



**Rekomendacja nr 172/2025
z dnia 17 listopada 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Akantior (poliheksanid)
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów chorych na zapalenie
rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* (ICD-10: H19.2)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Akantior (poliheksanid) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów chorych na zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* (ICD-10: H19.2)”, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej **pod warunkiem** obniżenia kosztów refundacji leczenia produktem leczniczym Akantior (poliheksanid) ponoszonych w ramach proponowanego programu lekowego do poziomu odpowiadającego wydatkom płatnika ponoszonym na finansowanie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej i jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym. Produkt leczniczy Akantior (poliheksanid, PHMB) krople do oczu jest aktualnie finansowany w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Obecnie w analizowanym wskazaniu brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej finansowanej ze środków publicznych. Aktywny komparator stanowi chlorheksydyna o stężeniu 0,02% (krople do oczu) stosowana w skojarzeniu lub bez skojarzenia z propamidyną o stężeniu 0,1% (krople do oczu, produkt leczniczy Brolene). Krople do oczu z chlorheksydyną są lekiem recepturowym, który nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Produkt leczniczy Brolene (propamidyna) sprowadzany jest w ramach importu docelowego i zgodnie z informacjami uzyskanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2021-2025 nie wydano zgód na jego refundację.

Zarówno oceniana interwencja jak i aktywny komparator są terapiami zalecanymi przez międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz przez ekspertów.

Ponadto za dodatkowy komparator należy uznać brak leczenia przyczynowego.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących poliheksanid względem wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu, tj. względem terapii chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1% oraz względem braku leczenia. Wnioskowanie opiera się zatem na wynikach analiz pośrednich, na podstawie których u pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję stwierdzono statystycznie istotny wyższy wskaźnik wyleczeń bez operacji w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w porównaniu do pacjentów przyjmujących terapię chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1% oraz statystycznie istotny wyższy wskaźnik wyleczeń bez operacji w porównaniu do pacjentów, u których nie stosowano leczenia przyczynowego (brak danych dotyczących czasu od rozpoczęcia leczenia w kohorcie nieleczzonej przyczynowo).

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest nieefektywna kosztowo względem terapii chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1%, natomiast wartość ICUR dla porównania z brakiem leczenia przyczynowego w wariancie z RSS mieści się poniżej progu opłacalności. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach programu

lekowego. Należy zwrócić uwagę, że aktualnie płatnik ponosi już koszty leczenia w związku z finansowaniem ocenianej interwencji w ramach RDTL.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, istotne ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, szacowane znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne jedynie po spełnieniu warunków ujętych w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Akantior (poliheksanid), Krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym, 0,8 mg, 30 poj. jednodawkowych, GTIN: 08027864000580, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Zapalenie rogówki spowodowane przez *Acanthamoeba* (ang. *Acanthamoeba keratitis*, AK) to choroba rzadka, występująca z częstością od 1 do 4 przypadków na milion osób. Szacowana liczebność populacji chorych w Polsce to od kilkudziesięciu do około stu pacjentów rocznie. Przebieg infekcji wywołanej przez pierwotniaki z gatunku *Acanthamoeba* jest bolesny i wiąże się poważnym pogorszeniem ostrości wzroku. Patogen po dostaniu się do rogówki namnaża się i żeruje na tkance oka. Nieleczona lub nieprawidłowo leczona infekcja może prowadzić do konieczności przeszczepu rogówki lub całkowitej utraty wzroku.

Przeszczep rogówki w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* ma wysoki wskaźnik niepowodzeń. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące 121 przypadków AK wykazały, że 78% terapeutycznych przeszczepów rogówki zakończyło się niepowodzeniem w ciągu 2 lat.

Rokowanie w pełzakowym zapaleniu rogówki zależy od kilku czynników, w tym: momentu diagnozy, zastosowania odpowiedniego leczenia, stanu zdrowia pacjenta, zawansowania choroby. Leczenie jest trudne i długotrwałe, często wymaga stosowania niezarejestrowanych, trudno dostępnych leków. Skuteczność terapii może się różnić w zależności od wrażliwości pełzaków na leki.

Alternatywne technologie medyczne

Produkt leczniczy Akantior jest jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w ocenianym wskazaniu. W oparciu o opinie klinicystów, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz analizę wytycznych postępowania klinicznego, jako komparator uznano terapię stosowaną pozarejestacyjnie:

- chlorheksydyna o stężeniu 0,02% w kroplach z lub bez propamidyny (Brolene) w kroplach o stężeniu 0,1%.

Krople do oczu z chlorheksydyną są lekiem recepturowym, który nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Produkt leczniczy Brolene (propamidyna) sprowadzany jest w ramach importu docelowego i zgodnie z informacjami uzyskanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2021-2025 nie wydano zgód na jego refundację.

Dodatkowy komparator stanowi brak leczenia przyczynowego, tj. brak aktywnego leczenia zdefiniowano jako nieotrzymanie leczenia o ustalonej i klinicznie udowodnionej aktywności przeciwpęłzakowej, zgodnie z Centres for Disease Control and Prevention (tj. leczenia poliheksanidem, chlorheksydyną, propamidyną lub heksamidyną).

Opis wnioskowanego świadczenia

Poliheksanid jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu i ma dwukierunkowy mechanizm działania, który obejmuje: przerwanie błony komórkowej *Acanthamoeba* oraz wiązanie z DNA.

Jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań uwzględniających bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z wybranymi komparatorami.

Analiza kliniczna uwzględnia jedno badanie z randomizacją (RCT) III fazy: ODAK, w którym porównywano efektywność i bezpieczeństwo poliheksanidu (0,8 mg/ml) względem terapii skojarzonej poliheksanidem (0,2 mg/ml [0,02%]) + propamidyną (1 mg/ml [0,1%]) w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba*.

Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla ocenianej interwencji, tj. poliheksanidu (0,8 mg/ml) (wyniki pozyskane z badania RCT ODAK) z następującymi komparatorami:

- chlorheksydyną z lub bez (dibromo)propamidyny (Papa 2025b, De Francesco 2024, dane poufne wnioskodawcy), porównanie pośrednie oparto na wynikach badania obserwacyjnego Papa 2020.
- brakiem leczenia przyczynowego (tj. aktywnego leczenia przeciwpełzakowego), na podstawie porównania z historyczną grupą kontrolną (EMA 2024, Papa 2025a). Brak aktywnego „leczenia” zdefiniowano jako nieotrzymanie leczenia o ustalonej i klinicznie udowodnionej aktywności przeciwpełzakowej, zgodnie z Centres for Disease Control and Prevention (tj. poliheksanidem, chlorheksydyną, propamidyną, heksamidyną). Wyniki skuteczności dla poliheksanidu uzyskane w badaniu rejestracyjnym porównano z danymi historycznej grupy kontrolnej pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia – wyniki uzyskano w ramach systematycznego przeglądu literatury. Do przeglądu kwalifikowano badania kliniczne opublikowane w latach 1970–1995 włącznie.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono także jeden opis serii przypadków (Franch 2025) i dwie publikacje przedstawiające łącznie opisy trzech przypadków (Di Zazzo 2024 oraz Kuzman 2025) dotyczące zastosowania poliheksanidu w ocenianej populacji pacjentów

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą PSA (ang. Propensity Scoring Analysis) wskazują, że zastosowanie poliheksanidu 0,8 mg/ml w populacji pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba* wiązało się z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem wyleczenia bez operacji w porównaniu z brakiem leczenia, przed ważeniem (o 65,2% [95%CI: 49,3%, 77,5%]) i w analizach PSA po ważeniu (o 64,7% [95%CI: 51,0%, 78,5%]).

Aby uwzględnić potencjalny efekt błędów systematycznych w porównaniu pośrednim uwzględniono „efekt badania” wynoszący 30,7% (95%CI: 14,2%; 47,2%), stanowiący różnicę w skuteczności skojarzenia PHMB 0,02% + propamidyna zaobserwowanej pomiędzy badaniem obserwacyjnym Papa 2020 a badaniem RCT ODAK. Różnica we wskaźniku wyleczenia choroby (ang. *clinical resolution rate*, CCR) po uwzględnieniu „efektu badania” wyniosła 34,5% [95%CI: 16,8%, 49,8%].

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie poliheksanidu 0,8 mg/ml u pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba* wiąże się z istotnie statystycznie wyższym

wskaźnikiem wyleczeń bez operacji w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w porównaniu z chlorheksydyną 0,2 mg/ml z lub bez propamidyny przed ważeniem (o 44,8% [95%CI: 23,9%, 62,3%]) i po ważeniu (o 36,8% [95%CI: 14,2%, 59,5%]).

Skuteczność praktyczna

W badaniu obserwacyjnym Franch 2025, opisującym serię przypadków, odsetek wyleczeń wyniósł 91,7% (11/12), zaś średni czas leczenia wynosił 101 dni (3,3 miesiąca; mediana: 100 dni). U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nawrotów choroby. Zgodnie z opisami 3 przypadków Di Zazzo 2024 oraz Kuzman 2025 również odnotowano odpowiedź na leczenie poliheksanidem, w tym u dwóch chorych uprzednio nieskutecznie leczonych terapią skojarzoną poliheksanidem 0,2 mg/ml i propamidyną.

Opracowania wtórne

Wyniki przeglądu systematycznego Papa 2025b, zawierającego porównanie pośrednie wykonane w oparciu o wyniki badania RCT ODAK oraz badanie obserwacyjnego Papa 2020, przedstawiono wyżej.

Bezpieczeństwo

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego względem wybranych komparatorów w zakresie bezpieczeństwa. Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wyłącznie dla produktu leczniczego Akantior.

W badaniu ODAK jakiekolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 45% pacjentów stosujących produkt leczniczy Akantior. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: ból oka (13,0%) i przekrwienie oka (11,6%). Najcięższe działania niepożądane to: perforacja rogówki (1,4%), przeszczep rogówki (1,4%) i pogorszenie widzenia (1,4%), które są również częścią naturalnego przebiegu choroby. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.

W badaniach obserwacyjnych nie odnotowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych dla produktu leczniczego Akantior.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami i ograniczenia wynikające z przeprowadzenia porównania pośredniego. Ponadto porównanie pośrednie zostało przeprowadzone jedynie w zakresie skuteczności wyłącznie dla jednego punktu końcowego, brak porównania w zakresie bezpieczeństwa.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycja instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS). Wnioskodawca zobowiązał się

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS. Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy (63-letni).

Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio PLN/QALY dla porównania Akantior vs chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1% oraz PLN/QALY dla porównania Akantior vs brak leczenia.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto wynosi dla porównania Akantior vs. chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1%

oraz [] dla porównania Akantior vs. brak leczenia (oszacowanie względem progu 244 821 PLN/QALY, obliczenia własne Agencji).

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej jest ograniczona wiarygodność danych wejściowych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa z aktualnie stosowaną praktyką kliniczną. Założenia modelu oraz dane wejściowe były konsultowane z []. Pomimo uwzględnienia kosztów adekwatnych dla polskiego systemu ochrony zdrowia, adaptacja modelu wnioskodawcy nie jest pełna.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy przedstawili oszacowania uwzględniające zestawienie kosztów konsekwencji ocenianej interwencji i komparatorów. Ze względu na brak refundacji komparatora przyjęto perspektywę wspólną, do obliczeń wykorzystano model wnioskodawcy.

Według szacunków Agencji w horyzoncie dożywności terapią o najkorzystniejszym wskaźniku CUR jest stosowanie terapii obejmującej chlorheksydynę 0,02% +/- propamidyna 0,1% (2,2 tys. PLN/QALY). Wartość CUR dla braku leczenia przyczynowego wynosi 3,1 tys. PLN/QALY. Wartość CUR dla ocenianej interwencji [].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena zbytu netto ocenianej technologii wynosi [] (względem terapii chlorheksydyna 0,02% +/- propamidyna 0,1%).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] pacjentów w I roku oraz [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Akantior (poliheksanid) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 19,2 mln PLN (min. []; maks. []) w I roku refundacji;
 - ok. 43,4 mln PLN (min. []; maks. []) w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [] (min. []; maks. []) w I roku refundacji;
 - ok. [] (min. []; maks. []) w II roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że oszacowane przez wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ocenianej interwencji w ramach RDTL w scenariuszu aktualnym analizy wynoszą ok. []. W scenariuszu nowym oszacowane przez wnioskodawcę wydatki płatnika publicznego ponoszone na finansowanie w ramach programu lekowego (koszt wnioskowanego leku) w wariantcie z RSS wynoszą [] w I roku refundacji oraz [] w II roku refundacji.

Proponowane we wniosku refundacyjnym warunki finansowe []

Ograniczenia

Analiza wnioskodawcy wiąże się z istotnym ograniczeniem, jakim jest oparcie założeń i części parametrów wejściowych do modelu [REDAKTOWANE]. Należy jednak zauważyć, że kluczowe czynniki wpływające na koszt objęcia refundacją leku Akantior w ramach wnioskowanego programu lekowego to [REDAKTOWANE].

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki przedstawionych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Sugeruje się, aby pogłębienie instrumentu dzielenia pozwoliło na znaczne obniżenia kosztu leku oraz uwzględniło pokrycie przez wnioskodawcę kosztów niezużytych kropli leku z jednodawkowego pojemnika. [REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag do zapisów programu lekowego przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania: niderlandzką *Federatie Medisch Specialisten* (FMS) 2024 oraz brytyjską *College of Optometrists* (CoO) 2024.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w przypadku zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* zaleca się stosowanie aktywnej farmakoterapii miejscowej, rekomendacje wymieniają stosowanie terapii skojarzonej (biguanid + diamidyna) lub monoterapii (biguanid lub diamina), w tym PHMB 0,08%.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje: niemiecką Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) 2025, francuską Haute Autorité de Santé (HAS) 2025 oraz irlandzką National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2025.

Agencja G-BA wskazała na ograniczone dowody, jedynie sugerujące dodatkową korzyść kliniczną, ze względu na istotne ograniczenia porównania pośredniego, m.in. brak danych dot. charakterystyki pacjentów w ramieniu komparatora oraz brak wyników porównania w zakresie jakości życia. G-BA klasyfikuje zakres dodatkowej korzyści jako nieokreślony (ang. *hint for a non-quantifiable additional benefit*).

W rekomendacjach negatywnych HAS 2025 i NCPE 2025 zwraca się głównie uwagę na ograniczone dowody świadczące zarówno o wyższości, jak i nie gorszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) leku Akantior względem skojarzenia poliheksanidu w stężeniu 0,2 mg/mL + propamidyny w stężeniu 1 mg/mL, a także bardzo niską wiarygodność porównania pośredniego (HAS) oraz wysoki poziom kosztów (NCPE).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Akantior (poliheksanid) jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – w Niemczech (refundacja na poziomie 100%, [REDAKTOWANE] oraz Hiszpanii w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 lipca 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1002.2025.11.EBI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Akantior (poliheksanid) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów chorych na zapalenie rogówki wywołane przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 163/2025 z dnia 12 listopada 2025 r.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2025 z dnia 12 listopada 2025 r. w sprawie oceny leku Akantior (poliheksanid) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów chorych na zapalenie rogówki wywołane przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Akantior (poliheksanid) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów chorych na zapalenie rogówki wywołane przez Acanthamoeba (ICD-10: H19.2)”. Analiza weryfikacyjna DCh.423.1.1.2025. Data ukończenia: 29.10.2025.