



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego
**B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc
u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”**

opracowanie nr OTAD.422.1.2025

Data ukończenia: 6 listopada 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CF	złóknienie wielotorbielowate (ang. cystic fibrosis)
CFRT	regulator przewodnictwa transmembranowego mukowiscydozy (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Zmiany w programie lekowym B.27	6
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2. Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL) refundowanych w ramach programu lekowego	8
3.3. Refundowane technologie medyczne	9
3.4. Wytyczne kliniczne	9
4. Opinia eksperta klinicznego	12
5. Dowody naukowe	14
6. Ocena zmian w PL B.27	18
7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	30
7.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego	30
7.2. Wpływ zaproponowanej zmiany na wydatki	31
8. Źródła	33
9. Załączniki	34
9.1. Obowiązujący program lekowy B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” (ICD-10: E84)	34
9.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” (ICD-10: E84)	36

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)</i>	11 września 2025 r.
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLR2.4504.31.2025.2.SGÓ

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):
Ocena zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

X

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: ocena zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego B.27

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

- „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4504.31.2025.2.SGÓ (data wpływu do Agencji: 11.09.2025), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.27. „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”

W zleceniu MZ zawarto prośbę o ocenę klinicznej zasadności oraz skutków ekonomicznych (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)”.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

2.2. Zmiany w programie lekowym B.27

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem MZ proponowanym projekcie programu lekowego B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)”. Opis projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 9 niniejszego opracowania.

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 FEV₁/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, zapalenia 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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” odwieszono kryterium dot. okresu ciąży lub karmienia piersią, 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.

Wprowadzone zmiany mają charakter redakcyjny, porządkujący oraz standaryzujący. Ujednolicają kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego, zwiększając przejrzystość zapisów oraz elastyczność w ocenie stanu klinicznego pacjentów. Zmiany nie wpływają na sam proces leczenia w ramach programu lekowego.

W dalszych rozdziałach wyszczególniono zmiany zaproponowane w zapisach projektu programu lekowego w odniesieniu do aktualnie obowiązującego programu lekowego.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: E84 – Zwłóknienie wielotorbielowate

Mukowiscydoza (zwłóknienie wielotorbielowate, ang. cystic fibrosis, CF) jest wieloukładową chorobą charakteryzującą się klinicznie przewlekłymi zmianami obturacyjnymi oskrzeli i infekcjami dróg oddechowych oraz zaburzeniami procesów trawienia i ich konsekwencjami. W populacji kaukaskiej należy do najczęstszych schorzeń uwarunkowanych genetycznie, dziedziczonych jako cecha monogenowa, autosomalna recesywna.

Choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Za jej wystąpienie odpowiedzialne są mutacje genu kodującego regulator przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), który zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7.

Obecnie znanych jest ponad 2100 wariantów (mutacji) w genie CFTR, których wpływ na produkcję, stabilność i aktywność kanału CFTR jest zróżnicowany. Zgodnie z sześcioklasowym systemem klasyfikacji mutacje należące do klas I–III odpowiadają za całkowitą utratę funkcji kanału CFTR, natomiast u zaliczanych do klas IV–VI pewien stopień aktywności białka jest zachowany. Poza wariantami patogennymi, w genie CFTR występują także warianty nie mające znaczenia klinicznego.

Obraz kliniczny

Wczesne rozpoznanie CF ma istotny wpływ na przebieg choroby i wystąpienie powikłań. Do postawienia diagnozy niezbędne jest spełnienie co najmniej 1 kryterium klinicznego (przynajmniej jeden typowy dla CF objaw kliniczny, nieprawidłowy wynik badania przesiewowego noworodków, obciążony w kierunku CF wywiad rodzinny tj. choroba u rodzeństwa lub – rzadziej – rodzica bądź dziecka) oraz co najmniej 1 kryterium laboratoryjnego potwierdzającego dysfunkcję białka CFTR (testy potowe ≥ 60 mmol/l w 2 oddzielnych pomiarach, obecność 2 powodujących CF wariantów genu CFTR w układzie trans, typowe dla CF wyniki badań elektrofizjologicznych, tj. potencjałów przelnikowych nosa (NPD) lub przepływu prądu w biopsji śluzówki odbytu (ICM).

Objawy kliniczne CF zwykle dotyczą wielu narządów i układów, a ich manifestacja kliniczna zmienia się wraz z wiekiem. Do objawów ze strony układu oddechowego należą: przewlekły stan zapalny zatok, polipy; nawracające infekcje; przewlekły kaszel, odkrztuszanie; przyspieszenie oddechu; zakażenie typowymi patogenami (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, prątkami atypowymi); zmiany radiologiczne; zmiany osłuchowe nad polami płucnymi; osłabienie wydolności fizycznej; pogorszenie parametrów w badaniach czynnościowych; powstanie rozstrzeni, marskości; odma opłucnowa; krwiotłucie; niewydolność oddechowa.

Ze strony układu pokarmowego obserwowane są: niedożywienie, biegunka tłuszczowa, niedobory witamin A, D, E, K, hipoprotrombinemia, obrzęki, wypadanie śluzówki odbytu, niedrożność smółkowa, zapalenia trzustki, stłuszczenie wątroby, przedłużająca się żółtaczka noworodkowa, marskość wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenia ślinianek.

Epidemiologia

Częstość występowania CF w Polsce zgodnie z danymi z programu przesiewowego noworodków wynosi 1 : 4394 urodzeń żywych.

Źródło: <https://choroby rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/586> [Data dostępu: 16.10.2025]

3.2. Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL) refundowanych w ramach programu lekowego

▪ **Quinsair (lewofloksacyna)**

Według zapisów ChPL (data ostatniej aktualizacji: 09.04.2025), produkt leczniczy Quinsair (lewofloksacyna) jest wskazany do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą.

Lewofloksacyna to syntetyczny chemioterapeutyk z grupy fluorochinolonów, który działa poprzez ukierunkowane molekularnie hamowanie enzymów bakteryjnych: gyrazy DNA oraz topoizomerazy IV, niezbędnych do replikacji i naprawy DNA w komórkach bakteryjnych. 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.

ChPL nie odnosi się do pozostałych zmian w kryteriach kwalifikacji do PL.

W przypadku kryteriów wyłączenia z PL zarówno w projekcie PL, 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 w PL i badań przy kwalifikacji do leczenia.

▪ Bramitob (tobramycyna)

Według zapisów ChP, produkt leczniczy Bramitob (tobramycyna) jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej.

Tobramycyna to antybiotyk aminoglikozydowy, który działa poprzez hamowanie syntezy białek bakteryjnych. Wiąże się z podjednostką 30S rybosomu bakterii, co prowadzi do błędnego odczytu kodu genetycznego i produkcji nieprawidłowych białek, skutkujących śmiercią komórki bakteryjnej. U pacjentów z mukowiscydozą, tobramycyna 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 PL 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 w PL i badań przy kwalifikacji do leczenia.

3.3. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.09.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 67), dwoma lekami refundowanymi w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą są lewofloksacyna i tobramycyna, dostępny w kategorii B (tj. leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Leki refundowane w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (Obwieszczenie MZ)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	CZN, zł	UCZ, zł	CHB, zł	WLF, zł	Poziom odpłatności	WDŚ, zł
<i>Levofloxacinum</i>	Quinsair, roztwór do nebulizacji, 240 mg	56 amp.	08025153003014	9052,36	9776,55	10363,14	10363,14	bezpłatny	0
<i>Tobramycinum</i>	Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml	56 poj.po 4 ml	05909990045976	5590,00	6037,20	6399,43	3090,96	bezpłatny	0
<i>Tobramycinum</i>	Tobramycin Via pharma, roztwór do nebulizacji, 300 mg/5 ml	56 amp. 5 ml	05909991308292	4300,00	4644,00	4922,64	3090,96	bezpłatny	0
<i>Tobramycinum</i>	Tobramycyna SUN, roztwór do nebulizacji, 300 mg/5 ml	56 amp. 5 ml	05909991321444	2700,00	2916,00	3090,96	3090,96	bezpłatny	0

3.4. Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.10.2025 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden dokument krajowy (KOMPAS 2017) oraz jeden zagraniczny (NICE 2017), zawierający rekomendacje

dotyczący leczenia zakażeń płuc u chorych z mukowiscydozą. Odnaleziono również jeden dokument europejski (ECFS-CTN 2025) dotyczący tomografii komputerowej klatki piersiowej u chorych z mukowiscydozą.

Przy leczeniu przewlekłego zapalenia płuc *Pseudomonas aeruginosa* wszystkie wytyczne przede wszystkim zalecają stosowanie wziewnych preparatów tobramycyny lub kolistyny co drugi miesiąc, do końca życia, niezależnie od antybiotykooporności i stopnia zaawansowania choroby płuc. Jako inne opcje w tym wskazaniu, wymieniana jest lewofloksacyna (przez polskie wytyczne KOMPAS 2017) lub aztreonam. W przypadku wytycznych ECFS-CTN 2025 dot. tomografii komputerowej klatki piersiowej u chorych z mukowiscydozą, zalecane jest stosowanie jej z bardzo niską dawką promieniowania oraz systemu śledzenia skumulowanego promieniowania u każdego pacjenta.

Aktualny program lekowy jest zgodny z odnalezionymi wytycznymi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KOMPAS 2017 (Polska)	Rekomendacje w leczeniu zakażeń płuc u chorych z mukowiscydozą: Brak powodzenia leczenia lub nieleczone pierwszorazowe zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> powoduje przejście w zakażenie przewlekłe, związane z pogorszeniem czynności płuc, gorszym stanem odżywienia, większą liczbą zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych i wyższą śmiertelnością. Przewlekłe zakażenie jest definiowane jako obecność > 50% posiewów dodatnich wykonanych w ciągu ostatniego roku (ocena minimum 4 posiewów/ rok). Stanowi wskazanie do rozpoczęcia przewlekłej antybiotykoterapii wziewnej. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u pacjentów > 6. roku życia wziewnych preparatów tobramycyny co drugi miesiąc (w cyklach 28-dniowych) do końca życia, niezależnie od antybiotykooporności i stopnia zaawansowania choroby płuc. W Polsce lek jest dostępny w ramach programu lekowego NFZ dla bardzo małej liczby pacjentów ze względu na ograniczone kryteria włączenia. Wysoki koszt leczenia poza programem lekowym powoduje, że chorych nie stać na leczenie zgodne ze standardami, co znacznie pogarsza przebieg choroby oskrzelowo-płucnej i rokowanie. Podobnie wysoki koszt leczenia preparatami zawierającymi aztreonam uniemożliwia ich stosowanie. W Polsce w nebulizacji szeroko stosowana jest natomiast kolistyna w postaci przeznaczony do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestryczne). W przypadku zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> stosowane antybiotyki doustne i wziewne obejmują: • cyprofloksacyna, • lewofloksacyna, • ofloksacyna, • tobramycyna w nebulizacji/ postać proszkowa/ pozajelitowo, • kolistymetaz sadowy (kolistyna) pozajelitowo/ postać proszkowa, • aztreonam w postaci lizyny w nebulizacji, • gentamycyna pozajelitowo, • meropenem pozajelitowo, • amikacyna pozajelitowo, • ceftazydim pozajelitowo. Poziom jakości dowodów i siłę rekomendacji: Brak
NICE 2017 (Wielka Brytania)	Rekomendacje w leczeniu zakażeń płuc u chorych z mukowiscydozą: Osoba z przewlekłą infekcją <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, która wielokrotnie doświadcza pogorszenia stanu klinicznego z powodu zaostrzeń choroby płuc, należy rozważyć zmianę schematu antybiotykoterapii stosowanej w leczeniu zaostrzeń. Zaleca się stosowanie kolistymetazu sodu DPI jako opcji w leczeniu przewlekłej infekcji płuc wywołanej przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u osób z mukowiscydozą tylko wtedy, gdy odniosłyby one korzyści kliniczne z dalszego stosowania kolistymetazu sodu, ale nie tolerują go w postaci nebulizowanej, a zatem rozważano by leczenie tobramycyną. W przypadku osób z przewlekłą infekcją <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, których stan kliniczny pogarsza się pomimo regularnego stosowania kolistymetazu sodu w inhalacjach, należy rozważyć zastosowanie aztreonamu w postaci nebulizowanej, tobramycyny w postaci nebulizowanej lub tobramycyny DPI. Tobramycyna DPI jest zalecana jako opcja w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u osób z mukowiscydozą tylko wtedy, gdy nebulizowana tobramycyna jest uważana za odpowiednie leczenie, to znaczy gdy kolistymetaz sodu jest przeciwwskazany, nie jest tolerowany lub nie wywołał odpowiedniej odpowiedzi klinicznej. Poziom jakości dowodów i siłę rekomendacji: Brak
ECFS-CTN 2025 (Europa)	Rekomendacje dotyczące tomografii komputerowej klatki piersiowej u dzieci i dorosłych z mukowiscydozą: • Typowa dawka efektywna pojedynczego standardowego badania TK klatki piersiowej powinna wynosić od 1,5 do 8 miesięcy, badanie niskodawkowe powinno zazwyczaj wynosić mniej niż 1 mSv, a badanie ultra niskodawkowe około 0,08 mSv (co odpowiada 1,5 do 4 zdjęciom rentgenowskim klatki piersiowej w projekcji tylny-przedniej) [3,C];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Wykonanie tomografii komputerowej z użyciem bardzo niskiej dawki promieniowania w każdej placówce powinno być traktowane jako priorytet w leczeniu osób z CF. [4,D]; - W przypadku pacjentów z PwCF, u których głównym celem badania TK jest ocena oskrzeli (rozstrzenie oskrzeli), oskrzelików i mięszu płucnego pod kątem zmian szklistych lub konsolidacyjnych (bez dokładnego badania śródmiąższu obwodowego), odpowiednie są techniki TK niskodawkowe i ultraniskodawkowe. [2,C]; - Konieczne jest wdrożenie krajowego systemu monitorowania (lub osobistego paszportu radiacyjnego) zintegrowanego z elektroniczną kartoteką pacjenta w celu monitorowania skumulowanej dawki promieniowania, ustalenia progów skumulowanej dawki oraz lepszego uzasadnienia i optymalizacji ochrony przed promieniowaniem w PwCF. [2,B]; - Badanie TK klatki piersiowej nie powinno być rutynowo wykonywane u bardzo małych niemowląt, jeśli inne parametry są zadowalające (brak jawnych infekcji wymagających stosowania antybiotyków wykraczających poza zakres zwykle stosowany u takich niemowląt, brak zaostreżeń, prawidłowy wskaźnik oczyszczania płuc itp.). [4,D]; - Wstępne badanie TK klatki piersiowej jest uzasadnione, jeśli lekarz uważa, że stan dziecka z mukowiscydozą nie jest dobry (powtarzające się dożylne podawanie antybiotyków, nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych w pierwszych trzech latach życia i zapalenie dolnych dróg oddechowych) oraz jeśli inne badania bez radioterapii nie pozwalają ustalić przyczyny. [4,D]; - Należy rozważyć wykonanie rutynowego badania TK w wieku około 5–7 lat, niezależnie od stanu klinicznego dziecka. [4,D]; - W przypadku dzieci w wieku przedszkolnym rutynowe badania kontrolne TK nie są zalecane; powinny one być uzależnione od stanu klinicznego dziecka i sytuacji klinicznej i/lub wyników poprzednich badań obrazowych oraz możliwości wykonania badań TK z bardzo niską dawką promieniowania przy swobodnym oddychaniu. [4,D]; - U dzieci w wieku przedszkolnym, które nie czują się dobrze (z pogarszającą się czynnością płuc i podwyższonym wskaźnikiem LCI, jeśli jest dostępny), należy wykonać kontrolne badanie TK klatki piersiowej. [4,D]; - W momencie postawienia nowej diagnozy CF u osób dorosłych należy wykonać podstawowe badanie TK klatki piersiowej. [4,D]; - Należy rozważyć włączenie obrazów wydechowych do podłużnych badań kontrolnych klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej u osób z CF. [4,D]; - Obecne skale wizualne (np. Bhalla, Brody, PRAGMA-CF itp.) mogą być wykorzystywane do oceny ciężkości choroby, ale są mniej przydatne do oceny długoterminowej poprawy na poziomie indywidualnym, ponieważ ich wpływ na postępowanie z pacjentem nie został jeszcze wykazany. [4,D]. Zalecane jest stosowanie tomografii komputerowej z bardzo niską dawką promieniowania oraz systemu śledzenia skumulowanego promieniowania dla każdego pacjenta. Wskazane i dostępne techniki obrazowania bez promieniowania jonizującego, np. ultrasonografia (fale dźwiękowe) lub rezonans magnetyczny (częstotliwości radiowe i fale elektromagnetyczne), są preferowane, zwłaszcza w przypadku bardzo małych dzieci w wieku przedszkolnym i kobiet w ciąży. <i>Poziom jakości dowodów i siłą rekomendacji:</i> <u>Jakość dowodów naukowych:</u> 1 Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. 2 Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność. 3 Prospektywne badania kohortowe 4 Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne 5 Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <u>Siła rekomendacji:</u> - A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane - B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane - C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne - D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane - E Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nigdy niezalecane

4. Opinia eksperta klinicznego

W tabeli poniżej przedstawiono opinię ekspertki klinicznej, dr n. med. Ewy Sapiejki, Kierowniczki Oddziału Pediatrii i Mukowiscydozy, Szpitala Dziecięcego Polanki im. Macieja Płażyńskiego w Gdańsku.

Tabela 3. Dane epidemiologiczne dotyczące populacji chorych w Polsce

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Pacjenci z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> leczeni tobramycyną	<i>Dokładne informacje na temat liczby pacjentów leczonych tobramycyną w ramach programu lekowego B.27 zawarte są w Elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Lekowych (SMPT) zarządzanym przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i>	<i>Od czasu wprowadzenia do leczenia CFTR modulatorów, liczba nowych zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> jest trudna do oszacowania ze względu na trudności z uzyskaniem materiału do badania mikrobiologicznego. Z własnego doświadczenia widoczny jest spadek nowych zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. W ośrodku Leczenia Mukowiscydozy w Gdańsku na 210 pacjentów obserwuje się około 5-10 nowych zakażeń. W większości przypadków po włączonym leczeniu, zgodnie z obowiązującymi standardami, dochodzi eradykacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. W 1-2 przypadkach stwierdza się przewlekłe zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i></i>
Pacjenci z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> leczeni lewofloksacyną	<i>Dokładne informacje na temat liczby pacjentów leczonych lewofloksacyną w ramach programu lekowego B.27 zawarte są w Elektronicznym Systemie Monitorowania Programów Lekowych (SMPT) zarządzanym przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i>	<i>Od czasu wprowadzenia do leczenia CFTR modulatorów, liczba nowych zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i> jest trudna do oszacowania ze względu na trudności z uzyskaniem materiału do badania mikrobiologicznego. Z własnego doświadczenia widoczny jest spadek nowych zakażeń <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. W ośrodku Leczenia Mukowiscydozy w Gdańsku na 210 pacjentów obserwuje się około 5-10 nowych zakażeń. W większości przypadków po włączonym leczeniu, zgodnie z obowiązującymi standardami, dochodzi eradykacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. W 1-2 przypadkach stwierdza się przewlekłe zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i></i>

Tabela 4. Uwagi do proponowanego programu lekowego B.27

Opis zmian	Uwagi
ŚWIADCZENIOBIORCY	
Kryteria kwalifikacji do leczenia tobramycyną: usunięto zapis „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)”	<i>Zmiana bardzo korzystna dla chorych na mukowiscydozę,</i> <i>Umożliwia prowadzenie leczenia zgodnie z europejskimi standardami.</i>
Określenie 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	<i>Zmiana potrzebna.</i>
Kryteria wyłączenia: Usunięto kryteria wyłączenia z programu dotyczące: upośledzenia słuchu (dotyczy tobramycyny), uszkodzenie nerek, 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 (dotyczy lewofloksacyny); Zmodyfikowano kryterium dot. nadwrażliwości na lek; Odwieszono kryterium dot. okresu ciąży lub karmienia piersią, oraz dodano zapis „zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C”. Dodano 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,	<i>Zmiany potrzebne do wprowadzenia, poza ostatnim punktem mówiącym o „braku skuteczności w przypadku stosowania lewofloksacyny /tobramycyny”</i> <i>Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą, postępującą pomimo stosowania leczenia objawowego, dlatego też nie można stwierdzić braku skuteczności antybiotykoterapii wziewnej opierając się na spadku wskaźników czynnościowych płuc oraz liczbie zaostrzeń. Nie jesteśmy w stanie przewidzieć jaki spadek FEV₁ i/lub FVC wystąpiłby w przypadku nie stosowania wziewnych antybiotyków oraz jaka byłaby liczba zaostrzeń oskrzelowo-płucnych</i> <i>Zarówno spadek wskaźników czynnościowych płuc jak i liczba zaostrzeń mogłyby być znacznie większe.</i> <i>Punkt dotyczący braku skuteczności leczenia powinien być usunięty.</i>

Opis zmian	Uwagi
brak skuteczności w przypadku leczenia lewofloksacyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV₁ 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 FEV₁ i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty;	
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
Dawkowanie Usunięto zapis dot. dawkowania lewofloksacyny: „Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego.” 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.”	Popieram.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
Badania przy kwalifikacji do leczenia: Usunięto test degranulacji bazofilów (opcjonalny) oraz badanie spirometryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m) w celu potwierdzenia nietolerancji leku; Rozszerzono kryterium badania klatki piersiowej o TK oraz MRI	Zmiana wskazana.
Monitorowanie leczenia: Tobramycyną: usunięto zapis: „Badania przeprowadzane od 8 tygodnia leczenia i powtarzane co 8 tygodni: 1) badanie mikrobiologiczne; 2) badanie spirometryczne.” Lewofloksacyną: dodano zapis dotyczący oceny skuteczności leczenia w oparciu o wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia.	Zmiana wskazana.
Monitorowanie programu: dodano kontynuację zapisu: „z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2”.	Popieram.
Uwagi do pozostałych części programu	-

Pozostałe odpowiedzi ekspertki

1. Proszę o opinię czy wymienione w powyższej tabeli zmiany wpłyną na wzrost liczby pacjentów w programie lekowym.

Zmiany wprowadzone w programie lekowym umożliwią zastosowanie antybiotykoterapii wziewnej u większej grupy pacjentów z mukowiscydozą

2. Proszę o opinię, które ze zmian w projekcie programu lekowego w największym stopniu wpłyną na proces kwalifikacji, liczbę pacjentów w programie lekowym.

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).

3. Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?

Sytuację chorych na mukowiscydozę znacznie poprawiłoby wprowadzenie możliwości wydawania leku (wziewnej tobramycyny) w aptekach ogólnodostępnych na podstawie recepty, zamiast wyłącznie w programie lekowym.

5. Dowody naukowe

W ramach oceny zasadności proponowanych zmian w programie lekowym B.27 przeprowadzono analizę danych z badań rejestracyjnych dotyczących leków stosowanych w tym programie, ze szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Celem analizy było potwierdzenie zgodności wprowadzanych modyfikacji z aktualnymi wynikami badań klinicznych. Ponadto, w celu uzupełnienia wskazanych kwestii, przeprowadzono przegląd dostępnych dowodów naukowych mający na celu potwierdzenie zasadności proponowanych zmian.

Badanie III fazy MPEX-207 oraz badanie II fazy MPEX-204

Lewofloksacyna (produkt leczniczy Qiunsair)

Skuteczność kliniczną oparto na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych oceniających efekty stosowania lewofloksacyny w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez *Pseudomonas aeruginosa*: badanie III fazy MPEX-207 i badanie II fazy MPEX-204.

Do badania zakwalifikowano dorosłych i nastoletnich pacjentów (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat i o masie ciała ≥ 30 kg) z odsetkiem wartości należnej FEV₁ w zakresie od 25% do 85%. Wszyscy pacjenci otrzymywali również co najmniej trzy cykle wziewnej terapii przeciwbakteryjnej działającej na *Pseudomonas* w ciągu 12 miesięcy (badanie 204) lub 18 miesięcy (badanie 207) przed włączeniem do badania, ale nie byli poddawani żadnemu leczeniu w ciągu 28 dni bezpośrednio przed włączeniem do badania. Oprócz badanego leku pacjenci otrzymywali standardowe leczenie przewlekłego zakażenia płuc. Łącznie 259 pacjentów przydzielono losowo do otrzymywania produktu leczniczego Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę przez 28 dni (w wieku ≥ 18 lat, n = 226; w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, n = 33), a 147 pacjentów przydzielono losowo do otrzymywania placebo (w wieku ≥ 18 lat, n = 127; w wieku od ≥ 12 do < 18 lat, n = 20).

U obu badaniach wykazano, że 28 dni leczenia produktem leczniczym Quinsair w dawce 240 mg dwa razy na dobę prowadziło do znacznej poprawy w zakresie względnej zmiany od punktu początkowego odsetka wartości należnej FEV₁ w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna

W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między lewofloksacyną a placebo w zakresie objawów ze strony układu oddechowego na podstawie wyników kwestionariusza CFQ-R, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

W badaniu MPEX-207 nie wykazano wyższości lewofloksacyny nad placebo w pierwszorzędownym punkcie końcowym, tj. czasie do zaostrenia objawów płucnych.

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrenia objawów płucnych niespełniających zmodyfikowanych kryteriów Fuchsa, ale dotyczących chorych, którzy otrzymali dodatkową terapię antypseudomonalną 14 dni przed lub po stwierdzeniu zaostrenia pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną stosującą placebo. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrenia objawów płucnych zgodnie z kryteriami przyjętymi w protokole badania.

Zarówno w badaniu MPEX-207, jak i badaniu MPEX-204 odnotowano istotnie statystycznie różnicę pomiędzy grupą badaną a kontrolną, wskazującą na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w zakresie oceny funkcji płuc (zmian wartości FEV₁). W badaniu MPEX-204 wykazano, że stosowanie lewofloksacyny w porównaniu z placebo, wiąże się z istotnie statystycznie większym o 266% prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wartości FEV₁ o co najmniej 10%, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni.

Stosowanie lewofloksacyny w porównaniu z placebo, wiąże się z istotną statystycznie niższą zmianą stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie po 28 dniach terapii w porównaniu z placebo. Wynik wskazuje na korzyść ze stosowania lewofloksacyny w tym zakresie, co zaobserwowano w obu badaniach. Ponadto w badaniu MPEX-204 uzyskano istotnie statystycznie większe o 443% prawdopodobieństwo obniżenia stężenia *Pseudomonas aeruginosa* w płwocinie o $\geq 1 \log_{10}$ CFU/g, w okresie leczenia wynoszącym 28 dni w grupie chorych stosujących lewofloksacynę względem pacjentów przyjmujących placebo.

Analiza bezpieczeństwa

MPEX-207

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 5 (2,3%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę

i u 1 (0,9%) pacjenta z grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych z powodu zaostrzeń lub pogorszenia stanu zdrowia nastąpiło u 32 (14,6%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należał kaszel (56,6% pacjentów z grupy badanej, 46,4% pacjentów z grupy kontrolnej), zwiększenie wydzielania płwociny (41,6% pacjentów z grupy badanej, 38,2% pacjentów z grupy kontrolnej) oraz zaburzenia smaku, które wystąpiły tylko u pacjentów w grupie badanej (35,2%).

MPEX-204

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Pacjenci z grupy przyjmującej lewofloksacynę w dawce 240 mg/2x dobę nie zgłaszali ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożadnym zgłaszanym przez pacjentów przyjmujących lewofloksacynę były zaburzenia smaku u 13 (33,3%) pacjentów.

Badania Adeboyeku 2006 oraz Hodson 2002

Tobramycyna (produkt leczniczy Bramitob)

Skuteczność kliniczną tobramycyny względem kolistyny została oceniona na podstawie badania randomizowanego Hodson 2002, trwającego 8 tygodni (w tym trwający 4 tygodnie okres leczenia, po którym przeprowadzano ocenę części punktów końcowych) oraz jego kontynuacji – badania Adeboyeku 2006, w którym okres obserwacji wynosił 5 miesięcy (badanie trwało łącznie 10 miesięcy i 2 tygodnie, po pierwszych 5 miesiącach pierwszej fazy, następował 2-tygodniowy okres wymywania, a następnie zamiana interwencji i 5 miesięcy drugiej fazy). W badaniu Hodson 2002 leczono 115 chorych, w schemacie grup równoległych, a w badaniu Adeboyeku 2006 leczono 21 chorych w schemacie cross-over.

Skuteczność kliniczna

Wyniki uzyskane w badaniach wskazują na istotną statystycznie przewagę leczenia z zastosowaniem tobramycyny w porównaniu z leczeniem kolistyną w odniesieniu do:

- uzyskanych odsetków wartości należnych FEV₁ w czasie 4 tygodni – zmiana wyniku przypadająca na miesiąc: p=0,0002 (Adeboyeku 2006); zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowych: p=0,008 (Hodson 2002);
- poprawy stanu klinicznego chorych ocenianej przez badacza w czasie 4 tygodni na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change* (OR=3,41; 95% CI: 1,43; 8,16) (Hodson 2002).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem:

- częstości występowania zgonów;
- jakości życia;
- ostrej zmiany odsetka wartości FEV₁;
- reaktywności dróg oddechowych;
- samoocenie stanu klinicznego chorych na podstawie kwestionariusza *Global Rating of Change*;
- zmiany gęstości płwociny;
- stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*).

Analiza bezpieczeństwa

W przypadku analizy bezpieczeństwa wyniki wskazują, że iż częściej (różnice nie osiągnęły istotności statystycznej) w grupie pacjentów leczonych tobramycyną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych kolistyną występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (15,1% pacjentów vs 11,3% pacjentów);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (64,2% pacjentów vs 50,0% pacjentów);
- zaburzenia układu oddechowego ogółem (49,1% pacjentów vs 35,5% pacjentów);
- zapalenie gardła (13,2% pacjentów vs 4,8% pacjentów);
- izolacja szczepu opornego na tobramycynę (9,5% pacjentów vs 0% pacjentów);
- kolonizacja *Candida albicans* (11,3% pacjentów vs 4,8% pacjentów);

- kolonizacja *Aspergillus fumigatis* (5,7% pacjentów vs 3,2% pacjentów);
- zakończenie udziału w badaniu w powodu działań niepożądanych (5,7% pacjentów vs 3,2% pacjentów).

Wyniki przedstawione w powyższej tabeli sugerują, iż rzadziej (różnice nie osiągnęły istotności statystycznej) w grupie pacjentów leczonych tobramycyną w porównaniu do grupy pacjentów leczonych kolistyną występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- nasilenie kaszlu (9,4% pacjentów vs 17,7% pacjentów);
- nasilenie wydzielania płwociny (11,3% pacjentów vs 12,9% pacjentów);
- duszność (9,4% pacjentów vs 11,3% pacjentów);
- kolonizacja *Haemophilus influenzae* (1,9% pacjentów vs 8,1% pacjentów);
- kolonizacja *Staphylococcus aureus* (0% pacjentów vs 6,5% pacjentów).

Ponadto u żadnego z pacjentów nie odnotowano następujących zdarzeń niepożądanych:

- izolacja szczepu wysokoopornego na tobramycynę ($MIC \geq 128 \text{ mg/l}^{-1}$);
- kolonizacja *B. cepacia* lub *Stenotrophomonas maltophilia*.

Stanojevic 2016

W celu pogłębionej oceny zasadności zastosowania parametrów FEV_1 i FEV_1/FVC jako kryteriów skuteczności terapii postanowiono włączyć do analizy publikację Stanojevic 2016, która kompleksowo omawia znaczenie tych wskaźników w badaniach klinicznych dotyczących mukowiscydozy, ich zmienność, ograniczenia oraz propozycje alternatywnych punktów końcowych dla oceny efektywności leczenia.

Analizowana publikacja stanowi obszerny przegląd literatury dotyczącej stosowania parametrów czynnościowych płuc, w szczególności natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1), jako punktu końcowego w badaniach klinicznych u pacjentów z mukowiscydozą. Autorzy wskazują, że FEV_1 pozostaje podstawowym i dobrze zwalidowanym wskaźnikiem funkcji płuc, silnie skorelowanym ze śmiertelnością oraz jakością życia chorych. Jednocześnie podkreślają, iż wraz z postępem terapii mukowiscydozy i poprawą długości życia pacjentów wartości FEV_1 utrzymują się na wyższym poziomie, a różnice pomiędzy grupami badanymi w nowych próbach klinicznych są coraz mniejsze, co utrudnia wykazanie istotności efektu terapeutycznego.

W odniesieniu do interpretacji zmian FEV_1 autorzy przywołują wytyczne American Thoracic Society (ATS) i European Respiratory Society (ERS), zgodnie z którymi w badaniach krótkoterminowych zmienność wewnątrzosobnicza FEV_1 u osób zdrowych wynosi około 12%, a w badaniach długoterminowych około 15%. W badaniach klinicznych dotyczących mukowiscydozy często przyjmuje się progi 5–10%, jednak tak niewielkie różnice mieszczą się w granicach naturalnej zmienności testu spirometrycznego. Dopiero spadek wartości FEV_1 przekraczający 10–15% można uznać za klinicznie istotne pogorszenie funkcji płuc. W kontekście oceny skuteczności terapii oznacza to, że zmiany na tym poziomie mogą stanowić uzasadnione kryterium wyłączenia pacjenta z dalszego leczenia z powodu braku skuteczności.

Autorzy podkreślają również znaczenie zaostrzeń płucnych jako alternatywnego i komplementarnego wskaźnika skuteczności terapii. Zaostrzenia definiowane są najczęściej jako pogorszenie stanu klinicznego wymagające zastosowania dożylnego antybiotykoterapii, co stanowi powszechnie akceptowany, obiektywny wskaźnik pogorszenia choroby. Częstość występowania takich epizodów jest silnie powiązana z długoterminowym rokowaniem i tempem spadku funkcji płuc u pacjentów z mukowiscydozą.

W świetle przedstawionych danych można uznać, że proponowane w nowym programie lekowym kryteria wyłączenia, obejmujące spadek FEV_1/FVC o $\geq 10\%$ dla lewofloksacyliny lub $\geq 15\%$ dla tobramycyny, a także określoną liczbę zaostrzeń płucnych wymagających antybiotykoterapii dożylnego (odpowiednio ≥ 2 lub ≥ 4 epizody), znajdują uzasadnienie w dostępnych dowodach naukowych. Kryteria te odzwierciedlają zarówno klinicznie istotne pogorszenie czynności płuc, jak i wzrost częstości ciężkich zaostrzeń, które w sposób obiektywny świadczą o braku skuteczności terapii. Proponowane wartości progowe są spójne z zaleceniami towarzystw naukowych oraz z obecnym stanem wiedzy na temat zmienności i znaczenia klinicznego parametrów czynnościowych w mukowiscydozie.

Bennett 2024

W celu poparcia zmiany w programie lekowym polegającej na usunięciu testu degranulacji bazofilów (BAT) odnaleziono publikację przeglądową (metaanalizę) Bennett 2024. Autorzy przeanalizowali 22 badania dotyczące zastosowania BAT w diagnostyce alergii na penicylinę i wykazali, że test ten charakteryzuje się niską i bardzo

zmienną czułością (średnio 51%) oraz umiarkowaną swoistością (89%), przy czym jakość dowodów oceniono jako niską lub bardzo niską. Stwierdzono znaczną heterogeniczność metodologiczną i brak standaryzacji procedury, co ogranicza możliwość wiarygodnego wykorzystania BAT w praktyce klinicznej.

Wnioski autorów wskazują, że BAT nie osiąga parametrów diagnostycznych pozwalających na jego rutynowe stosowanie, a jego przydatność w codziennej praktyce jest obecnie niewystarczająca. Wyniki te wspierają decyzję o rezygnacji z testu BAT w projekcie programu lekowego, jako badania o ograniczonej wartości klinicznej i niewystarczającej standaryzacji.

Haworth 2024

Aby zracjonalizować zmianę w programie lekowym polegającą na usunięciu obowiązkowej spirometrii przed i po pierwszym podaniu kolistyny wziewnej, przejrzano najnowszą literaturę naukową i odnaleziono publikację stanowiącą wyniki badań PROMIS-I i PROMIS-II (2023) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 12-miesięcznego leczenia inhalowanym kolistymetatem sodowym u pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*.

W badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych, placebo, obejmujących kilkaset pacjentów z różnych krajów, wykazano, że terapia kolistyną była dobrze tolerowana i nie wiązała się z istotnymi działaniami niepożądanymi ze strony układu oddechowego, w tym z występowaniem skurczu oskrzeli. Autorzy nie raportowali konieczności rutynowego wykonywania spirometrii przed i po pierwszym podaniu leku, ponieważ monitorowanie bezpieczeństwa opierało się na obserwacji klinicznej i standardowym nadzorze podczas wizyt kontrolnych.

Wyniki badań PROMIS-I i PROMIS-II potwierdzają, że inhalowana kolistyna ma dobry profil bezpieczeństwa i nie wymaga obowiązkowego badania spirometrycznego u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii. Zmiana w programie lekowym jest więc uzasadniona i zgodna z aktualną praktyką kliniczną, która dopuszcza ocenę tolerancji leku w oparciu o obserwację objawów i ewentualne zastosowanie premedykacji wziewnym β_2 -agonistą u pacjentów z ryzykiem reaktywności oskrzeli.

6. Ocena zmian w PL B.27

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10: E84)” zaproponowano zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu, badań przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia.

Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z ChPL, wybranymi rekomendacjami klinicznymi, opinią ekspercką i odnalezionymi badaniami zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena zmian ogólnych w opisie programu B.27

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
ŚWIADCZENIOBIORCY		
W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami: 1) tobramycyną, 2) lewofloksacyną, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia 1.1. tobramycyną - pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a) wiek 6 lat i powyżej, b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; 1.2. lewofloksacyną - pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a) wiek 18 lat i powyżej, b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, c) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu kolistyny wziewnej, d) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu tobramycyny wziewnej. Muszą zostać spełnione łącznie kryteria szczegółowe (1.1. albo 1.2.) dla poszczególnych terapii.	Na wstępie wprowadzono zapis „W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami: 1) tobramycyną, 2) lewofloksacyną, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u>” W projekcie programu lekowego w kryteriach kwalifikacji do leczenia tobramycyną usunięto zapis „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)”.	ChPL Kryteria kwalifikacji do PL zgodne z zapisem ChPL Quinsair (lewofloksacyna). Według zapisów ChPL Quinsair, lek ten jest wskazany do leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą. Kryteria kwalifikacji do PL zgodne z zapisem ChPL Bramitob (tobramycyna). Według zapisów ChPL Bramitob, lek ten jest wskazany w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i powyżej. Wytyczne kliniczne Zarówno tobramycyna, jak i lewofloksacyna są zalecane przez polskie wytyczne klinicznie KOMPAS 2017. Leczenie tobramycyną zalecane jest również przez wytyczne NICE 2017. Badania <i>Badania Adeboyeke 2006 oraz Hodson 2002 (Bramitob)</i> W badaniach rejestracyjnych dla preparatów zawierających tobramycynę nie wskazano wymogu wcześniejszego leczenia kolistyną ani potwierdzonej oporności lub nietolerancji kolistyny jako warunku kwalifikacji do terapii tobramycyną. Proponowana zmiana w programie lekowym jest zgodna z zapisami i kryteriami stosowanymi w badaniach klinicznych stanowiących podstawę rejestracji tych leków. Opinia ekspercki Ekspertka w swojej opinii podkreśliła, że proponowana zmiana jest bardzo korzystna dla pacjentów z mukowiscydozą, ponieważ umożliwia prowadzenie leczenia zgodnie z

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
		europejskimi standardami terapeutycznymi. Wskazuje to, że modyfikacja programu lekowego przyczyni się do poprawy jakości opieki nad chorymi i ujednolicenia jej z praktykami stosowanymi w innych krajach europejskich.
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3 albo cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny albo lewofloksacyny do schematu leczenia.	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.	ChPL Nie definiuje. Wytyczne kliniczne Brak odniesienia do zmian w PL. Badania Brak odniesienia do zmian w PL. Opinia eksperti Ekspertka wskazuje, że zmiana jest potrzebna.
3. Kryteria wyłączenia - wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia, - 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, - krwioplucie nie mniejsze niż 60 cm³ na dobę w okresie 30 dni przed pierwszym podaniem tobramycyny albo 28 dni przed pierwszym podaniem lewofloksacyny; - stwierdzenie ropnia płuca w RTG klatki piersiowej; - brak skuteczności w przypadku leczenia lewofloksacyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV₁ 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 FEV₁ i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty; - dotatkowo w przypadku terapii lewofloksacyną: - zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C, - okres ciąży lub karmienia piersią.	- 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 ściągien 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, zapalenia tętnic Takayasu, ołbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behçeta, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca) – dotyczy lewofloksacyny; - Zmodyfikowano kryterium dot. nadwrażliwości na lek; - W kryterium wyłączenia „w przypadku terapii lewofloksacyną” odwieszono kryterium dot. okresu ciąży lub karmienia piersią, oraz dodano zapis „zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C”. - Dodano następujące kryteria:	ChPL Zarówno w projekcie PL, jak i w ChPL wskazano, iż przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Quinsair lub Bramitob jest wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podpunkt 8b (okres ciąży lub karmienia piersią) jest zgodny z aktualnymi ChPL. W projekcie PL, jak i ChPL wskazano, iż stosowanie wziewnych produktów leczniczych może wywoływać odruch kaszlu. Podawanie lewofloksacyny czy tobramycyny u pacjentów z klinicznie znaczącym krwiopluciem należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy uzna się, że korzyści wynikające z leczenia przeważają ryzyko wywołania późniejszego krwotoku. ChPL Quinsair W ChPL brak informacji dot. postępowania u pacjentów zakażonych wirusem HIV, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki lewofloksacyny. Możliwe działania niepożądane Bardzo często: mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób m.in. zmniejszenie ilości powietrza, które może być wydychane w jedną sekundę (zmniejszenie FEV₁). Usunięte kryteria wyłączenia: Niezbyt często: mogą występować u 1 na 1000 do 1 na 100 osób: - niewydolność nerek, - zapalenie ściąga, zapalenie chrząstek żebrowych, sztywność stawów,

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
	- 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 FEV₁ i/lub FVC o 10% względem poprzedniego badania lub powyżej 2 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylnej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty oraz w przypadku leczenia tobramycyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV₁ i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylnej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty;	- drzenie. Rzadko: mogą występować u 1 na 10 000 do 1 na 1000 osób: - drgawki, parestezje ChPL Bramitob W ChPL brak informacji dot. postępowania u pacjentów zakażonych wirusem HIV, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki tobramycyny. Możliwe działania niepożądane Niezbyt często: mogą występować u 1 na 1000 do 1 na 100 osób zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, np. krwioplucie. Usunięte kryteria wyłączenia: Niezbyt często: mogą występować u 1 na 1000 do 1 na 100 osób, zaburzenia ucha i błędnika, np. zawroty głowy, niedosłuch, głuchota neurosensoryczna. Brak odniesienia w ChPL do pozostałych zmian w kryteriach wyłączenia PL. Wytyczne kliniczne Brak odniesienia do zmian w PL. Badania <i>Badanie III fazy MPEX-207 oraz badanie II fazy MPEX-204 (Quinsair):</i> - Populacja: pacjenci z mukowiscydą, FEV₁ 25–85% wartości należnej. - Czas leczenia: 28 dni, Quinsair 240 mg 2× dziennie vs. placebo. - Quinsair wykazał istotną poprawę FEV₁ w porównaniu z placebo. - Względna zmiana FEV₁% predicted była dodatnia. Poprawa w zakresie kilku procent (średnio ok. 3–5% w stosunku do wartości wyjściowej, zależnie od cyklu i wieku). - Brak spadków FEV₁ o ≥10%, które mogłyby sugerować nieskuteczność leczenia. Badania kliniczne dla leku Quinsair potwierdzają skuteczność Quinsair w zakresie poprawy lub utrzymania wartości FEV₁ u pacjentów z mukowiscydą. Nie stwierdzono spadków FEV₁ o ≥10%. W przypadku analizy bezpieczeństwa, w badaniu MPEX-207 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 5 (2,3%) pacjentów

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
		z grupy przyjmującej lewofloksacynę i u 1 (0,9%) pacjenta z grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym konieczność stosowania dodatkowych leków przeciwbakteryjnych z powodu zaostrzeń lub pogorszenia stanu zdrowia nastąpiło u 32 (14,6%) pacjentów z grupy przyjmującej lewofloksacynę. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należał kaszel (56,6% pacjentów z grupy badanej, 46,4% pacjentów z grupy kontrolnej), zwiększenie wydzielania płwociny (41,6% pacjentów z grupy badanej, 38,2% pacjentów z grupy kontrolnej) oraz zaburzenia smaku, które wystąpiły tylko u pacjentów w grupie badanej (35,2%). Obniżenie FEV₁ raportowano u 21 (9,6%) pacjentów z grupy badanej oraz u 10 (9,1%) w grupie kontrolnej. Krwioplucie raportowano u 35 (16,0%) pacjentów z grupy badanej oraz u 10 (9,1%) pacjentów z grupy kontrolnej. W badaniu MPEX-204, nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu. Pacjenci z grupy przyjmującej lewofloksacynę w dawce 240 mg/2x dobę nie zgłaszali ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zgłaszanym przez pacjentów przyjmujących lewofloksacynę były zaburzenia smaku u 13 (33,3%) pacjentów. Krwioplucie raportowano u 1 (2,6%) pacjenta z grupy badanej oraz u 4 (10,8%) pacjentów z grupy kontrolnej. Na podstawie wyników badań MPEX-207 i MPEX-204 zmiany proponowanych kryteriów wyłączenia są ogólnie zgodne z danymi bezpieczeństwa uzyskanymi w tych badaniach. <i>Badania Adeboyeku 2006 oraz Hodson 2002 (Bramitob)</i> Skuteczność tobramycyny w porównaniu z kolistyną oceniono w badaniach Hodson (2002, 115 pacjentów, 8 tygodni, grupy równoległe) i Adeboyeku (2006, 21 pacjentów, 10 miesięcy, schemat cross-over). W obu badaniach wykazano istotnie większą poprawę FEV₁ po leczeniu tobramycyną (p=0,0002 i p=0,008) oraz lepszą ocenę stanu klinicznego pacjentów według Global Rating of Change (OR=3,41; 95% CI: 1,43–8,16). Nie odnotowano różnic w zakresie śmiertelności, jakości życia ani przestrzegania terapii. Pod względem bezpieczeństwa częstość działań niepożądanych była nieco wyższa w grupie tobramycyny, zwłaszcza w odniesieniu do zdarzeń ze strony układu oddechowego, kolonizacji <i>Candida albicans</i> i <i>Aspergillus fumigatus</i> oraz izolacji szczepów opornych na tobramycynę – różnice nie były jednak statystycznie istotne. <i>Stanojevic 2016</i>

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
		• Spadek $FEV_1/FVC \geq 10\%$ (lewofloksacyna) – zgodne z zakresem MCID (5–10%) i powyżej naturalnej zmienności. Autorzy wskazują, że zmiany $\geq 10\%$ są klinicznie istotne. • Spadek $FEV_1/FVC \geq 15\%$ (tobramycyna) – wartość 15% odpowiada długoterminowej zmienności FEV_1 (wg ATS/ERS) i może służyć jako konserwatywny próg pogorszenia. • ≥ 2 lub ≥ 4 zaostrzenia wymagające IV antybiotykoterapii – publikacja potwierdza, że częstość zaostrzeń z leczeniem antybiotykami dożylnie jest klinicznie relewantna i powiązana z długoterminowym pogorszeniem funkcji płuc. Brak standaryzacji liczby epizodów, ale sam wskaźnik jest uzasadniony i zgodny z praktyką kliniczną. Publikacja nie podaje jednego „sztywnego” progu spadku FEV_1 jako kryterium wyłączenia terapii, ale przytacza dane, że: • zmiany poniżej 10% mogą mieścić się w granicach błędu pomiarowego, • spadki ≥ 10–15% są już klinicznie istotne, • zaostrzenia wymagające (IV) antybiotykoterapii są powszechnie akceptowanym, ważnym markerem nieskuteczności terapii. Opinia ekspertki Ekspertka pozytywnie oceniła większość proponowanych zmian w programie lekowym, uznając je za potrzebne i zasadne do wprowadzenia. Zgłosiła jednak zastrzeżenie do jednego z punktów, dotyczącego zapisu o „braku skuteczności w przypadku stosowania lewofloksacyny/tobramycyny”. W swojej opinii podkreśliła, że mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą i postępującą, mimo prowadzenia leczenia objawowego. W związku z tym nie można jednoznacznie ocenić „braku skuteczności” antybiotykoterapii wziewnej wyłącznie na podstawie spadku parametrów czynnościowych płuc (FEV_1, FVC) lub liczby zaostrzeń choroby. Ekspertka zaznaczyła, że bez stosowania antybiotyków wziewnych spadek tych wskaźników oraz częstość zaostrzeń mogłyby być znacznie większe. W konsekwencji wskazała, że zapis dotyczący „braku skuteczności leczenia (...) rozumiany jako spadek wskaźników FEV_1 i/lub FVC (...)” powinien zostać usunięty z projektu programu lekowego.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
1. Dawkowanie 1.1. Tobramycyna	Usunięto zapis dot. dawkowania lewofloksacyny: „Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami	ChPL ChPL Quinsair

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
Dawka tobramycyny dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku). 1.2. Lewofloksacyna Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampłka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwe dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. 2. Modyfikacja dawkowania Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego." 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."	Dawkowanie: Zalecana dawka to 240 mg (jedna ampłka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę. Dawki należy wdychać w odstępach możliwie najbardziej zbliżonych do 12 godzin. Produkt leczniczy Quinsair przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. Leczenie cykliczne można kontynuować, dopóki lekarz uzna, że pacjent odnosi korzyść kliniczną. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej, pod warunkiem, że zapewniony będzie co najmniej 8-godzinny odstęp przed przyjęciem wziewnym następnej dawki. Pacjenci nie powinni wdychać zawartości więcej niż jednej ampłki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli po otrzymaniu produktu leczniczego Quinsair wystąpi ostry, objawowy skurcz oskrzeli, pacjenci mogą odnieść korzyści z zastosowania krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela co najmniej 15 minut do 4 godzin przed kolejnymi dawkami. ChPL Bramitob Dawkowanie: Zalecana dawka: zawartość jednego pojemnika jednodawkowego (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami powinna wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia produktem Bramitob należy go odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać cykli 28-dniowego aktywnego leczenia na przemian z 28-dniową przerwą w podawaniu leku (28 dni leczenia na zmianę z 28 dniami bez podawania leku). Wytyczne kliniczne Brak odniesienia do zmian w PL. Badania Brak odniesienia do zmian w PL. Opinia ekspercki Ekspertka popiera zmiany i uważa je za zasadne.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
1. Badania przy kwalifikacji do leczenia a) tobramycyną 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) oznaczenie stężenia mocznika; 3) badanie mikrobiologiczne potwierdzające wrażliwość <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na tobramycynę; 4) badanie RTG lub TK lub MRI klatki piersiowej;	W badaniu przy kwalifikacji do leczenia tobramycyną: • usunięto test degranulacji bazofilów (opcjonalny), badanie spiropetryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m) w celu potwierdzenia nietolerancji leku. • rozszerzono kryterium badania klatki piersiowej o TK oraz MRI. Pozostałe zmiany mają charakter edytorski.	ChPL Brak odniesienia do zmian w PL. Wytyczne kliniczne Zmiana w programie lekowym polegająca na rozszerzeniu kryterium badania klatki piersiowej o TK znajduje potwierdzenie w rekomendacji ECFS-CNT 2025. Według rekomendacji zalecane jest stosowanie tomografii komputerowej z bardzo niską dawką promieniowania oraz systemu śledzenia

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
5) badanie audiometrii. b) lewofloksacyną 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) badanie mikrobiologiczne potwierdzające zakażenie dróg oddechowych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; 3) badanie EKG; 4) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi.		skumulowanego promieniowania dla każdego pacjenta. Wskazane i dostępne techniki obrazowania bez promieniowania jonizującego, np. ultrasonografia (fale dźwiękowe) lub rezonans magnetyczny (częstotliwości radiowe i fale elektromagnetyczne), są preferowane, zwłaszcza w przypadku bardzo małych dzieci w wieku przedszkolnym i kobiet w ciąży. <u>Badania</u> <i>Bennett 2024</i> Zmiana w programie lekowym polegająca na usunięciu testu degranulacji bazofilów znajduje potwierdzenie w wynikach metaanalizy Bennett 2024, w której wykazano, że BAT cechuje się niską i zmienną czułością (ok. 51%) oraz umiarkowaną swoistością (89%), a jakość dowodów oceniono jako niską z powodu braku standaryzacji i dużej heterogeniczności. Autorzy uznali, że BAT nie powinien być rutynowo stosowany w praktyce klinicznej. <i>Badania PROMIS-I i PROMIS-II (Haworth 2024)</i> W celu uzasadnienia zmiany w programie lekowym polegającej na usunięciu obowiązku wykonywania spirometrii przed i po pierwszym podaniu kolistyny wziewnej, odnaleziono badania PROMIS-I i PROMIS-II, oceniające bezpieczeństwo inhalowanej kolistyny u pacjentów z zakażeniem <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Wykazano, że leczenie 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. <u>Opinia ekspertki</u> Ekspertka popiera zmiany i uważa je za zasadne.
2. Monitorowanie leczenia a) tobramycyną 1. Badania przeprowadzane co 48 tygodni leczenia: 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) oznaczenie stężenia mocznika; 3) badanie mikrobiologiczne; 4) badanie spirometryczne; 5) badanie audiometrii. b) lewofloksacyną 1. Wizyty kontrolne co 4 miesiące (co 2 cykle terapii). 2. Badania przeprowadzane raz w roku lub częściej w przypadku wskazań klinicznych (+/- 8 tygodni; jeśli badania były wykonywane wcześniej, np. podczas hospitalizacji czy wizyty kontrolnej nie ma potrzeby ich powtarzania);	W monitorowaniu leczenia tobramycyną usunięto zapis: „Badania przeprowadzane od 8 tygodnia leczenia i powtarzane co 8 tygodni: 1) badanie mikrobiologiczne; 2) badanie spirometryczne.” Pozostawiono badania biochemiczne, mikrobiologię, spirometrię i audiometrię tylko co 48 tygodni. W monitorowaniu leczenia lewofloksacyną dodano zapis: „Po każdym 48 tygodniach leczenia tobramycyną oraz po roku leczenia lewofloksacyną (+/- 8 tygodni) należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju	<u>ChPL</u> Nie definiuje. <u>Wytyczne kliniczne</u> Brak odniesienia do zmian w PL. <u>Badania</u> Projekt program lek. redukuje częstotliwość monitorowania tobramycyny w trakcie leczenia, koncentrując się na badaniach długoterminowych, podczas gdy dla lewofloksacyny wprowadzono formalną ocenę skuteczności leczenia po roku, zwiększając w ten sposób zakres monitorowania na końcu terapii. Odniesienie wskaźników efektywności, w tym FEV1%, odniesienie do badań przedstawiono powyżej w pkt. 3 (kryteria włączenia). <u>Opinia ekspertki</u>

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi; 3) badanie spirometryczne; 4) badanie EKG. Po każdym 48 tygodniach leczenia tobramycyną oraz po roku leczenia lewofloksacyną (+/- 8 tygodni) należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Wskaźniki efektywności mierzone po każdym 48 tygodniach leczenia (+/- 14 dni) dla leczenia tobramycyną: a) funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości FEV₁%, FVC%; b) liczba zaostrzeń objawów płucnych; c) ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; d) krwioplucie. Wskaźniki efektywności mierzone po każdym roku leczenia (+/- 8 tygodni) dla leczenia lewofloksacyną: a) funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości FEV₁%, FVC%; b) liczba zaostrzeń objawów płucnych; c) ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; d) krwioplucie.	badania, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Wskaźniki efektywności mierzone po każdym 48 tygodniach leczenia (+/- 14 dni) dla leczenia tobramycyną: a) funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości FEV₁%, FVC%; b) liczba zaostrzeń objawów płucnych; c) ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; d) krwioplucie. Wskaźniki efektywności mierzone po każdym roku leczenia (+/- 8 tygodni) dla leczenia lewofloksacyną: a) funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości FEV₁%, FVC%; b) liczba zaostrzeń objawów płucnych; c) ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; d) krwioplucie. Ponadto brak zmian w badaniach kontrolnych. Wizyty kontrolne co 4 miesiące i badania raz w roku pozostają bez zmian w porównaniu do starego programu. Nadal obejmuje oznaczenie kreatyniny, glukozy na czczo, spirometrię i EKG.	Ekspertka pozytywnie oceniła większość proponowanych zmian w programie lekowym, uznając je za potrzebne i zasadne do wprowadzenia. Zgłosiła jednak zastrzeżenie do jednego z punktów, dotyczącego zapisu o „braku skuteczności w przypadku stosowania lewofloksacyny/tobramycyny”. W swojej opinii podkreśliła, że mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą i postępującą, mimo prowadzenia leczenia objawowego. W związku z tym nie można jednoznacznie ocenić „braku skuteczności” antybiotykoterapii wziewnej wyłącznie na podstawie spadku parametrów czynnościowych płuc (FEV₁, FVC) lub liczby zaostrzeń choroby. Ekspertka zaznaczyła, że bez stosowania antybiotyków wziewnych spadek tych wskaźników oraz częstość zaostrzeń mogłyby być znacznie większe. W konsekwencji wskazała, że zapis dotyczący „braku skuteczności leczenia (...) rozumiany jako spadek wskaźników FEV₁ i/lub FVC (...)” powinien zostać usunięty z projektu programu lekowego.
3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2;	W pkt. 2 monitorowania programu dodano kontynuację zapisu: „z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2”. Pozostałe zmiany w zakresie monitorowania programu mają charakter edytorski.	ChPL Nie definiuje. Wytyczne kliniczne Brak odniesienia do zmian w PL. Badania Brak odniesienia do zmian w PL. Opinia ekspertki Ekspertka popiera zmiany i uważa je za zasadne.

Zapis w projekcie programu	Opis zmian	ChPL / wytyczne / badania / eksperci
3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.		

Podsumowując proponowane zmiany w projekcie PL B.27:

- **Kryteria kwalifikacji do leczenia tobramycyną:** **usunięto zapis** „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)”

Pierwsza ze zmian w propozycji nowego programu lekowego dotyczy kryteriów kwalifikacji pacjentów z mukowiscydozą do leczenia tobramycyną. Z projektu usunięto wymóg wcześniejszego stosowania kolistyny lub potwierdzonej jej nietolerancji/oporności, co umożliwia rozpoczęcie terapii tobramycyną niezależnie od wcześniejszego leczenia. Modyfikacja ta jest zgodna z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) zarówno dla preparatu Bramitob (tobramycyna), jak i Quinsair (lewofloksacyna), a także z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi (m.in. KOMPAS 2017, NICE 2017). Wyniki badań rejestracyjnych dla tobramycyny (Adeboyeke 2006 i Hodson 2002), również potwierdzają brak wymogu wcześniejszego leczenia kolistyną. Ankietowana przez Agencję ekspertka kliniczna podkreśliła, że zmiana ta jest bardzo korzystna dla pacjentów, ponieważ umożliwia prowadzenie terapii zgodnie z europejskimi standardami i poprawia jakość opieki nad chorymi na mukowiscydozę.

- **Określenie 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

Zmiana w programie lekowym dotyczy doprecyzowania zasad kontynuacji leczenia tobramycyną i lewofloksacyną. W projekcie dodano zapis, że terapia może być prowadzona do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z określonymi kryteriami zakończenia udziału. Choć zapisy Charakterystyki Produktów Leczniczych oraz wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do tego zagadnienia, proponowana modyfikacja porządkuje zasady prowadzenia terapii i zwiększa elastyczność decyzji terapeutycznych. Ekspertka pozytywnie oceniła tę zmianę, podkreślając, że jest ona potrzebna i zgodna z praktyką kliniczną.

- **Kryteria wyłączenia:** **Usunięto** kryteria wyłączenia z programu dotyczące: upośledzenia słuchu (dotyczy tobramycyny), uszkodzenie nerek, 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 (dotyczy lewofloksacyny). **Zmodyfikowano** kryterium dot. nadwrażliwości na lek. **Odwieszono** kryterium dot. okresu ciąży lub karmienia piersią, oraz dodano zapis „zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C”. **Dodano** 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 FEV₁ 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 FEV₁ i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty.

Zmiany dotyczą doprecyzowania oraz uproszczenia kryteriów wyłączenia z leczenia tobramycyną i lewofloksacyną. W projekcie usunięto część zapisów odnoszących się do szczególnych stanów klinicznych (m.in. uszkodzenie nerek, padaczka, choroby tkanki łącznej czy ryzyko tętniaka aorty), a także zmodyfikowano zapis dotyczący nadwrażliwości na lek. Dodano natomiast nowe kryteria, obejmujące brak współpracy pacjenta, wystąpienie ciężkiej toksyczności czy brak skuteczności terapii rozumiany jako określony spadek FEV₁/FVC lub zwiększoną liczbę zaostrzeń wymagających leczenia dożylnego.

Proponowane zmiany są zgodne z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych (Quinsair, Bramitob) oraz danymi z badań klinicznych MPEX-204, MPEX-207, Hodson (2002) i Adeboyeku (2006), które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo terapii bez wskazywania sztywnych progów spadku FEV₁ jako kryterium zakończenia leczenia. Dodatkowo, wartości 10–15% przyjęte jako granice pogorszenia są zgodne z literaturą (Stanojevic 2016, wytyczne ATS/ERS), gdzie określono je jako klinicznie istotne zmiany. Ekspertka pozytywnie oceniła większość zmian, podkreślając ich zasadność i zgodność z praktyką kliniczną, jednak wskazała, że zapis o „braku skuteczności leczenia” oparty wyłącznie na spadku FEV₁/FVC lub liczbie zaostrzeń powinien zostać usunięty, ponieważ mukowiscydoza ma charakter postępujący, a pogorszenie funkcji płuc może następować mimo skutecznego leczenia.

- **Dawkowanie. Usunięto** zapis dot. dawkowania lewofloksacyny: „Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego.” **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.”

Zmiana ma charakter porządkujący i dostosowuje treść programu do praktyki klinicznej oraz obowiązujących dokumentów rejestracyjnych. Ekspertka uznała ją za zasadną i potrzebną, ponieważ zwiększa przejrzystość zapisów oraz zapewnia ich spójność z obowiązującymi standardami terapeutycznymi.

- **Badania przy kwalifikacji do leczenia. Usunięto** test degranulacji bazofilów (opcjonalny) oraz badanie spirometryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m) w celu potwierdzenia nietolerancji leku. **Rozszerzono** kryterium badania klatki piersiowej o TK oraz MRI.

W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia wprowadzono kilka istotnych zmian. Dla tobramycyny usunięto test degranulacji bazofilów (BAT) oraz obowiązek wykonywania spirometrii przed i po podaniu kolistyny, które wcześniej służyły potwierdzeniu nietolerancji leku. Jednocześnie rozszerzono kryterium badania klatki piersiowej – oprócz RTG dopuszczono również tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny (MRI). Pozostałe zmiany miały charakter edytorski. W Charakterystyce Produktu Leczniczego brak odniesienia do tych zmian. Z kolei rekomendacje ECFS-CNT 2025 potwierdzają zasadność rozszerzenia zakresu badań obrazowych, zalecając stosowanie niskodawkowej tomografii komputerowej oraz technik bez promieniowania jonizującego, takich jak MRI czy ultrasonografia, zwłaszcza u dzieci i kobiet w ciąży. Wyniki badań naukowych również wspierają wprowadzone zmiany. Metaanaliza Bennett (2024) wykazała, że test BAT charakteryzuje się niską czułością (około 51%) i umiarkowaną swoistością (89%), a brak standaryzacji i duża zmienność wyników sprawiają, że nie powinien być rutynowo stosowany. Z kolei badania PROMIS-I i PROMIS-II (Haworth 2024) potwierdziły bezpieczeństwo inhalowanej kolistyny bez konieczności wykonywania spirometrii przed i po podaniu leku. Ekspertka pozytywnie oceniła wszystkie zmiany, uznając je za zasadne i zgodne z aktualną wiedzą kliniczną.

- **Monitorowanie leczenia.** W monitorowaniu leczenia tobramycyną **usunięto** zapis o wykonywaniu badań mikrobiologicznych i spirometrycznych co 8 tygodni, pozostawiając obowiązek ich realizacji co 48 tygodni wraz z oceną skuteczności terapii. Nadal wykonywane będą badania biochemiczne, mikrobiologiczne, spirometryczne i audiometryczne w tym samym 48-tygodniowym cyklu. W przypadku lewofloksacyny **rozszerzono** zapis, że po każdym 48 tygodniach leczenia tobramycyną oraz po roku leczenia lewofloksacyną (+/- 8 tygodni) należy dokonać oceny skuteczności terapii w odniesieniu do parametrów sprzed rozpoczęcia leczenia, z wykorzystaniem tych samych metod badawczych. Wskaźniki efektywności obejmują: zmianę wartości FEV₁% i FVC%, liczbę zaostrzeń płucnych, ocenę mikrobiologiczną posiewów z dróg oddechowych oraz krwiotłucie. Nie zmieniono zasad dotyczących badań kontrolnych, wizyty co 4 miesiące, a badania raz w roku (kreatynina, glukoza na czczo, spirometria, EKG) pozostają bez zmian względem poprzedniej wersji programu.

W punkcie dotyczącym monitorowania leczenia wprowadzono głównie zmiany porządkujące i ujednolicające zasady oceny skuteczności terapii w programie lekowym. W przypadku tobramycyny uproszczono harmonogram badań, m.in. usunięto obowiązek wykonywania badań mikrobiologicznych i spirometrycznych co 8 tygodni, pozostawiając ich realizację co 48 tygodni, wraz z oceną skuteczności leczenia. Wprowadzono też zapis o konieczności okresowej oceny efektywności terapii (FEV₁, FVC, liczba zaostrzeń, wyniki mikrobiologiczne, krwiotłucie) po każdym 48 tygodniach. Dla lewofloksacyny dodano analogiczny obowiązek oceny skuteczności po każdym roku leczenia (+/- 8 tygodni), przy zachowaniu dotychczasowych zasad monitorowania, m.in. wizyty kontrolne co 4 miesiące oraz badania raz w roku (kreatynina, glukoza, spirometria, EKG).

Zmiany te dostosowują program do praktyki klinicznej, ograniczając nadmierną częstość badań i wprowadzając bardziej racjonalne, okresowe monitorowanie skuteczności leczenia. Ekspertka pozytywnie oceniła proponowane modyfikacje, uznając je za potrzebne i zasadne, jednak wskazała na konieczność usunięcia zapisu o skuteczności

leczenia opartego jedynie na spadku parametrów FEV₁/FVC, ponieważ w mukowiscydozie spadek funkcji płuc nie zawsze świadczy o nieskuteczności terapii.

- **Monitorowanie programu. Dodano** kontynuację zapisu: „z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2”.

W punkcie dotyczącym monitorowania programu wprowadzono niewielkie, ale doprecyzowujące zmiany. Uzupełniono zapis w punkcie 2 o konieczność przekazywania danych z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym informacji dotyczących wskaźników efektywności terapii określonych w punkcie 2 programu. Pozostałe modyfikacje mają charakter wyłącznie edytorski. Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz wytyczne kliniczne nie odnoszą się do tych zmian, a w badaniach również nie odnotowano ich omówienia. Ekspertka pozytywnie oceniła modyfikacje, uznając je za potrzebne i zasadne.

7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

7.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

Tabela 6. Wydatki w Programie Lekowym B.27 w latach 2015-2025. Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CEZ (data odcięcia: 2025-10-31)

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
03.0000.327.02											
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ	41 426	42 147	43 265	58 164	96 800	105 758	80 031	99 711	91 768	78 981	17 351
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	1 872	16 380	7 057	4 380	13 134	-	983	-	806	-	-
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU U DZIECI	6 240	25 122	1 082	9 194	17 846	25 958	8 653	579	759	-	-
PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	45 136	42 140	41 442	56 204	64 681	63 814	62 083	78 443	75 254	71 761	26 128
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	59 697	51 795	68 256	62 300	73 203	61 229	63 377	85 475	71 160	64 507	23 609
03.0001.327.02											
TOBRAMYCINUM - I - INHALACJA (INHALANTION) - 1 MG	2 340 429	2 711 087	3 143 074	3 342 451	2 234 475	945 084	688 103	679 194	519 033	446 265	156 752
LEVOFLOXACINUM - I - WZIEWNIE (INHALANTION) - 1 MG	-	-	-	-	-	-	-	178 779	116 605	167 836	39 637

Tabela 7. Populacja pacjentów leczona w Programie Lekowym B.27 w latach 2015-2025. Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CEZ (data odcięcia: 2025-10-31)

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Ogółem											
TOBRAMYCINUM - I - INHALACJA (INHALANTION) - 1 MG	96	112	115	131	137	139	138	131	109	86	71
LEVOFLOXACINUM - I - WZIEWNIE (INHALANTION) - 1 MG	-	-	-	-	-	-	-	5	3	4	5
Nowo włączeni											
TOBRAMYCINUM - I - INHALACJA (INHALANTION) - 1 MG	23	25	21	29	16	20	17	11	12	6	3
LEVOFLOXACINUM - I - WZIEWNIE (INHALANTION) - 1 MG	-	-	-	-	-	-	-	5	2	2	1

7.2. Wpływ zaproponowanej zmiany na wydatki

Populacja

W związku z usunięciem z kryteriów kwalifikacji do leczenia tobramycyną 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)”, możliwe jest zwiększenie populacji włączanej do PL. 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). Zważywszy na fakt, że leczenie stosowane jest przewlekłe, wykorzystano roczną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię.

Tabela 8. Liczba pacjentów rozpoczynających terapię kolistyną (wziewną). Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CEZ (data odcięcia: 2025-10-31)

Rok	2018	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nowo włączeni	25	463	430	416	331	281	210

Mając na uwadze coroczny spadek pacjentów rozpoczynających terapię, konserwatywnie przyjęto wartość z 2024 roku. Ponadto założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię, będą kontynuować ją w następnym roku.

Udziały tobramycyny wśród pacjentów rozpoczynających leczenie przyjęto arbitralnie. Testowano trzy warianty udziału tobramycyny wśród nowych pacjentów (przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 9. Warianty udziału tobramycyny u pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym

Wariant	Udział tobramycyny
Podstawowy	50%
Minimalny	10%
Maksymalny	100%

Koszty terapii przyjęto na podstawie średniego rzeczywistego zużycia oraz kosztów terapii (kolistyny w katalogu A oraz tobramycyny w katalogu B) w pierwszym i kolejnych latach terapii.

Tabela 10. Wpływ zaproponowanej zmiany na wydatki

Scenariusz	Rok 1			Rok 2		
	Pacjent	NFZ	Wspólna	Pacjent	NFZ	Wspólna
Podstawowy						
Istniejący	113 809	538 653	652 462	217 232	1 987 273	2 204 506
Nowy	56 904	613 748	670 653	160 328	2 067 131	2 227 459
Inkrementalne	-56 904	75 095	18 191	-56 904	79 858	22 953
Minimalny						
Istniejący	113 809	538 653	652 462	217 232	1 987 273	2 204 506
Nowy	102 428	553 672	656 100	205 852	2 003 245	2 209 096

Inkrementalne	-11 381	15 019	3 638	-11 381	15 972	4 591
Maksymalny						
Istniejący	113 809	538 653	652 462	217 232	1 987 273	2 204 506
Nowy	0	688 843	688 843	0	2 146 989	2 146 989
Inkrementalne	-113 809	150 190	36 382	-217 232	159 715	-57 517

W projekcie zmian programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłych zakażeń płuc u chorych na mukowiscydozę wprowadzono dwie kluczowe modyfikacje mogące mieć wpływ na wydatki płatnika publicznego:

- Usunięto wymóg wcześniejszego leczenia kolistyną lub potwierdzonej nietolerancji/oporności na kolistynę jako warunku rozpoczęcia terapii tobramycyną.
- Dodano kryterium braku skuteczności leczenia lewofloksacyną i tobramycyną, definiowane jako określony spadek parametrów czynnościowych płuc (FEV_1 i/lub FVC) lub zwiększona liczba zaostrzeń oskrzelowo-płucnych wymagających antybiotykoterapii dożylniej.

W przypadku pierwszej ze zmian, w praktyce oznacza to, że pacjenci będą mogli rozpocząć leczenie tobramycyną bez konieczności wcześniejszego stosowania kolistyny, co jest zgodne z europejskimi standardami terapeutycznymi i danymi z badań rejestracyjnych, w których nie wskazano takiego ograniczenia.

W przypadku drugiej ze zmian, zmiana ta nie wpłynie na wzrost kosztów na diagnostykę, ponieważ są one wykonywane w ramach ryczałtu na diagnostykę.

Podsumowując, z analizy wpływu na budżet wynika, 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, koszt dla NFZ wyniesie około 75 095 zł, a w drugim roku natomiast 79 858 zł.

8. Źródła

Dowody naukowe

Adeboyeku 2006	Adeboyeku, D., Scott, S., & Hodson, M. E. (2006). Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> , 5(4), 261-263.
Bennett 2024	Bennett, M. R., Mathioudakis, A. G., Wu, J., Chu, M. M., Tontini, C., Thomas, I., & Simpson, A. (2024). Performance characteristics of basophil activation tests for diagnosing penicillin allergy: a meta-analysis. <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> , 12(3), 714-723.
Haworth 2024	Haworth, C. S., Shteinberg, M., Winthrop, K., Barker, A., Blasi, F., Dimakou, K., ... & Chalmers, J. D. (2024). Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection: results of PROMIS-I and PROMIS-II, two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> , 12(10), 787-798.
Hodson 2002	Hodson, M. E., Gallagher, C. G., & Govan, J. R. W. (2002). A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. <i>European Respiratory Journal</i> , 20(3), 658-664.
MPEX-204	Geller, D. E., Flume, P. A., Staab, D., Fischer, R., Loutit, J. S., & Conrad, D. J. (2011). Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , 183(11), 1510-1516.
MPEX-207	Flume, P. A., VanDevanter, D. R., Morgan, E. E., Dudley, M. N., Loutit, J. S., Bell, S. C., ... & Elborn, J. S. (2016). A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> , 15(4), 495-502.
Stanojevic 2016	Stanojevic, S., & Ratjen, F. (2016). Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. <i>Journal of Cystic fibrosis</i> , 15(4), 416-423.

Rekomendacje kliniczne

ECFS-CTN 2025	Fayon, M., Hill, K., Waldron, M., Messori, B., Riberi, L., Svedberg, M., ... & Sermet, I. (2025). Guidance for chest-CT in children and adults with cystic fibrosis: A European perspective. <i>Respiratory Medicine</i> , 108076.
KOMPAS 2017	https://ptpd.edu.pl/wp-content/uploads/2022/06/Kompas-mukowiscydoza.pdf [Dostęp: 17.10.2025]
NICE 2017	https://www.nice.org.uk/guidance/ng78 [data dostępu: 27.10.2025]

Pozostałe publikacje

Choroby rzadkie	https://choroby rzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/586 [Dostęp: 16.10.2025]
ChPL Bramitob	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bramitob, [Data dostępu: 14.10.2025]
ChPL Quinsair	Charakterystyka Produktu Leczniczego Quinsair, data ostatniej aktualizacji: 09.04.2025 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/quinsair-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 14.10.2025]

9. Załączniki

9.1. Obowiązujący program lekowy B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” (ICD-10: E84)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1a. Kryteria kwalifikacji do leczenia tobramycyną a) wiek od 6 lat b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, c) 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) Kryteria kwalifikacji leczenia tobramycyną muszą być spełnione łącznie. 1b. Kryteria do kwalifikacji do leczenia lewofloksacyną a) wiek od 18 lat b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, c) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu kolistyny wziewnej d) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu tobramycyny wziewnej Kryteria do kwalifikacji leczenia lewofloksacyną muszą być spełnione łącznie. 2. Określenie czasu leczenia w programie	1a. Dawkowanie tobramycyny Dawka tobramycyny dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku). 1b. Dawkowanie lewofloksacyny Dawkowanie lewofloksacyny odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampułka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwe dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania	1a. Badania przy kwalifikacji do leczenia tobramycyną 1) stężenie kreatyniny; 2) stężenie mocznika; 3) test degranulacji bazofilów (opcjonalnie); 4) badanie mikrobiologiczne potwierdzające oporność <i>P. aeruginosa</i> na kolistynę oraz potwierdzające wrażliwość drobnoustroju na tobramycynę; 5) RTG klatki piersiowej; 6) badanie spirometryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m.) w celu potwierdzenia nietolerancji leku; 7) audiometria. 1b. Badania przy kwalifikacji do leczenia lewofloksacyną 1) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 2) badanie mikrobiologiczne potwierdzające zakażenie dróg oddechowych <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; 3) EKG; 4) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi. 2a. Monitorowanie leczenia tobramycyną 2.1 Badania przeprowadzane od 8 tygodnia leczenia i powtarzane co 8 tygodni: 1) badanie mikrobiologiczne;

Leczenie należy kontynuować cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny albo lewofloksacyny do schematu leczenia. 3. Kryteria wyłączenia a) nadwrażliwość na tobramycynę albo lewofloksacynę, inny aminoglikozyd, inne chinolony (dotyczy lewofloksacyny), czy substancję pomocniczą; b) upośledzenie słuchu (z dużą ostrożnością należy rozważyć stosowanie leku u świadczeniobiorcy przyjmującego inne leki ototoksyczne) – dotyczy tobramycyny; c) uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy nie mniejsze niż 2mg/dl lub mocznika nie mniejsze niż 40mg/dl); d) krwopłucie nie mniejsze niż 60 cm³ na dobę w okresie 30 dni przed pierwszym podaniem tobramycyny albo 28 dni przed pierwszym podaniem lewofloksacyny; e) stwierdzenie ropnia płuca w RTG klatki piersiowej; f) choroby ścięgien związane z podawaniem fluorochinolonów w wywiadzie – dotyczy lewofloksacyny; g) choroby tkanki łącznej – dotyczy lewofloksacyny; h) padaczka lub zaburzenia wymagające podawania leków przeciwdrgawkowych – dotyczy lewofloksacyny; i) zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C – dotyczy lewofloksacyny; j) 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; k) ciąża lub karmienie piersią (czasowe zawieszenie leczenia w Programie lekowym) – dotyczy lewofloksacyny.	leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu.	2) badanie spirometryczne. 2.2 Badania przeprowadzane co 48 tygodni leczenia: 1) stężenie kreatyniny; 2) stężenie mocznika; 3) badanie mikrobiologiczne; 4) badanie spirometryczne; 5) badanie słuchu – audiometria. 2b. Monitorowanie leczenia lewofloksacyną 2.1. Wizyty kontrolne co 4 miesiące (co 2 cykle terapii). 2.2. Badania przeprowadzane raz w roku lub częściej w przypadku wskazań klinicznych (+/- 8 tygodni; jeśli badania były wykonywane wcześniej, np. podczas hospitalizacji czy wizyty kontrolnej nie ma potrzeby ich powtarzania): 1) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 2) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi; 3) badanie spirometryczne; 4) EKG. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

9.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.27 „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą” (ICD-10: E84)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami: 1) <i>tobramycyną</i>, 2) <i>lewofloksacyną</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 2. Kryteria kwalifikacji do leczenia 1.1. tobramycyną - pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a) wiek 6 lat i powyżej, b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; 1.2. lewofloksacyną - pacjentów z przewlekłym zakażeniem płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a) wiek 18 lat i powyżej, b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, c) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu kolistyny wziewnej, d) nietolerancja lub brak poprawy lub stabilizacji klinicznej po stosowaniu tobramycyny wziewnej. Muszą zostać spełnione łącznie kryteria szczegółowe (1.1. albo 1.2.) dla poszczególnych terapii.	1. Dawkowanie 1.1. Tobramycyna Dawka tobramycyny dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku). 1.2. Lewofloksacyna Zalecana dawka lewofloksacyny to 240 mg (jedna ampulka), podawana drogą wziewną dwa razy na dobę, możliwe dokładnie co 12 godzin. Lek przyjmuje się w naprzemiennych cyklach, w których po 28 dniach podawania leku następuje 28 dni przerwy w jego podawaniu. 2. Modyfikacja dawkowania Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia a) tobramycyną 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) oznaczenie stężenia mocznika; 3) badanie mikrobiologiczne potwierdzające wrażliwość <i>Pseudomonas aeruginosa</i> na tobramycynę; 4) badanie RTG lub TK lub MRI klatki piersiowej; 5) badanie audiometrii. b) lewofloksacyną 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) badanie mikrobiologiczne potwierdzające zakażenie dróg oddechowych <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; 3) badanie EKG; 4) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi. 2. Monitorowanie leczenia a) tobramycyną 1. Badania przeprowadzane co 48 tygodni leczenia: 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) oznaczenie stężenia mocznika; 3) badanie mikrobiologiczne; 4) badanie spirometryczne; 5) badanie audiometrii. b) lewofloksacyną 1. Wizyty kontrolne co 4 miesiące (co 2 cykle terapii).

2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3 albo cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny albo lewofloksacyny do schematu leczenia. 3. Kryteria wyłączenia 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia, 2) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, 4) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego, 5) krwiotłucie nie mniejsze niż 60 cm³ na dobę w okresie 30 dni przed pierwszym podaniem tobramycyny albo 28 dni przed pierwszym podaniem lewofloksacyny; 6) stwierdzenie ropnia płuca w RTG klatki piersiowej; 7) brak skuteczności w przypadku leczenia lewofloksacyną rozumiany jako spadek wskaźników FEV1 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 FEV1 i/lub FVC o 15% względem poprzedniego badania lub powyżej 4 zaostrzenia oskrzelowo-płucne wymagające dożylniej antybiotykoterapii od poprzedniej wizyty; 8) dodatkowo w przypadku terapii lewofloksacyną: a) zakażenie wirusem HIV lub przewlekłe aktywne zapalenie wątroby wtórne do zapalenia wątroby typu B i/lub C,	leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	2. Badania przeprowadzane raz w roku lub częściej w przypadku wskazań klinicznych (+/- 8 tygodni; jeśli badania były wykonywane wcześniej, np. podczas hospitalizacji czy wizyty kontrolnej nie ma potrzeby ich powtarzania): 1) oznaczenie stężenia kreatyniny; 2) oznaczenie stężenia glukozy na czczo we krwi; 3) badanie spirometryczne; 4) badanie EKG. Po każdym 48 tygodniach leczenia tobramycyną oraz po roku leczenia lewofloksacyną (+/- 8 tygodni) należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Wskaźniki efektywności mierzone po każdym 48 tygodniach leczenia (+/- 14 dni) dla leczenia tobramycyną: a) funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości FEV1%, FVC%; b) liczba zaostrzeń objawów płucnych; c) ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; d) krwiotłucie. Wskaźniki efektywności mierzone po każdym roku leczenia (+/- 8 tygodni) dla leczenia lewofloksacyną: a) funkcja płuc oceniana na podstawie zmiany wartości FEV1%, FVC; b) liczba zaostrzeń objawów płucnych; c) ocena mikrobiologiczna posiewów z dróg oddechowych/plwociny wraz z oceną wrażliwości na antybiotyki wyizolowanych bakterii; d) krwiotłucie. 3. Monitorowanie programu
--	---	---

b) okres ciąży lub karmienia piersią.		1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności terapii zawartych w punkcie 2; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---------------------------------------	--	---