



Warszawa, dnia 18 listopada 2025 r.

Znak sprawy: DPL.422.2.10.2025

Pani

Katarzyna Anna Kacperczyk

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowna Pani Minister,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem (znak: PLR2.4504.31.2025.2.SGÓ) z dnia 11 września 2025 r., wydane na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotyczące wydania opinii odnośnie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 106/2025 z dnia 18 listopada 2025 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”

Metodyka oceny

W celu oceny zasadności zmiany opisu programu lekowego (PL) B.27, przekazanego w załączeniu do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ), przeprowadzono prace analityczne obejmujące:

- przegląd dowodów naukowych w zakresie ocenianych zmian,
- analizę danych naukowych dotyczących leków stosowanych w przedmiotowym programie, jak również metod diagnostycznych, których dotyczą zmiany,
- rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia proponowanych zmian pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi klinicznymi,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- analizę danych płatnika publicznego w odniesieniu do PL B.27.

Ponadto w celu zapewnienia kompletności danych niezbędnych do podjęcia decyzji, oszacowano potencjalne skutki ekonomiczne (szacowany wzrost populacji oraz wpływ na budżet) wprowadzenia zmian zgodnie z projektem programu B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”.

Podsumowanie zmian w opisie programu lekowego

Wprowadzone w opisie PL B.27 zmiany ujednolicają kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego, zwiększając przejrzystość zapisów oraz elastyczność w ocenie stanu klinicznego pacjentów. Wiele z proponowanych zmian ma charakter redakcyjny, porządkujący oraz standaryzujący. Poniżej przedstawiono zakres zmian.

1. Wprowadzono zmiany redakcyjne w kryteriach kwalifikacji do programu. Na wstępie wprowadzono zapis „W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami: tobramycyną, lewofloksacyną, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.”
2. W projekcie programu lekowego, w ramach kryteriów kwalifikacji do leczenia tobramycyną, usunięto zapis lit. c), który dotyczył konieczności wykazania oporności lub nietolerancji kolistyny (np. spadku FEV_1/FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną wziewnie lub dodatniego wyniku testu degranulacji bazofilów).
3. W rozdziale dotyczącym czasu leczenia w programie dodano możliwość kontynuowania leczenia do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.
4. Wprowadzono zmiany edytorskie w zakresie kwalifikacji do programu lekowego, badaniach przy kwalifikacji, monitorowania leczenia i monitorowania programu.
5. Usunięto następujące kryteria wyłączenia z programu: „upośledzenie słuchu (z dużą ostrożnością należy rozważyć stosowanie leku u świadczeniobiorcy przyjmującego inne leki ototoksyczne) – dotyczy tobramycyny; uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy nie mniejsze niż 2mg/dl lub mocznika nie mniejsze niż 40mg/dl); choroby ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie – dotyczy lewofloksacyny; choroby tkanki łącznej – dotyczy lewofloksacyny; padaczka lub zaburzenia wymagające podawania leków przeciwdrgawkowych – dotyczy lewofloksacyny; zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C – dotyczy lewofloksacyny; czynniki predysponujące do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (dodatni wywiad rodzinny w kierunku tętniaka, wcześniejsze występowania tętniaka lub rozwarstwienia aorty, zespół Marfana, Zespół Ehlersa-Danlosa typu naczyniowego, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca) – dotyczy lewofloksacyny”, zmodyfikowano kryterium dot. nadwrażliwości na lek, oraz dodano następujące kryteria: „wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego, brak skuteczności w przypadku leczenia lewofloksacyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV_1 i/lub FVC o 10% względem poprzedniego badania lub powyżej 2 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty oraz w przypadku leczenia tobramycyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV_1 i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty” zmiany nie wpływają na proces leczenia w ramach PL.
6. W kryterium wyłączenia „w przypadku terapii lewofloksacyną” dot. okresu ciąży lub karmienia piersią usunięto dopisek o "czasowym zawieszeniu leczenia w programie lekowym" oraz dodano zapis „zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C
7. W schemacie dawkowania leków w programie usunięto zapis dot. dawkowania lewofloksacyny: „Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego.” Ponadto dodano zapis dot. modyfikacji dawkowania: „Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.”
8. Z badań przy kwalifikacji do programu usunięto test degranulacji bazofilów (opcjonalny) oraz badanie spiropetryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m) w celu potwierdzenia

nietolerancji leku oraz audiometrię. Dodatkowo rozszerzono kryterium badania klatki piersiowej o TKI oraz MRI.

Informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL)

Według ChPL Quinsair (lewofloksacyna) jest wskazany do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą.

U pacjentów z mukowiscydozą, lewofloksacyna stosowana jest drogą wziewną w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, bakterii szczególnie trudnej do eradykacji w tej grupie chorych. Charakterystyka produktu leczniczego nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego. W przypadku kryteriów wyłączenia z PL zarówno w projekcie programu lekowego, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Quinsair jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz okres ciąży lub karmienia piersią. ChPL nie definiuje czasu leczenia i badań przy kwalifikacji do leczenia.

Według ChPL Bramitob (toqramycyna) jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.

U pacjentów z mukowiscydozą, toqramycyna stosowana jest wziewnie, co pozwala na bezpośrednie dostarczenie leku do płuc, gdzie najczęściej dochodzi do przewlekłych zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji do PL. W przypadku kryteriów wyłączenia z programu zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Bramitob jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. ChPL nie definiuje czasu leczenia i badań przy kwalifikacji do leczenia.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Odnaleziono 2 dokumenty krajowe: polski – KOMPAS 2017 oraz brytyjski – NICE 2017 (ostatnia aktualizacja: 2024 r.), odnoszące się do leczenia zakażeń płuc u chorych z mukowiscydozą, oraz dokument europejski – ECFS-CTN 2025, dotyczący zaleceń w zakresie stosowania tomografii komputerowej klatki piersiowej u chorych z mukowiscydozą.

Przy leczeniu przewlekłego zapalenia płuc *Pseudomonas aeruginosa* wytyczne zalecają przede wszystkim stosowanie wziewnych preparatów toqramycyny lub kolistyny co drugi miesiąc, do końca życia, niezależnie od antybiotykooporności i stopnia zaawansowania choroby płuc. Jako inna opcja w tym wskazaniu, wymieniana jest m.in. lewofloksacyna (KOMPAS 2017).

W przypadku wytycznych ECFS-CTN 2025 u chorych z mukowiscydozą, zalecane jest stosowanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z bardzo niską dawką promieniowania oraz monitorowanie skumulowanej dawki promieniowania u każdego pacjenta.

Aktualny program lekowy jest zgodny z odnalezionymi wytycznymi.

Podsumowanie dowodów naukowych

W ramach oceny zasadności proponowanych zmian w programie lekowym B.27 przeprowadzono analizę danych z badań rejestracyjnych dotyczących lewofloksacyny (2 RCTs: III fazy MPEX-207, II fazy MPEX-204) oraz toqramycyny (RCT Hodson 2002 oraz jego kontynuacja Adeboyeku 2006), ze szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Celem analizy była weryfikacja zgodności wprowadzanych do PL modyfikacji z badaniami klinicznymi.

Ponadto, w celu uzupełnienia wskazanych kwestii, przeprowadzono przegląd dostępnych dodatkowych dowodów naukowych odnoszących się do proponowanych zmian, w ramach którego zidentyfikowano:

- przegląd Stanojevic 2016, omawiający znaczenie wskaźników FEV₁ i FEV₁/FVC w badaniach klinicznych dotyczących mukowiscydozy, ich zmienność, ograniczenia oraz propozycje alternatywnych punktów końcowych dla oceny efektywności leczenia;
- publikację przeglądowną Bennett 2024, odnoszącą się do zasadności zastosowania testu degranulacji bazofilów (BAT);
- publikację Haworth 2024, opisującą wyniki badań PROMIS-I i PROMIS-II dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inhalowanym kolistymetatem sodowym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*, odnoszący się do zasadności wykonywania spirometrii przed i po pierwszym podaniu kolistyny wziewnej.

W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym w badaniach rejestracyjnych dla preparatów zawierających tobramycynę (Hodson 2002, Adeboyeke 2006) nie wskazano wymogu wcześniejszego leczenia kolistyną oraz jako warunku kwalifikacji do terapii tobramycyną – potwierdzonej oporności lub nietolerancji kolistyny. Proponowana zmiana w programie lekowym jest zgodna z zapisami i kryteriami stosowanymi w badaniach klinicznych stanowiących podstawę rejestracji tych leku.

W odniesieniu do kluczowych zmian jakie zaproponowano w ramach modyfikacji programu lekowego w zakresie kryteriów wyłączenia – dodaniu kryterium o braku skuteczności leczenia w oparciu o m.in. spadek wskaźników FEV₁ i/lub FVC o 10/15% (dla lewofloksacyny/tobramycyny), należy wskazać, że w analizowanych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność lewofloksacyny w zakresie poprawy lub utrzymania wartości FEV₁ u pacjentów z mukowiscydozą (nie stwierdzono spadków FEV₁ o $\geq 10\%$). W ramach analiz bezpieczeństwa lewofloksacyny nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. W obu badaniach dla tobramycyny wykazano istotnie większą poprawę FEV₁ po leczeniu tobramycyny w porównaniu z kolistyną. Nie odnotowano różnic w zakresie śmiertelności, jakości życia ani przestrzegania terapii. W ramach pracy przeglądownej Stanojevic 2016 wskazano, że proponowanych w ramach zapisów programu lekowego spadek FEV₁/FVC $\geq 10\%$ dla lewofloksacyny jest zgodny z zakresem minimalnej klinicznie istotnej różnicy (5–10%) i znajduje się powyżej naturalnej zmienności. Autorzy wskazują, że zmiany $\geq 10\%$ są klinicznie istotne. Natomiast w przypadku tobramycyny wartość 15% odpowiada długoterminowej zmienności FEV₁ (wg ATS/ERS) i może służyć jako konserwatywny próg pogorszenia choroby. W publikacji wskazano również, że zaostrzenia wymagające (IV) antybiotykoterapii są powszechnie akceptowanym, ważnym markerem nieskuteczności terapii. W świetle przedstawionych dowodów naukowych, można uznać, że proponowane kryteria odzwierciedlają zarówno klinicznie istotne pogorszenie czynności płuc, jak i wzrost częstości ciężkich zaostrzeń.

Zmiany dotyczące badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu przy kwalifikacji do leczenia tobramycyną (usunięcie testu degranulacji bazofilów (BAT) oraz badania spirometrycznego) znajdują potwierdzenie w pracach Bennett 2024 oraz Haworth 2024. Wyniki metaanalizy Bennett 2024 wykazały, że BAT cechuje się niską i zmienną czułością oraz umiarkowaną swoistością. Autorzy uznali, że BAT nie powinien być rutynowo stosowany w praktyce klinicznej. Natomiast w pracy Haworth 2024 (opisującej wyniki badań PROMIS-I i PROMIS-II) wykazano, że leczenie inhalowaną kolistyną u pacjentów z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* było dobrze tolerowane, a działania niepożądane ze strony układu oddechowego występowały rzadko. Monitorowanie bezpieczeństwa opierało się na obserwacji klinicznej, bez obowiązkowej spirometrii przed i po podaniu leku, co potwierdza zasadność wprowadzonej zmiany w programie.

Szczegółowy opis publikacji został przedstawiony w Raporcie Analitycznym w rozdziale 5.

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych uzyskaną opinię jednego eksperta, który pozytywnie ocenił większość zmian, podkreślając ich zgodność z praktyką kliniczną. Ekspert wskazał jednak, że kryterium „braku skuteczności leczenia” oparte wyłącznie na spadku FEV₁/FVC lub liczbie

zaostreń powinno zostać usunięte, ponieważ pogorszenie funkcji płuc w mukowiscydozie może następować mimo skutecznej terapii.

Wg opinii Eksperta w największym stopniu na proces kwalifikacji wpłynie usunięcie zapisu: „*oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV₁ lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofilów z kolistyną)*” oraz usunięcie konieczności wykonywania badań przy kwalifikacji: testu degranulacji (ograniczona możliwość wykonania tego testu) oraz badania spirometrycznego przed i po podaniu kolistyny (2 mln.j.m) w celu potwierdzenia nietolerancji leku (narażanie pacjentów chorych na mukowiscydozę, z ciężką, zaawansowaną chorobą płuc, na inhalacje z nietolerowanego leku, doprowadzającego do znaczne pogorszenia funkcji płuc, jest nieetyczne).

Dane CeZ – Program lekowy B.27

Zgodnie z danymi NFZ, w 2024 roku z programu PL B.27 skorzystało 90 pacjentów (w tym 86 otrzymujących tobramycynę oraz 4 lewofloksacynę), natomiast w 2025 roku (stan na 31.10.2025 r.) – 76 pacjentów (71 leczonych tobramycyną i 5 lewofloksacyną). Od 2020 roku, kiedy programem objętych było 139 pacjentów, widoczny jest spadek liczby osób leczonych w ramach tego programu.

Roczne wydatki z ostatniego pełnego okresu rozliczeniowego (2024 rok) na refundację tobramycyny i lewofloksacyny wyniosły odpowiednio ok. 446,3 tys. zł oraz 167,8 tys. zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W projekcie zmian programu lekowego wprowadzono dwie kluczowe modyfikacje mogące mieć wpływ na wydatki płatnika publicznego:

- usunięcie wymogu wcześniejszego leczenia kolistyną lub potwierdzonej nietolerancji/oporności na kolistynę jako warunku rozpoczęcia terapii tobramycyną,
- dodanie kryterium braku skuteczności leczenia lewofloksacyną i tobramycyną, definiowanego jako określony spadek parametrów czynnościowych płuc (FEV₁ i/lub FVC) lub zwiększona liczba zaostreń oskrzelowo-płucnych wymagających antybiotykoterapii dożylnej.

W przypadku pierwszej ze zmian, w praktyce oznacza to, że pacjenci będą mogli rozpocząć leczenie tobramycyną bez konieczności wcześniejszego stosowania kolistyny. W przypadku drugiej ze zmian, zmiana ta nie wpłynie na wzrost kosztów na diagnostykę, ponieważ są one wykonywane w ramach ryczału na diagnostykę.

W ramach analizy wpływu na budżet jako wartość wyjściową do oszacowań populacji przyjęto pacjentów, u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem E84 wg ICD-10, oraz u których zrealizowano recepty na kolistynę (w inhalacji). Biorąc pod uwagę coroczny spadek liczby pacjentów rozpoczynających terapię, konserwatywnie przyjęto liczebność pacjentów z 2024 roku. Ponadto założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię, będą kontynuować ją w kolejnym roku. W ramach wariantu podstawowego przyjęto arbitralnie 50% udział tobramycyny wśród pacjentów rozpoczynających leczenie kolistyną.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wspomnianych zmian w programie może zwiększyć populację pacjentów kwalifikowanych do leczenia, co jest konsekwencją zniesienia ograniczenia dotyczącego kolistyny. Szacuje się, iż w pierwszym roku obowiązywania zmiany w PL, w podstawowym wariantcie analizy koszt inkrementalny dla NFZ wyniesie około 75 095 zł, a w drugim roku natomiast 79 858 zł. Koszty dla pacjenta ulegną zmniejszeniu.

Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe oraz opinię eksperta klinicznego, a także wyniki przeprowadzonych analiz uznaje, że kierunek zaproponowanych zmian w PL B.27 jest właściwy.

Jednocześnie, zgodnie z sugestią Rady oraz eksperta, Prezes sugeruje rozważyć odstąpienie od dodania kryterium „braku skuteczności leczenia” opartego wyłącznie na spadku FEV₁/FVC lub liczbie zaostrzeń, ponieważ w przebiegu mukowiscydozy zmniejszenie funkcji płuc może występować niezależnie od efektywności stosowanej terapii.

Załączniki

1. Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian zgodnie z projektem programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”
2. Raport nr DPL.422.2.10.2025: Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”; data ukończenia: 6 listopada 2025 r.

Do wiadomości

Pan Tomasz Maciejewski, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia

Pan Filip Nowak, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia