2016 r. wystąpiła z prośbą o dane do NFZ, dnia 09.01.2017 r., pismem znak DAIS.624.1.2017 2017.120.JS Agencja otrzymała odpowiedź. Jednak na podstawie otrzymanych danych nie jest możliwe oszacowanie wydatków związanych z finansowaniem azytromycyny u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 E84 (wraz z podkodami). W danych przedstawionych przez NFZ azytromycyna (ani żaden produkt leczniczy zawierający tę substancję czynną) nie jest wymieniona. W związku z powyższym nie jest możliwe przedstawienie danych odnośnie wydatków związanych z refundacją azytromycyny w mukowiscydozie (kod ICD-10 E84, wraz z podkodami). Na podstawie otrzymanych danych możliwe jest jedynie przedstawienie liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 E84 (wraz z podkodami), dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba unikalnych, niepowtarzalnych pacjentów z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10:E84 wraz z podkodami

Rok	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba niepowtarzalnych pacjentów	3 155	3 141	3 121	3 030	3 174	2 752	2 647	2 569

Za bezpodstawne uznano przedstawienie danych na podstawie publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w poszczególnych latach (komunikaty DGL) dlatego, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są oceniane leki. Oceniane wskazanie, czyli mukowiscydoza, stanowi nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną azithromycinum we wskazaniu: mukowiscydoza – w przypadkach innych niż wymienione w ChPL. Wystosowano je na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę białka błonowego CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane regulator*), które jest kanałem chlorkowym błony komórek nabłonkowych i regulatorem innych kanałów jonowych oraz egzo- i endocytozy. Nastęstwem tej mutacji jest upośledzenie transportu chloru z organizmu i zwiększenie absorpcji sodu do komórki, co powoduje zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie w przewodach wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii eksperta klinicznego – prof. dr hab. Haliny Batura-Gabryel – „Obecnie nie stosuje się leków o oddziaływaniu podobnym jak długotrwałe stosowanie azithromycinum”.

Powyżej przytoczona opinia jest zgodna z wnioskami z opracowania AOTM-OT-434-32/2014. Należy zatem stwierdzić, iż dla azytromycyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu nie istnieje lek, który mógłby zostać uznany za jej komparator.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w mukowiscydozie - wszystkie rekomendują stosowanie azytromycyny. Polskie wytyczne (PTM 2016) opierają na rekomendacjach ECFS 2014 (opisane w Tabeli 4). 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 zapalenie 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 zaostrej w klatce piersiowej (RBHPCFT 2017)

Wytyczne RBHPCFT 2017 wskazują, że azytromycyna może stanowić akceptowalną alternatywę w leczeniu przeziębień 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 przeciwwzapalnego/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 terapeutycznej. Lek ten podawany jest jako konwencjonalny antybiotyk w leczeniu infekcji układu oddechowego, zwłaszcza jeśli rozważa się mykoplazmę lub chlamydię, oraz jako środek przeciwwzapalny, 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 diagnozą zarostowego zapalenia oskrzelików (BO) lub zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz wytyczne z opracowania AOTM-OT-434-32/2014, stosowanie **azytromycyny w mukowiscydozie** (CF), jest:

- **rekomendowane** do przewlekłego podawania chorym od 6 r.ż., u których w drogach oddechowych stale stwierdza się obecność bakterii *P. aeruginosa*;
- **zasadne** w leczeniu długoterminowym 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 zaostreń w klatce piersiowej;
- **zalecane do rozważenia** przewlekłego podawania chorym od 6 r.ż., u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii *P. aeruginosa* w drogach oddechowych;
- **wskazane** jako akceptowalna alternatywa w leczeniu przebiegów wirusowych oraz infekcji niewiadomego pochodzenia;
- **rekomendowane** w leczeniu infekcji *H. influenzae* 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 przeciwwzapalnego/immunomodulującego. Azytromycyna **nie jest rekomendowana** w profilaktyce infekcji *H. influenzae*, ze względu na ryzyko oporności wobec *S. aureus*, chyba że nie ma innej opcji do wyboru;
- **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; zgodnie z Polskimi wytycznymi: 5-10 mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę);
- **zalecane** w leczeniu infekcji układu oddechowego, zwłaszcza jeśli rozważa się mykoplazmę lub chlamydię;
- **rekomendowane** w schematach leczenia infekcji prątkami niegruźliczymi (NTM);
- **uzasadnione** w zarostowym zapaleniu oskrzelików (BO) lub zespole zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS) w przypadku pacjentów oczekujących na przeszczep;
- **potencjalnie korzystne** w terapiach opornego na leczenie świszczącego oddechu i ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych;
- **stosowane w ramach terapii standardowej** u dzieci z powiększoną wątrobą, znacznie podwyższonymi wynikami prób wątrobowych, zaburzeniami krzepnięcia lub marskością wątroby.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne decyzje refundacyjne, wszystkie opublikowano na stronie nowozelandzkiej organizacji HTA: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Zgodnie z odnalezionymi dokumentami azytromycyna finansowana jest w ramach „Unapproved Indication”, co najprawdopodobniej jest odpowiednikiem wskazań pozarejestacyjnych w Polsce. Stanowiska PTAC dotyczące refundacji azytromycyny w CF publikowane w okresie 2012-2016 r. wskazują, że **oceniana**

technologii była finansowana, z ograniczeniem do pacjentów z przewlekłą infekcją *P. aeruginosa* lub bakteriami gram-ujemnymi spokrewnionymi z *Pseudomonas* w terapii trwającej maksymalnie 5 dni dostępnej na receptę, przy czym, w tym i niektórych innych wskazaniach, za odpowiednią zgodą dopuszczono możliwość zniesienia ograniczenia w zakresie czasu terapii. W 2016 ograniczenie dotyczące maksymalnego okresu trwania terapii zostało usunięte dla powyższego wskazania. W treści rekomendacji PTAC z października 2012 r. przedstawiono komentarze odnoszące się do obaw w kwestii finansowania azytromycyny dla pacjentów z CF i przewlekłą infekcją *P. aeruginosa*, ze względu na ryzyko oporności *Pseudomonas*. Wśród kontrargumentów podano, że azytromycyna nie jest stosowana z uwagi na jej bezpośrednie działania przeciwbakteryjne, oraz powołano się na badania *in vitro* sugerujące efekt azytromycyny polegający na obniżaniu produkcji czynników wirulentnych i na wspieraniu działania innych antybiotyków wobec *P. aeruginosa*.

Analiza efektywności klinicznej

W ramach aktualizacji opracowania AOTM-OT-434-32/2014 odnaleziono i uwzględniono w niniejszym opracowaniu 2 badania wtórne (Chopra 2015 i Onakpoya 2015) oraz 4 badania pierwotne (Emiralioglu 2016, Coolen 2015, Lenehan 2016, Anstead 2014). Wnioski płynące z odnalezionych doniesień naukowych są zgodne z wnioskami przedstawionymi w opracowaniu AOTM-OT-434-32/2014.

Zgodnie z opracowaniem AOTM-OT-434-32/2014:

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

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

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

Poniżej przedstawiono wyniki powyższego przeglądu systematycznego.

Wyniki analizy skuteczności AZM vs. PLC:

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

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

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

W niniejszym raporcie opisano również tak jak wspomniano badania, które dotyczyły długookresowej oceny zastosowania azytromycyny, ewentualnych interakcji z tobramycyną oraz związku pomiędzy stosowaniem azytromycyny a częstością występowania zakażeń *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC). Wskazują one na trwałość odpowiedzi na leczenie azytromycyną, zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz poprawienie przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży chorych na CF niezakażonych *P. aeruginosa* (Saiman 2012). Stwierdzono ponadto brak związku pomiędzy przewlekłym stosowaniem azytromycyny, a rozwojem chorób spowodowanych przez MABS (Catherinot 2013). Wykazano natomiast możliwe działanie antagonizujące azytromycyny względem tobramycyny w leczeniu chorych na mukowiscydozę z infekcją dróg oddechowych spowodowanych *P. aeruginosa* (Nick 2014).

Analiza bezpieczeństwa azytromycyny - na podstawie ChPL AzitroLEK i ChPL Sumamed

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

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

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-OT-434-32/2013 – „1. Azytromycyna we wskazaniu: mukowiscydoza; 2. Karbocysteina we wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli – u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.

Raport Nr: AOTM-OT-434-32/2013 – „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”.

8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

MEDLINE via PubMed

Tabela 10. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania wtórne, MEDLINE (data wyszukiwania: 2017.01.03)

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 F brosis"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2014/12/18 to 2017/01/03	9

Tabela 11. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania pierwotne, MEDLINE (data wyszukiwania: 2017.01.03)

Search	Query	Items found
#1	Search (((((((((Azythromycin* OR CP-62993 OR CP62993 OR "cp 62933" OR cp62933[Title/Abstract])) OR "Azithromycin"[Mesh]) AND (((("Cystic F brosis" 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 2014/12/18 to 2017/01/03	7

EMBASE via OVID

Tabela 12. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania wtórne, EMBASE (data wyszukiwania: 2017.01.03)

#	Searches	Results
1	exp azithromycin/	28035
2	exp cystic fibrosis/	54542
3	(Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933).ti,ab,kw.	9606
4	1 or 3	28511
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocystic Disease*").ti,ab,kw.	49130
6	2 or 5	61170
7	4 and 6	1357
8	exp "systematic review"/	150424
9	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	159936
10	8 or 9	208966
11	exp meta analysis/	155800

12	(metaanalysis or meta-analysis or "meta analysis").ti,ab,kw.	122271
13	11 or 12	170570
14	10 or 13	300363
15	7 and 14	65
16	#15 (2014-2017)	19

Tabela 13. Azytromycyna w mukowiscydozie – opracowania pierwotne, EMBASE (data wyszukiwania: 2017.01.03)

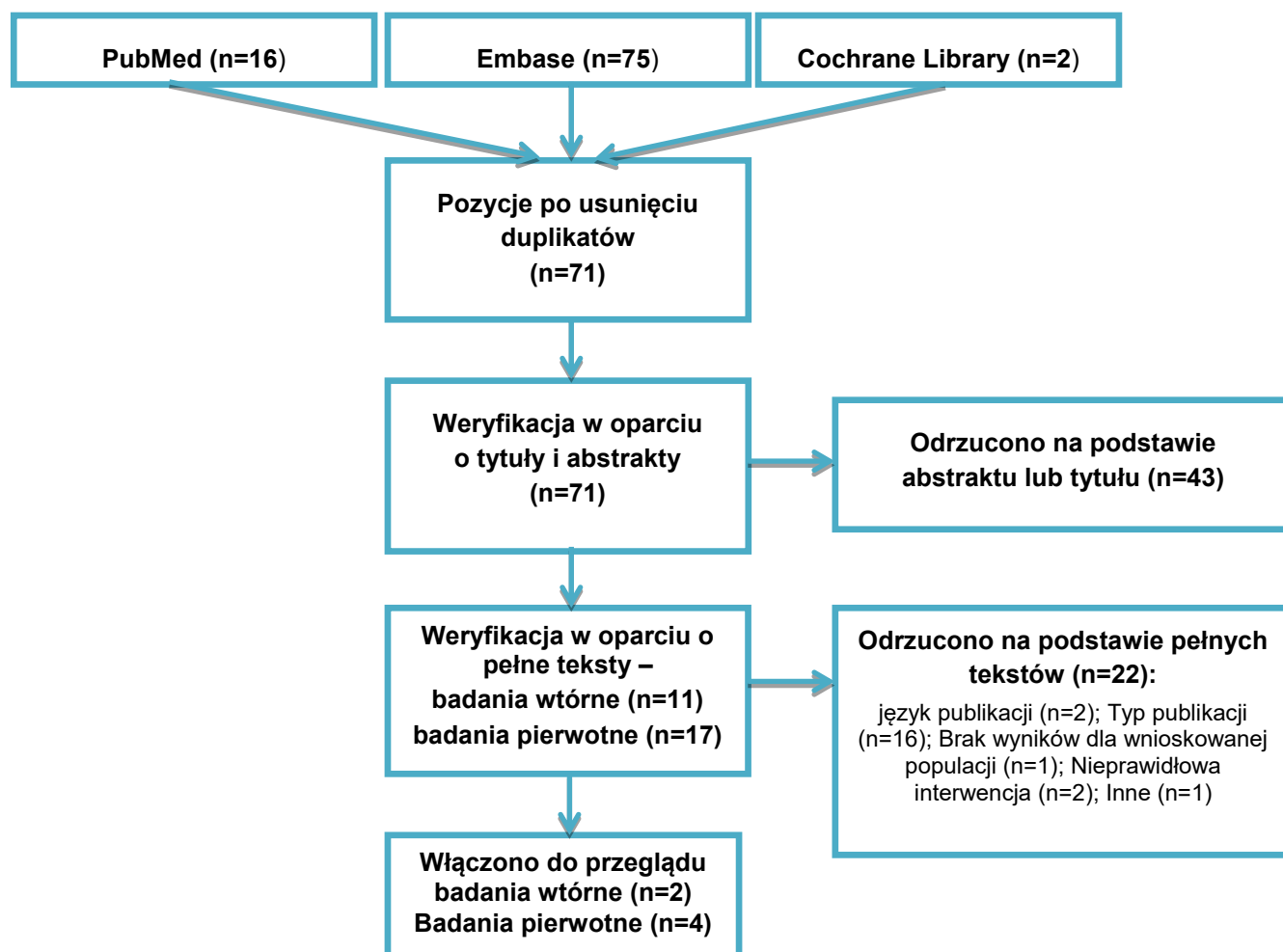
#	Searches	Results
1	exp azithromycin/	28035
2	exp cystic fibrosis/	54542
3	(Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933).ti,ab,kw.	9606
4	1 or 3	28511
5	("Cystic Fibrosis" or Mucoviscidosis or "F brocystic Disease*").ti,ab,kw.	49130
6	2 or 5	61170
7	4 and 6	1357
8	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	620934
9	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	4324187
10	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	7527902
11	9 and 10	2345493
12	8 or 11	2580079
13	7 and 12	230
14	#13 (2014-2017)	56

THE COCHRANE LIBRARY

Tabela 14. Azytromycyna w mukowiscydozie, THE COCHRANE LIBRARY – (data wyszukiwania: 2017.01.03)

#	Searches	Results
#1	Azythromycin* or azithromycin* or CP-62993 or CP62993 or "cp 62933" or cp62933:ti,ab,kw Online Publication Date from Nov 2014 to Jan 2017 (Word variations have been searched)	7
#2	"Cystic F brosis" or Mucoviscidosis or "Fibrocytic Disease*":ti,ab,kw Online Publication Date from Nov 2014 to Jan 2017 (Word variations have been searched)	114
#3	#1 and #2	2

8.3. Diagram PRISMA



8.4. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Badania wtórne		
Abely 2015	Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Bui S, Fayon M.; Rev Mal Respir. 2015 Jun;32(6):557-65. doi: 10.1016/j.rmr.2014.10.733. Epub 2015 May 21.	Język publikacji (francuski)
Bodnar 2016	Bodnar R.; Meszaros A.; Olah M.; Agh T.; Inhaled antibiotics for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients: Challenges to treatment adherence and strategies to improve outcomes.; Patient Preference and Adherence. 10 (pp 183-193), 2016. Date of Publication: 16 Feb 2016.	Nieprawidłowa interwencja (wziewne antybiotyki)
Bush 2014	Bush A.; Paediatric pulmonology: Year in review.; Pediatric Pulmonology. Conference: 13th International Congress on Pediatric Pulmonology. Bruges Belgium. Conference Start: 20140626. Conference End: 20140629. Conference Publication: (var.pagings). 49 (pp S2-S3), 2014. Date of Publication: September 2014.	Typ publikacji (materiały konferencyjne)
Dror 2016	Dror T.; Dickstein Y.; Dubourg G.; Paul M.; Microbiota manipulation for weight change.; Microbial Pathogenesis. (no pagination), 2016. Date of Publication: November 27, 2015	Brak wyn ków dotyczących populacji docelowej
Floto 2016 (CFF 2016)	Floto R.A.; Olivier K.N.; Saiman L.; Daley C.L.; Herrmann J.-L.; Nick J.A.; Noone P.G.; Bilton D.; Corris P.; Gibson R.L.; Hempstead S.E.; Koetz K.; Sabadosa K.A.; Sermet-Gaudelus I.; Smyth A.R.; Van Ingen J.; Wallace R.J.; Winthrop K.L.; Marshall B.C.; Haworth C.S.; Thorax. 71 (1) (pp 88-90), 2016. Date of Publication: 01 Jan 2016.	Typ publikacji (rekomendacje kliniczne)
Parnham 2014	Parnham M.J.; Haber V.E.; Giamarellos-Bourboulis E.J.; Perletti G.; Verleden G.M.; Vos R.; Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications.; Pharmacology and Therapeutics. 143 (2) (pp 225-245), 2014. Date of Publication: August	Typ publikacji (przegląd)

	2014.	niesystematyczny)
Principi 2015	Principi N(1), Blasi F, Esposito S.; Azithromycin use in patients with cystic fibrosis.; Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jun;34(6):1071-9. doi: 10.1007/s10096-015-2347-4. Epub 2015 Feb 17.	Typ publikacji (przegląd niesystematyczny)
Ringshausen 2016	Ringshausen FC, Rademacher J.; Internist (Berl). 2016 Feb;57(2):142-52. doi: 10.1007/s00108-015-0014-6.	Język publikacji (niemiecki)
Skolnik 2016	Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS.; Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis.; Curr Treat Options Infect Dis. 2016;8(4):259-274. doi: 10.1007/s40506-016-0092-6. Epub 2016 Oct 22	Typ publikacji (przegląd niesystematyczny)
Badania pierwotne		
Albert 2014	Albert R.K.; Schuller J.L.; Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias.; American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 189 (10) (pp 1173-1180), 2014. Date of Publication: 15 May 2014.	Typ publikacji (praca poglądowa)
Davis 2014	Davis S.D.; Pulmonary therapies for infants and young children with CF.; Pediatric Pulmonology. Conference: 28th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Atlanta, GA United States. Conference Start: 20141009. Conference End: 20141011. Conference Publication: (var.pagings). 49 (pp 167-168), 2014. Date of Publication: September 2014.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne, praca poglądowa)
De Baets 2015	De Baets F.; De Keyzer L.; Schelstraete P.; Van Daele S.; Wanyama S.; ABPAs in Pseudomonas aeruginosa colonized CF patients.; Journal of Cystic Fibrosis. Conference: 38th European Cystic Fibrosis Conference. Brussels Belgium. Conference Start: 20150610. Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 14 (pp S107), 2015. Date of Publication: June 2015.	Nieprawidłowa interwencja (wpływ <i>Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis syndrome</i> – ABPAs – na pacjentów z CF)
Emiraliotlu 2015	Emiraliotlu N.; Ozturk Z.A.; Yalcin E.; Dotru Ersoz D.; Ozcelik U.; Kiper N.; Long term azithromycin therapy in patients with cystic fibrosis.; Journal of Cystic Fibrosis. Conference: 38th European Cystic Fibrosis Conference. Brussels Belgium. Conference Start: 20150610. Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 14 (pp S62), 2015. Date of Publication: June 2015	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne)
Fitzpatrick 2016	Fitzpatrick L.; Tripathi A.; Mohammed M.; Subramaniam D.; Bromstedt M.; Chen G.; Lakkireddy D.; Polineni D.; Chronic azithromycin therapy is not associated with prolonged QTc interval in hospitalized cystic fibrosis patients.; Pediatric Pulmonology. Conference: 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. United States. Conference Start: 20161027. Conference End: 20161029. 51 (pp 360), 2016. Date of Publication: October 2016.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne)
Garcia 2016	Garcia B.; Carden J.; Goodwin D.; Smith T.; Gaggar A.; Leon K.; Antony V.; Rowe S.M.; Solomon G.M.; Successful eradication of burkholderia cepacia complex (BCC) from patients with cystic fibrosis: A case series.; Pediatric Pulmonology. Conference: 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. United States. Conference Start: 20161027. Conference End: 20161029. 51 (pp 337), 2016. Date of Publication: October 2016.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne, opis serii przypadków)
Hansen 2015	Hansen C.R.; Pressler T.; Olesen H.V.; Storosten O.; Lerum B.; Nørskov-Lauritsen N.; Hoiby N.; Azithromycin in combination with inhaled colimycin and oral ciprofloxacin used for intermittent pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis patients: Results from a scandinavian study.; Pediatric Pulmonology. Conference: 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Phoenix, AZ United States. Conference Start: 20151008. Conference End: 20151010. Conference Publication: (var.pagings). 50 (pp 318), 2015. Date of Publication: October 2015.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne)
Lahiri 2014	Lahiri T.; Recommendations for the care of infants and preschool children with CF.; Pediatric Pulmonology. Conference: 28th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Atlanta, GA United States. Conference Start: 20141009. Conference End: 20141011. Conference Publication: (var.pagings). 49 (pp 168-169), 2014. Date of Publication: September 2014.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne, rekomendacje kliniczne)
Mohlmann 2016	Mohlmann J.E.; Majoor C.J.; Van Der Vaart H.; Touw D.; The long-term safety of chronic azithromycin use in patients with cystic fibrosis regarding the condition of the kidney, liver and heart.; Pediatric Pulmonology. Conference: 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. United States. Conference Start: 20161027. Conference End: 20161029. 51 (pp 334), 2016. Date of Publication: October 2016.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne)
Nick 2014	Nick J., Moskowitz S., Chmiel J., Forse A., Kim S., Saavedra M., Saiman L., Taylor-Cousar J., Nichols P.; Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis, AnnalsATS Volume 11 Number 3, March 2014	Inne (publikacja uwzględniona w opracowaniu AOTM-OT-434-32/2014)

Olveira 2014	Olveira C.; Jimeno Galvan M.R.; Dorado Galindo A.; Espildora Hernandez F.; Rubio Martin E.; Dona Diaz E.; Contreras Bolivar V.; Olveira G.; Inflammation and oxidation biomarkers in patients with cystic fibrosis (CF): Azithromycin influence.; Journal of Cystic Fibrosis. Conference: 37th European Cystic Fibrosis Conference. Gothenburg Sweden. Conference Start: 20140611. Conference End: 20140614. Conference Publication: (var.pagings). 13 (pp S37), 2014. Date of Publication: June 2014.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne)
Singh 2015	Singh S.B.; Burns T.; Starner T.D.; Assessing long-term clinical effectiveness of chronic azithromycin use on fev1 decline in patients with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. Conference: 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Phoenix, AZ United States. Conference Start: 20151008. Conference End: 20151010. Conference Publication: (var.pagings). 50 (pp 358), 2015. Date of Publication: October 2015.	Typ publikacji (doniesienie konferencyjne)
Verleden 2014	Verleden G.M.; Vos R.; Common indications and side effects of azithromycin.; Tijdschrift voor Geneeskunde. 70 (5) (pp 267-271), 2014. Date of Publication: 01 Mar 2014.	Typ publikacji (praca poglądowa)

9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ACCP 2006	Braman S Chronic Cough Due to Chronic Bronchitis ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Diagnosis and Management of Cough: ACCP Guidelines CHEST 129 / 1 .01, 2006 SUPPLEMENT
CFF 2013	Peter J. Mogayzel et all: Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines; Chronic Medications for Maintenance of Lung Health; Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 7, pp 680–689, Apr 1, 2013
CFF 2014	Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, Lubsch L, Matsui J, Oermann CM, Ratjen F, Rosenfeld M, Simon RH, Hazle L, Sabadosa K, Marshall BC, Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. Ann Am Thorac Soc. 2014 Dec;11(10):1640-50
CFF 2016	Floto R.A.; Olivier K.N.; Saiman L.; Daley C.L.; Herrmann J.-L.; Nick J.A.; Noone P.G.; Bilton D.; Corris P.; Gibson R.L.; Hempstead S.E.; Koetz K.; Sabadosa K.A.; Sermet-Gaudelus I.; Smyth A.R.; Van Ingen J.; Wallace R.J.; Winthrop K.L.; Marshall B.C.; Haworth C.S.; Thorax. 71 (1) (pp 88-90), 2016. Date of Publication: 01 Jan 2016.
CFT 2009	CYSTIC FIBROSIS TRUST: ANTIBIOTIC TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS; Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, Third Edition, maj 2009
CFT 2011	CYSTIC FIBROSIS TRUST: STANDARDS OF CARE: Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK, Second Edition, grudzień 2011
ECFS 2014	European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines, Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23-S42 (http://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2014/European%20Cystic%20Fibrosis%20Society%20Standards%20of%20Care%20Best%20Practice%20guidelines.pdf , data dostępu 04.01.2017)
ECFS 2016	Floto, R. Andres, et al. "US Cystic Fbrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis." Thorax 71.Suppl 1 (2016): i1-i22. (http://thorax.bmj.com/content/71/Suppl_1/i1.full.pdf+html data dostępu 04.01.2017)
Kycler 2001	Kycler Z. Przewlekłe zapalenie oskrzeli u dzieci, Przewodn k Lekarza.2001
MQIC 2012	Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Management of Uncomplicated Acute Bronchitis in Adults, Approved by MQIC Medical Directors May 2008, 2010, 2012 (rev. Sept. 2012)
Nice 2013	NICE technology appraisal guidance 276: Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic f brosis, Issued: March 2013 last modified: May 2013
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: long-term azithromycin. Evidence summary: unlicensed or off-label medicine, listopad 2014, (https://www.nice.org.uk/advice/esuom37/chapter/Full-evidence-summary), data dostępu 04.01.2017)
PTM 2009	Walkowiak J et all. Zasady rozpoznawania i leczenia Mukowiscydozy. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań – Warszawa – Rzeszów. standardy medyczne/pediatrica n 2009 n T. 6 n 352–378
RBHPCFT 2017	Saji Alexander, et al., „Care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital”, 7th edition (www.rbht.nhs.uk/childrencf ; data dostępu 04.01.2017)
Rekomendacje refundacyjne	
PTAC 2012 (październik)	Approval of proposal to amend the restrictions applying to azithromycin and list Apotex's brand of azithromycin 250 mg tablets. 19 October 2012 (http://www.pharmac.govt.nz/2012/10/19/AzithromycinNotification.pdf)
PTAC 2012 (sierpień)	Proposal for various Pfizer products: voriconazole, azithromycin, minoxidil, midazolam, sunitinib and dalteparin. 30 August 2012 (http://pharmac.govt.nz/2012/08/30/consultation%20on%20various%20Pfizer%20products.pdf)
PTAC 2013	Funding decisions relating to hospital pharmaceuticals. May 2013 (https://www.pharmac.govt.nz/assets/notification-

	2013-05-16-hospital-a-z-list.pdf
PTAC 2016	PTAC meeting held on 11 & 12 August 2016. (https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf)
Analiza kliniczna	
Anstead 2014	Anstead M.; Saiman L.; Mayer-Hamblett N.; Lands L.C.; Kloster M.; Goss C.H.; Rose L.; Burns J.L.; Marshall B.; Ratjen F.; Pulmonary exacerbations in CF patients with early lung disease.; Journal of Cystic Fibrosis. 13 (1) (pp 74-79), 2014. Date of Publication: January 2014.
Breborowicz 2011	Breborowicz A.: Antybiotykoterapia w zaostrzeniach astmy i w mukowiscydozie u dzieci, Pol. Merk. Lek. 2011, XXX, 179, 349
Cai 2011	Cai Y., et all: Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review; J Antimicrob Chemother 2011; 66: 968–978
Catherinot 2013	Catherinot E., Roux AL., Vibet MA, Bellise G., Lemonnier L., le Roux E., de-Bauduin C., Bourgeois L., Herrmann JL., Guillemot D., Gaillard JL., Inhaled therapies, azithromycin and Mycobacterium abscessus in cystic fibrosis patients; Eur Respir J 2013; 41: 1101–1106
Chopra 2015	Chopra R.; Paul L.; Manickam R.; Aronow W.S.; Maguire G.P.; Efficacy and adverse effects of drugs used to treat adult cystic fibrosis.; Expert Opinion on Drug Safety. 14 (3) (pp 401-411), 2015. Date of Publication: 01 Mar 2015.
Coolen 2015	Coolen N.; Morand P.; Martin C.; Hubert D.; Kanaan R.; Chapron J.; Honore I.; Dusser D.; Audureau E.; Veziris N.; Burgel P.-R.; Reduced risk of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis adults receiving long-term azithromycin.; Journal of Cystic Fibrosis. 14 (5) (pp 594-599), 2015. Article Number: 1230. Date of Publication: 01 Sep 2015
Emiralioglu 2016	Emiralioglu N.; Ozturk Z.; Yalcin E.; Dogru D.; Ozcelik U.; Kiper N.; Long term azithromycin therapy in patients with cystic fibrosis.; Turkish Journal of Pediatrics. 58 (1) (pp 34-40), 2016. Date of Publication: 2016.
Lenehan 2016	Lenehan P.J.; Schramm C.M.; Collins M.S.; An evaluation strategy for potential QTc prolongation with chronic azithromycin therapy in cystic fibrosis.; Journal of Cystic Fibrosis. 15 (2) (pp 192-195), 2016. Date of Publication: 01 Mar 2016.
Onakpoya 2015	Onakpoya I.J.; Hayward G.; Heneghan C.J.; Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under.; The Cochrane database of systematic reviews. 9 (pp CD011530), 2015. Date of Publication: 2015.
Saiman 2012	Saiman L., Mayer-Hamblett N., Anstead M., Lands L. Kloster M., Goss C., Rose L., Burns J., Marshall B., Ratjen F., and the AZ0004 Macrolide Study Team; Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with Pseudomonas aeruginosa; Pediatric Pulmonology 47:641–648 (2012)
Southern 2012	Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD002203. DOI: 10.1002/14651858.CD002203.pub4
Wilms 2012	Wilms E., et all: Azithromycin Maintenance Therapy in Patients With Cystic F brosis: A Dose Advice Based on a Review of Pharmacokinetics, Efficacy, and Side Effects; Pediatric Pulmonology 47:658–665 (2012)
Zarogoulidis 2012	Zarogoulidis P., et all: Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases; Eur J Clin Pharmacol (2012) 68:479–503