

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego **CINQAERO[®]**
(reslizumab) stosowanego u dorosłych
pacjentów z ciężką astmą eozynofilową
niewystarczająco kontrolowaną
kortykosteroidami wziewnymi
w dużych dawkach z innym produktem
leczniczym do leczenia
podtrzymującego

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, sierpień 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	7
2. Populacja	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Charakterystyka problemu zdrowotnego	9
2.3. Definicje	9
2.4. Klasyfikacja astmy eozynofilowej	10
2.5. Profil kliniczny pacjentów	11
2.6. Etiologia i patogenezę	12
2.7. Rozpoznanie	15
2.8. Ocena stopnia kontroli i ciężkości astmy	18
2.9. Rokowanie	20
2.10. Epidemiologia	20
2.11. Jakość życia	24
2.12. Leczenie	25
2.13. Wytyczne postępowania terapeutycznego	30
2.14. Wytyczne postępowania w astmie	30
2.15. Postępowanie w astmie ciężkiej	35
3. Interwencja oceniana	39
3.1. Charakterystyka produktu leczniczego	39
3.2. Mechanizm działania produktu leczniczego	40
3.3. Dawkowanie i sposób podania	40
3.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	42
3.5. Przeciwwskazania	42
3.6. Opis proponowanego programu lekowego	42
3.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej substancji leczniczej	45
3.8. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	47
4. Interwencje opcjonalne	48
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych wraz z uzasadnieniem	48
4.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych	49
4.2.1. <i>Omalizumab</i>	50
4.2.2. <i>Mepolizumab</i>	51
4.3. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	53
5. Wyniki zdrowotne	55

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

6.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	57
7.	Załączniki	59
7.1.	Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	59
8.	Piśmiennictwo	88
9.	Spis tabel	94

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Zleceniodawca	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska Tel.: +48 22 345 95 29
Zleceniobiorca	Instytut Arcana	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
Imię i nazwisko	Funkcja	Wkład pracy
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Analiza i opis problemu decyzyjnego• Charakterystyka interwencji• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji• Przegląd badań epidemiologicznych
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Wyszukiwanie rekomendacji• Charakterystyka komparatorów• Opracowanie schematu PICO(S)• Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Aktualizacja analizy
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none">• Nadzór merytoryczny• Koordynator prac• Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej
Konflikt interesów	Raport został wykonany i sfinansowany przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

INDEKS SKRÓTÓW

AAOP	Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
ACQ	Kwestionariusz kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACT	Test kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Test</i>)
AIRCEE	Astma – Intuicje i Rzeczywistość w Europie Środkowej i Wschodniej (ang. <i>Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AQLQ	<i>Quality of Life Questionnaire</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CFC	Inhalator zawierający jako gaz nośnikowy związki freonowe
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability adjusted life-years</i>)
DLCO	Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (ang. <i>diffusing capacity for carbon monoxide</i>)
DPI	Inhalator proszkowy
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECRHS	Europejskie Badania dot. Chorób Układu Oddechowego (ang. <i>European Community Respiratory Health Survey</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPR	<i>Expert Panel Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EuroQoL	<i>Five dimensions questionnaire</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>US Food and Drug Administration</i>)
FeNO	Pomiar poziomu tlenu azotu w wydychanym powietrzu
FEV ₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GA ₂ LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
GBD	Globalne badania obciążenia zdrowotnego (ang. <i>Global Burden of Disease Study</i>)
GERD	Choroba refluksowa przełyku (ang. <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>)
GETE	<i>Global Evaluation of Treatment Effectiveness scale</i>
GINA	Światowa inicjatywa zwalczania astmy (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HFA MDI	Inhalator hydrofluoroalkanowy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICS	Sterydy wziewne (ang. <i>Inhaled corticosteroids</i>)
IgE	Immunoglobuliny E
IL	interleukina
ISAAC	<i>The International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LABA	Długo działające β 2-mimetyki (ang. <i>Long acting beta agonists</i>)
LAMA	Długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
LTRA	Antagonista receptora leukotrienowego (ang. <i>LeukoTriene Receptor Antagonist</i>)
LwAQ	<i>Living with Asthma Questionnaire</i>
MDI	dozownik ciśnieniowy (ang. <i>metered dose inhaled</i>)
MEP	mepolizumab
MTX	metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OB	Odczyn Biernackiego
OMA	omalizumab
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>Peak expiratory flow</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PMSEAD	<i>Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases</i>
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. COPD - <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RAST	test radioalergosorpcji (ang. <i>radio-allergosorbent</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RES	reslizumab
SABA	Krótko działające β -2-mimetyki (ang. <i>Short acting beta agonists</i>)
SGRQ	Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>)
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
wGKS	Wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality of Life Questionnaire</i>
w.n.	Wartości należne

1. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego CINQAERO® (substancja czynna: reslizumab) jako terapii uzupełniającej u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, u których wziewne kortykosteroidy w dużych dawkach nie zapewniają wystarczającej kontroli, wraz z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [42] w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [1], [2] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z rozpoznaniem astmy, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego CINQAERO® (10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) lek ten miałby być finansowany w ramach proponowanego poniżej programu lekowego, u dorosłych z ciężką astmą eozynofilową, w przypadkach, kiedy wskazane jest zastosowanie leczenia uzupełniającego.

Kluczowe kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego są następujące [76]:

- pacjenci powyżej 18 roku życia z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego;
- chorzy spełniający dodatkowo takie kryteria włączenia/wykluczenia w ramach proponowanego programu lekowego jak te opisane w tabeli poniżej (tabela 1):

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia do proponowanego programu lekowego [76].

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) pacjenci powyżej 18 roku życia z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego;	1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia reslizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
2) zwiększona liczba eozynofili w płwocinie – poziom eozynofili: co najmniej 3% ($\geq 3\%$) w płwocinie, w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji;	2) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);
3) lub we krwi obwodowej poziom eozynofili: co najmniej 400 komórek/ μl w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji;	3) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia reslizumabem);
4) konieczność stosowania średnich-wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (≥ 1000 mcg dipropionianu beklometazonu tj. co najmniej 500 mcg propionianu flutykazonu na dobę) lub jego równowartość;	4) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia reslizumabem);
5) 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni;	5) Brak redukcji dawki doustnego glikokortykosteroidu lub redukcja o $\leq 30\%$ w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia reslizumabem);
6) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ $> 1,5$ pkt),	6) palenie tytoniu;
	7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich;
	8) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewaniami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi - decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego i zależeć od tego czy oczekiwane korzyści będą przewyższać działania niepożądane;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia						
7) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <80% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej,	9) wystąpienie któregokolwiek z wymienionych w ChPL przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego.						
8) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <5.0 punktów),	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Przeciwwskazania do stosowania reslizumabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) nadwrażliwość na reslizumab lub substancje pomocnicze;</td> </tr> <tr> <td>2) ciąża;</td> </tr> <tr> <td>3) karmienie piersią;</td> </tr> <tr> <td>4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi – decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego i zależeć od tego czy oczekiwane korzyści będą przewyższać działania niepożądane;</td> </tr> <tr> <td>5) stosowanie leków biologicznych w okresie do 6 miesięcy przed włączeniem do badania w tym omalizumabu.</td> </tr> </tbody> </table>	Przeciwwskazania do stosowania reslizumabu	1) nadwrażliwość na reslizumab lub substancje pomocnicze;	2) ciąża;	3) karmienie piersią;	4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi – decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego i zależeć od tego czy oczekiwane korzyści będą przewyższać działania niepożądane;	5) stosowanie leków biologicznych w okresie do 6 miesięcy przed włączeniem do badania w tym omalizumabu.
Przeciwwskazania do stosowania reslizumabu							
1) nadwrażliwość na reslizumab lub substancje pomocnicze;							
2) ciąża;							
3) karmienie piersią;							
4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi – decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego i zależeć od tego czy oczekiwane korzyści będą przewyższać działania niepożądane;							
5) stosowanie leków biologicznych w okresie do 6 miesięcy przed włączeniem do badania w tym omalizumabu.							
9) deklaracja dotycząca niepalenia tytoniu;							
10) wykluczenie innych zespołów hipereozynofilii tj. pasożyty – poprzez badanie kału 1. w trzech oddzielnych próbkach (materiał stały) na pasożyty – badanie ogólne 2. kał na lamblie metodą ELISA.							

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) [3].

2.2. Charakterystyka problemu zdrowotnego

ICD-10: J82 – Ciężka astma eozynofilowa

2.3. Definicje

Astma (łac. *astma bronchiale*, ang. *asthma* lub *bronchial asthma*) – jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów, jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe [4]. Inne źródła określają astmę jako przewlekły zapalny stan chorobowy dróg oddechowych, w którym zapalenie prowadzi do nadreaktywności oskrzeli, co w konsekwencji powoduje: napady świszczącego oddechu, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy oraz nad ranem. Wymienionym napadom towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmierzonym nasileniu, która zazwyczaj ustępuje samoistnie lub po zastosowaniu odpowiedniego leczenia [4], [9], [10]. Definicja astmy została przedstawiona w wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *Global Initiative for Asthma* (GINA), które stanowią podstawowe źródło informacji dotyczących zarówno samej choroby, jak i jej rozpoznania czy sposobu leczenia [4]. Warto jednocześnie zauważyć, że wielu badaczy uważa astmę raczej za zespół różnych oraz rozmaicie powiązanych ze sobą objawów wyrażających różne fenotypy i o różnej etiologii niż jedną chorobę [11], [24].

Istnieje kilka fenotypów astmy [wg GINA 2018]. Najbardziej znane z tych zidentyfikowanych to:

- astma alergiczna: najłatwiejsza do rozpoznania, często dotycząca wieku dziecięcego i związana z chorobami alergicznymi występującymi w rodzinie takimi jak egzema czy alergia pokarmowa. Pacjenci z tym fenotypem astmy często pozytywnie reagują na leczenie wziewnymi kortykosteroidami;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- astma niealergiczna: dotyczy osób dorosłych, niezwiązana z alergią, profil tego fenotypu może być związany z komórkami zapalnymi, neutrofilami, eozynofilami. Pacjenci z tym fenotypem reagują mniej na leczenie wziewnymi kortykosteroidami;
- astma o późnym początku: ten fenotyp wydaje się być niealergiczny, dotyczy głównie kobiet. Leczenie wymaga większych dawek kortykosteroidów;
- astma z ograniczonym przepływem powietrza: związana z przebudową dróg oddechowych;
- astma związana z otyłością.

2.4. Klasyfikacja astmy eozynofilowej

Określenie ‘astma eozynofilowa’ opisuje jeden z podfenotypów astmy, który charakteryzuje się podniesionym poziomem eozynofili w biopsji oskrzeli lub płwocinie pomimo długotrwałego i prawidłowego stosowania odpowiednich dawek ICS [24].

Astma eozynofilowa jest jedną z chorób eozynofilowych układu oddechowego [5]:

- Prosta eozynofilia płucna;
- Przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc;
- Ostre eozynofilowe zapalenie płuc;
- Zespół Churga – Strauss;
- Idiopatyczny zespół Hypereozynofilowy;
- Astma;
- Alergiczna aspergiloza oskrzelowo – płucna;
- Bronchocentric granulomatosis;
- Zakażenia pasożytnicze;
- Reakcje polekowe.

Tabela 2. Astma eozynofilowa w klasyfikacji międzynarodowej chorób jako osobna jednostka chorobowa [6].

Kod rozpoznania	Rozpoznanie
J46	Ostra astma o ciężkim przebiegu, stan astmatyczny
J44	Przewlekłe astmatyczne (obturacyjne) zapalenie oskrzeli
J80-J84	Inne choroby układu oddechowego dotyczące przede wszystkim tkanki śródmiąższowej
J60-J70	Choroby płuc wywołane przez czynniki zewnętrzne
J45.0	Astma oskrzelowa z przyczyn alergicznych
J45.1	Astma oskrzelowa niealergiczna
J45.8	Astma oskrzelowa mieszana

W skład chorób układu oddechowego dotyczących tkanki śródmiąższowej J80-J84 wchodzi eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej (J-82), która obejmuje [6]:

- Astmę eozynofilową;
- Zespół Löfflera;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- Eozynofilię tropikalną (płucną) BNO (Nie obejmuje stanów wtórnych do aspergilozy (B44.–), stanów wtórnych do stosowanych leków (J70.2–J70.4), stanów wtórnych do określonych infekcji pasożytniczych (B50–B83) oraz układowych chorób tkanki łącznej (M30–M36).

2.5. Profil kliniczny pacjentów

Profil kliniczny pacjenta z astmą:

- Objawy podmiotowe: napadowa duszność, głównie wydechowa (niekiedy odczuwana jako ściskanie w klatce piersiowej), ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia; świszczący oddech; suchy, napadowy kaszel (towarzyszący duszności albo jako jedyny objaw [tzw. wariant kaszlowy astmy]; u dorosłych izolowany kaszel rzadko jest objawem astmy). U chorych na astmę alergiczną współistnieją objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mają zmienne nasilenie, a poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy mogą nie występować.
- Objawy przedmiotowe: rozlane, obustronne świsty (głównie wydechowe) i furczenia, wydłużony wydech (niekiedy objawy słyszalne tylko podczas natężonego wydechu); podczas zaostrzeń praca dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardia. W bardzo ciężkim zaostrzeniu zjawiska osłuchowe mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa).
- Przebieg naturalny: astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczną i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni), i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli [39].

Zaostrzenia to epizody charakteryzujące się nasilającymi się objawami duszności, kaszlu, świstów lub ucisku w klatce piersiowej, z postępującymi zaburzeniami czynności płuc, które są zmianą w stosunku do codziennego stanu pacjenta i wymagają modyfikacji leczenia [38].

Profil kliniczny pacjentów z późną postacią astmy eozynofilowej [24]:

- Początek choroby w wieku dorosłym;
- Brak różnic w stosunku do płci;
- Żadnych lub kilka alergii na powszechne alergeny;
- Podniesiony poziom eozynofilii w krwi obwodowej;
- Większe ryzyko zaostrzeń;
- Nieznacznie lub umiarkowanie podwyższony poziom IgE;
- Niski poziom FEV₁ i często utrzymujące się zwężenie oskrzeli;
- Chwytnie powietrza i dynamiczne rozdęcie płuc;
- Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa;
- Uczulenie na aspirynę;
- Pozytywna odpowiedź na systemowe kortykosteroidy;
- Pozytywna odpowiedź na leczenie anty IL-5.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Kilka badań pokazało, że późna astma eozynofilowa jest bardziej związana z chorobami o cięższym przebiegu niż astma nieeozynofilowa. Wysokie poziomy eozynofili w płwocinie i biopsji oskrzeli są związane z niską kontrolą astmy, cięższą postacią astmy oraz śmiertelnymi lub niemal śmiertelnymi atakami astmy. W badaniach biopsji pacjentów z ciężką astmą okazało się, że pacjenci, którzy mieli stan zapalny eozynofilowy pomimo podawanych kortykosteroidów systemowych wykazali prawie 20 razy większe prawdopodobieństwo bycia zaintubowanym niż ci bez eozynofilowego stanu zapalnego. U pacjentów, którzy zmarli z powodu astmy znaleziono istotnie większą ilość eozynofili w drogach oddechowych dolnych i górnych w porównaniu do pacjentów z łagodniejszym przebiegiem choroby [24].

Fizjologicznie granulocyty kwasochłonne stanowią 2–4% liczby wszystkich leucytów we krwi obwodowej. Jest to 50–400 eozynofili na 1 μl (1mm^3) krwi obwodowej. Podwyższone wartości wskazują na eozynofilię, można ją podzielić na 3 grupy:

- 400–1000/ mm^3 – eozynofilia nieznaczna,
- 1000–3000/ mm^3 – eozynofilia wyraźna,
- powyżej 3000 mm^3 – eozynofilia wysoka [41].

W proponowanym programie lekowym pacjenci kwalifikowani to chorzy na ciężką astmę z poziomem eozynofili równą lub większą 400/ μl krwi. W badaniach w roku 2015 stwierdzono, że pacjenci tacy doświadczają więcej ciężkich zaostrzeń i słabiej kontrolują chorobę. Co więcej istnieje związek pomiędzy poziomem eozynofili a skutkami zachorowania na astmę, który może objawiać się w zmianie poziomu eozynofili we krwi. Pomiar liczby eozynofili we krwi mógłby być dodatkową przewidywalną wartością w ocenie ryzyka GINA

[37].

2.6. Etiologia i patogeneza

Istotą astmy jest przewlekły stan oskrzeli (szczególnie udział szeregu komórek zapalnych – eozynofili, mastocytów czy limfocytów T, komórek dendrycznych, makrofagów i neutrofilów), który powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność, decydującą o upośledzeniu funkcji płuc. Ograniczenie przepływu powietrza może być spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych, bądź przebudowę oskrzeli [4], [10].

Eozynofile stanowią 1%-6% białych krwinek krążących w obiegu. Są one ważne dla obrony przed zakażeniami pasożytniczymi oraz są przekaźnikami w alergicznej odpowiedzi zapalnej. Różne przewlekłe schorzenia dróg oddechowych powstają jako rezultat patogenezy zapalnej, w której eozynofile odgrywają ważną rolę i wpływają na stopień nasilenia choroby. W astmie oskrzelowej eozynofilia w tkance obecna jest w 40%-60% przypadków.

Eozynofile posiadają receptory IgE i są w stanie internalizować kompleks antygen – przeciwciało, uwalniać mediatory zapalenia (takie jak główne białko zasadowe) i eliminować drobnoustroje. Ich ziarnistości zawierają przekaźniki typowe dla reakcji alergicznych takie jak histaminazę i arylosulfatazę. Druga ważna aktywność eozynofili to wydzielanie leukotrienów, które biorą udział w patofizjologii astmy poprzez wywoływanie skurczu oskrzeli oraz zwiększenie wydzielania śluzu w drogach oddechowych.

Bogata literatura naukowa stoi na stanowisku, że eozynofile są pleiotropowymi, wielofunkcyjnymi leukocytami zaangażowanymi we wrodzoną odpowiedź immunologiczną przeciw czynnikom obcym w drogach oddechowych oraz w modulowanie adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, utrzymując odporność miejscową i stan zapalny. W tym samym czasie uwalnianie białek z ziarnistości oraz wolnych rodników i leukotrienów cysteinylowych może powodować uszkodzenie tkanek.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Pełny cykl życia eozynofilii od ich powstania w szpiku kostnym po dotarcie do miejsca zapalenia, od produkcji do rekrutacji, od aktywacji do apoptozy jest ściśle modulowany przez IL-5 i jej specyficzne receptory (IL-5R). Istnieje dowód na to, że różnicowanie eozynofilii dokonuje się głównie w szpiku kostnym, ale też w tkankach poddanych odpowiedzi alergicznej, takich jak błona śluzowa oskrzeli w astmie atopowej.

Struktura molekularna IL-5R jest złożona z unikalnego łańcucha α (IL-5R α /CD125) oraz z typowego łańcucha β cytokiny (β c/CD131). IL-5R α wiąże się specyficznie tylko do IL-5, podczas gdy łańcuch β może również wiązać się z IL-3 i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów przez domeny zewnątrzkomórkowe. Opierając się na tych założeniach, dostęp do terapii anti-IL-5 podniosłoby znacznie wartość terapii standardowej i pomógłby uzyskać pozytywną reakcję kliniczną w astmie eozynofilowej [26].

Na powstanie i rozwój astmy ciężkiej ma wpływ kilka czynników. Można tu wymienić przede wszystkim czynniki genetyczne, źle leczone lub w ogóle nieleczone infekcje lub ciężkie przeziębienie. Czynnikiem sprzyjającym rozwojowi astmy jest również tytoń – przy czym nie ma tu znaczenia czy jest to palenie czynne czy bierne. Astma ciężka może także pojawić się u osób nadwrażliwych na aspirynę czy roztocza [7].

Astma o ciężkim przebiegu jest definiowana jako astma, którą trudno kontrolować z powodów niezależnych od choroby (takich jak choroby współistniejące, ekspozycja na czynniki środowiskowe czy też nie przestrzeganie zaleceń). Dostępne dane epidemiologiczne sugerują, że u około 5-10% dorosłych pacjentów optymalna kontrola astmy nie zostaje osiągnięta [8].

Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę [10], [11], [9].

Czynniki ryzyka	Opis
Osobnicze	<ul style="list-style-type: none"> • predyspozycja genetyczna (atopia – zwiększona synteza alergenów swoistych IgE, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i Th2); • płeć żeńska u dorosłych; • płeć męska u dzieci (przed 14 rokiem życia); • rasa czarna; • otyłość (niektóre mediatory np. leptyny mogą wpływać na czynność płuc i zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju astmy).
Środowiskowe*	<ul style="list-style-type: none"> • alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocza kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe oraz drożdżopodobne, alergeny karaluchów); • alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych); • czynniki zawodowe o działaniu uczulającym; • dym tytoniowy (palenie czynne i bierne); • zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń; • wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie; • status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia; • dieta (np. sztuczne karmienie niemowląt).

* Mają wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych

Z kolei wśród czynników wyzwalających napady oraz zaostrzenia astmy, bądź powodujące ich utrzymywanie należy wymienić:

- alergeny, które występują w powietrzu atmosferycznym oraz wewnątrz pomieszczeń;
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń;
- zakażenia układu oddechowego (np. rinowirusami; grypa, dlatego zaleca się coroczne szczepienia), nieżyt nosa oraz zapalenie zatok przynosowych;
- wysiłek fizyczny;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- bardzo silne emocje (śmiech, płacz, złość) lub zaburzenia psychiczne (np. napady paniki), które powodują hiperwentylację z następującą hipokapnią, stres;
- zmiany pogody, zmiany temperatury powietrza;
- pokarmy, dodatki do żywności (konserwanty np. siarczany zawarte w piwie, winie czy suszonych owocach);
- leki (leki β -adrenolityczne; u niektórych osób kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne będące inhibitorami cyklooksygenazy 1);
- dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);
- czynniki drażniące (np. aerozole używane gospodarstwie domowym, opary farb czy inne narażenia zawodowe) [9], [10], [11] [39].

Czynniki zwiększające ryzyko zaostrzeń astmy:

- niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne zużycie β 2-mimetyków krótko działających – miesięcznie >1 opakowanie zawierające 200 dawek),
- niestosowanie GKS wziewnych (nieprzestrzeganie przyjmowania przepisano leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji),
- mała FEV₁ (zwłaszcza <60% w.n.),
- poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne,
- narażenie na dym tytoniowy lub alergeny (u uczulonych),
- choroby współistniejące (otyłość, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, alergia pokarmowa),
- eozynofilia płwociny lub krwi,
- ciąża,
- ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 mies.,
- przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy [4], [39].

Pomimo tego, że dym tytoniowy jest jednym z czynników zarówno ryzyka zachorowania na astmę, czynnikiem wyzwalającym napady astmy jak i zwiększającym ryzyko zaostrzeń, palenie tytoniu jest nadal zjawiskiem powszechnym wśród dorosłej populacji naszego kraju (pali 31% mężczyzn i 23% kobiet). Na niskim poziomie utrzymuje się odsetek dorosłych Polaków, którym udało się zaprzestać palenia (21% mężczyzn i 15% kobiet). W populacji mężczyzn odsetek nigdy niepalących jest ciągle znacząco niższy (45%) niż odsetek kiedykolwiek palących (55%). Jednak porównanie wyników badań z 2009, 2011 i 2013 r. wskazuje na kontynuację trendu spadkowego w częstości palenia tytoniu w populacji mężczyzn (z 39% w 2011 r. do 31% w 2013 r.); w populacji kobiet częstość palenia tytoniu utrzymuje się w ostatnich latach natomiast na niezmiennym poziomie (23% w 2011 i 2013 r.). W analizowanym okresie w obu grupach płci wzrasta odsetek rzucających palenie (wśród mężczyzn - 14% byłych palaczy w 2011 r., 21% w 2013 r., wśród kobiet – 9% byłych palaczy w 2009 r., 15% w 2013 r.) [50].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

2.7. Rozpoznanie

Według GINA dokładny wywiad oraz badanie przedmiotowe pacjenta prowadzą do prawidłowego rozpoznania, ale dodatkowe testy, takie jak badanie wskaźników wentylacji, test odwracalności obturacji i test nadreaktywności oskrzeli, są bardzo pomocne w diagnostyce astmy [4].

Do badań pomocnych przy rozpoznaniu astmy należą: badania czynnościowe (spirometria, szczytowy przepływ wydechowy – PEF), RTG klatki piersiowej, badania wykrywające alergię, badania utlenowania krwi tętniczej oraz ocena stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym [10].

Rozpoznanie astmy u osoby dorosłej opiera się na:

- typowym wywiadzie;
- objawach przedmiotowych (jeśli występują);
- stwierdzeniu w badaniach pomocniczych: odwracalnej obturacji oskrzeli, nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej (w przypadkach bez obturacji) oraz zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF, pomiar tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNo);

Tabela 4. Kryteria rozpoznania astmy wg GINA (2015, 2016 za [41]).

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania astmy
1. Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego	
świsły, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel; sposób opisywania tych objawów może być różny w zależności od pochodzenia i wieku, np. „ciężki oddech”	<ul style="list-style-type: none"> • zwykle >1 rodzaj objawów ze strony dróg oddechowych (kaszel jako jedyny objaw u dorosłych jest rzadko spowodowany astmą) • występowanie i nasilenie objawów jest zmienne w czasie • objawy często nasilają się w nocy lub po przebudzeniu • objawy często są powodowane przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze • objawy często pojawiają się lub nasilają podczas zakażeń wirusowych
2. Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe	
potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc ^a (≥1 z poniższych badań)	rozpoznanie jest tym pewniejsze, im większa jest zmienność i im częściej się ją stwierdza
oraz	≥1 w trakcie postępowania diagnostycznego w razie stwierdzenia zmniejszonej FEV ₁ należy potwierdzić zmniejszenie FEV ₁ /FVC (prawidłowo >0,75–0,80 u dorosłych)
potwierdzona obturacja oskrzeli ^a	
dotatni wynik próby rozkurczowej ^a (prawdopodobieństwo uzyskania wyniku dodatniego jest większe, jeśli pacjent przed próbą odstawi leki rozkurczające oskrzela: SABA ≥4 h wcześniej, LABA ≥15 h wcześniej)	przyrost FEV ₁ o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, 10-15 min po inhalacji 200–400 µg salbutamolu (rozpoznanie jest bardziej wiarygodne, jeżeli poprawa FEV ₁ jest >15% i >400 ml)
nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2 × dz. przez 2 tyg. ^a	średnia dobowa zmienność PEF >10% ^b
istotna poprawa czynności płuc po 4 tyg. leczenia przeciwzapalnego	przyrost FEV ₁ o >12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową (lub PEF o >20% ^c) po 4 tyg. leczenia, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania astmy
dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej ^a	spadek FEV ₁ o >10% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową
dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej (zwykle wykonywana tylko u dorosłych)	spadek FEV ₁ o ≥20% w porównaniu z wartością wyjściową po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub o ≥15% w próbie ze standardową hiperwentylacją, z użyciem hipertonicznego roztworu NaCl bądź mannitolu
nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt ^b (rozpoznanie mniej wiarygodne)	zmienność FEV ₁ >12% i >200 ml w pomiarach podczas kolejnych wizyt, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie

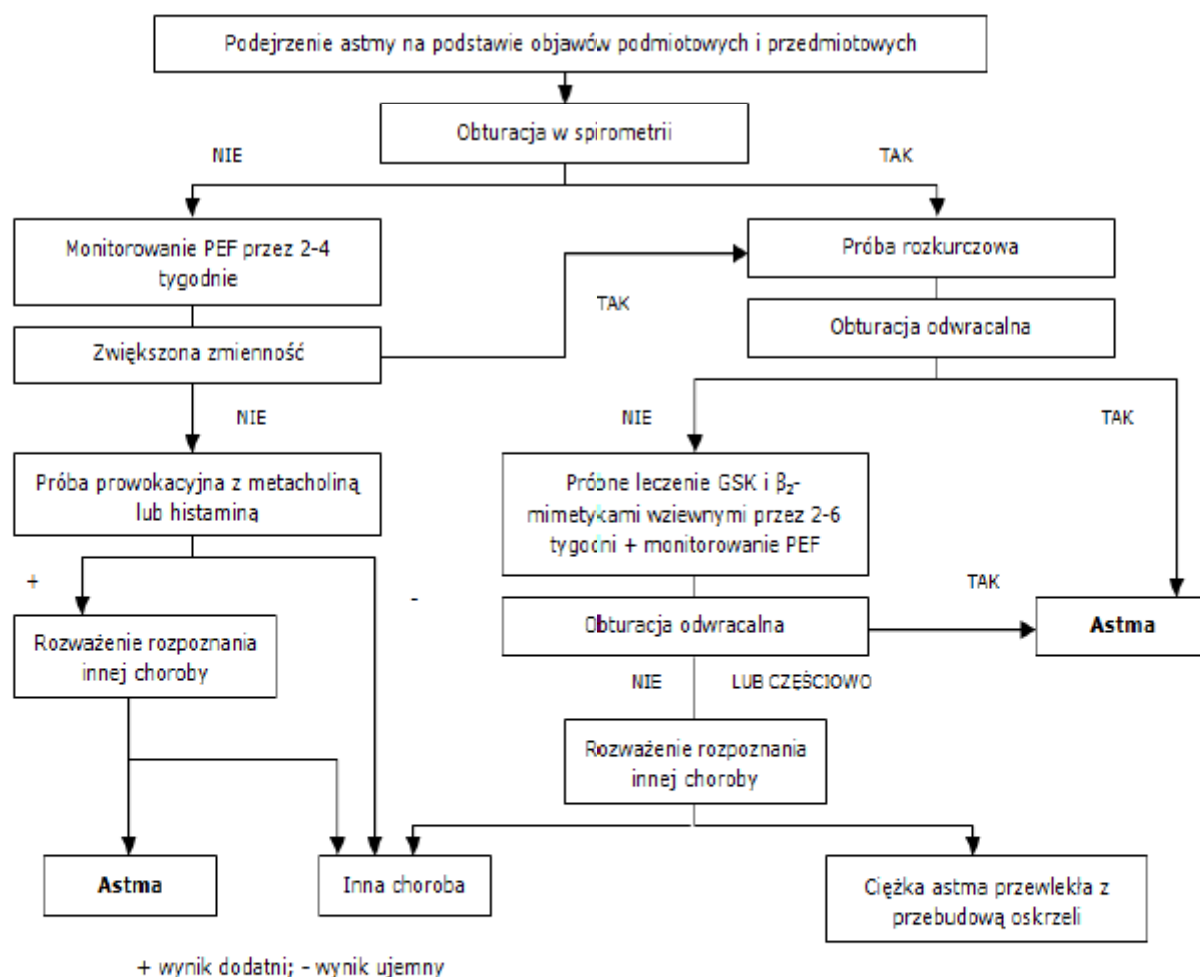
^aBadania te można powtórzyć podczas objawów lub wcześniej rano.

^bDobową zmienność PEF oblicza się na podstawie pomiarów PEF 2 × dz. (największa wartość w ciągu doby pomniejszona o najmniejszą wartość w ciągu doby i podzielona przez średnią wartość w ciągu doby) i podaje średnią z tygodnia pomiarów.

^cDo pomiarów PEF powinno się używać tego samego pikfometru, ponieważ wyniki pomiarów wykonywanych za pomocą różnych urządzeń mogą się różnić nawet o 20%. Odwracalność obturacji (poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela) może być zniesiona podczas ciężkiego zaostrzenia astmy i podczas zakażenia wirusowego dróg oddechowych. Jeżeli wynik próby rozkurczowej podczas pierwszej wizyty chorego jest ujemny, dalsze postępowanie zależy od dostępności innych badań i konieczności włączenia leczenia. Jeżeli trzeba pilnie rozpocząć leczenie, to można to zrobić i zaplanować badania diagnostyczne w następnych kilku tygodniach; należy wziąć pod uwagę inne choroby, które mogą przypominać astmę i jak najszybciej potwierdzić rozpoznanie astmy.

FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, LABA – długo działający β₂-mimetyk, PEF – szczytowy przepływ wydechowy (największa wartość z 3 pomiarów), SABA – krótko działający β₂-mimetyk.

Rysunek 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w astmie.



Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Rozpoznanie różnicowe astmy oskrzelowej

Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi:

- niewydolność lewokomorowa;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zwłaszcza u osób palących papierosy bądź narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy;
- dysfunkcja fałdów głosowych;
- odma opłucnowa;
- rozstrzenie oskrzeli;
- zatorowość płucna;
- zakażenia układu oddechowego;
- aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- refluks żołądkowo-przełykowy (GERD);
- alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych;
- zespół Churga-Straussa;
- hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogennego;
- guz lub ciało obce w drogach oskrzelowych (rzadko);
- zwężenie tchawicy po tracheostomii (rzadko);
- zarostowe zapalenie oskrzelików (rzadko) [9].

Wczesne rozpoznanie astmy eozynofilowej u pacjentów w praktyce klinicznej jest ważne, ponieważ pacjenci ci są zagrożeni powikłaniami, które mogą mieć wpływ na leczenie. Jednak diagnozowanie takich pacjentów w codziennej praktyce może nie być łatwe. Typowy pacjent z 'astmą eozynofilową' nie jest dosyć często spotykany i ma niewiele symptomów pomimo czynnego zapalenia dróg oddechowych. Jest to wyjaśnione prawdopodobnie zmniejszoną percepcją duszności, jak wykazano u pacjentów w ciężkiej astmie z wysokim poziomem eozynofilii w płwocinie. Oznaczenie liczby eozynofili będące potencjalnym biomarkerem identyfikacyjnym pacjentów z astmą eozynofilową wykonywane jest jako o badanie płwociny lub krwi [53]. Pacjenci z astmą eozynofilową prawidłowo powinni być diagnozowani poprzez analizowanie próbek płwociny. Jednakże indukcję płwociny nie jest łatwo przeprowadzić w zwykłej praktyce klinicznej i wymaga ona dostępu do wyspecjalizowanego laboratorium z przeszkolonym personelem [24]. Dlatego też często wykonuje się jednak badanie krwi zamiast badania płwociny, zwłaszcza że aby sprawdzić jak leczenie wpływa na pacjenta należy wykonać badanie krwi. W badaniu z mepolizumabem udowodniono wpływ tegoż leku na ilość eozynofilii w krwi właśnie a nie ilość w płwocinie [53].

Astma eozynofilowa o późnym początku jest również związana z niższą objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁) oraz ograniczeniem przepływu powietrza, co nie jest w pełni odwracalne przez leki rozszerzające oskrzela [24].

U osób z podejrzeniem ciężkiej astmy należy podchodzić z pewną rezerwą do rozpoznania i przede wszystkim ustalić, czy dane z wywiadu i wyniki badań pomocniczych rzeczywiście pozwalają na rozpoznanie astmy. Częstość błędnych rozpoznań astmy niekontrolowanej u osób z innymi przyczynami zgłaszanych objawów może bowiem sięgać aż 30%. Definicja ciężkiej astmy nie obejmuje przypadków astmy trudnej do leczenia, w których właściwe

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

rozpoznanie i leczenie chorób współistniejących poprawia kontrolę astmy. Wszyscy chorzy z podejrzeniem ciężkiej astmy powinni przed ustaleniem rozpoznania znajdować się pod opieką specjalisty od astmy przez co najmniej 3 miesiące [41].

W dzisiejszej erze chorób cywilizacyjnych, w skład których wchodzi m. in. alergie, istnieje pilna potrzeba uzupełnienia polityki zdrowotnej o postanowienia dotyczące profilaktyki jak również wzrostu świadomości zdrowotnej aby zminimalizować problemy związane m. in. z niskim poziomem sprawności fizycznej społeczeństwa czy problemami opieki zdrowotnej. Wczesna diagnoza gra fundamentalną rolę w diagnozie chorób związanych z alergią [36].

Poszukując przyczyny objawów u pacjenta, należy pamiętać o chorobach mogących przypominać astmę. U dorosłych są to:

- zespół hiperwentylacji i/lub dysfunkcja fałdów głosowych
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- hiperwentylacja z napadami paniki
- zarostowe zapalenie oskrzelików
- zastoinowa niewydolność serca
- niepożądane reakcje lekowe (np. kaszel spowodowany przez inhibitory konwertazy angiotensyny)
- rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza
- alergiczne zapalenie pecherzyków płucnych
- zespoły hipereozynofilowe
- zatorowość płucna
- opryszczkowe zapalenie tchawicy i oskrzeli
- zmiana wewnątrzoskrzelowa lub ciało obce
- alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
- nabyta wiotkość tchawicy i oskrzeli
- eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss) [41].

2.8. Ocena stopnia kontroli i ciężkości astmy

Na kontrolę astmy według wytycznych GINA składa się zarówno kontrola objawów choroby, jak i przyszłego ryzyka związanego z chorobą [4]. Szczegółowy schemat oceny kontroli astmy u osób dorosłych w oparciu o wytyczne GINA z 2018 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Do oceny objawów można używać Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ) lub Testu Kontroli Astmy (ACT) [39].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 5. Schemat oceny kontroli astmy u dorosłych według GINA [4].

Stopień kontroli objawów astmy			
Kryterium oceny - Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni wystąpiły:	Objawy kontrolowane	Objawy częściowo kontrolowane	Brak kontroli objawów
Objawy dzienne astmy, częściej niż 2 razy w tygodniu?	Brak odpowiedzi twierdzących	1-2 odpowiedzi twierdzących	3-4 odpowiedzi twierdzące
Nocne przebudzenie z powodu astmy?			
Potrzeba zastosowania leku doraźnego, częściej niż 2 razy w tygodniu?*			
Ograniczenie aktywności życiowej związane z astmą?			

* Z wyłączeniem użycia leku przed ćwiczeniami.

Stopień ciężkości choroby powinno oceniać się nie na podstawie nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia, lecz dopiero po wielomiesięcznym leczeniu, gdy zostanie ustalony poziom jego intensywności konieczny do uzyskania i utrzymania kontroli astmy.

Tabela 6. Stopnie ciężkości astmy według GINA [4].

Astma łagodna	Astma umiarkowana	Astma ciężka*
Astma dobrze kontrolowana leczeniem stopnia 1 lub 2 LUB Astma dobrze kontrolowana mało intensywnym leczeniem, np. stosowaniem niskich dawek ICS, antagonistów receptora leukotrienowego lub kromonów	Astma dobrze kontrolowana leczeniem stopnia 3, np. stosowaniem niskich dawek ICS/LABA	Astma wymagająca stosowania leczenia 4 lub 5 stopnia, np. wysokich dawek ICS/LABA, w celu uniknięcia braku kontroli astmy LUB Astma niekontrolowana pomimo stosowania leczenia 4 lub 5 stopnia

* Według ERS/ATS Task Force on Severe Asthma definicja ciężkiej astmy powinna być zarezerwowana dla pacjentów z astmą oporną na leczenie oraz tych, u których nie uzyskuje się całkowitej odpowiedzi na leczenie chorobami współistniejącymi [za:5]; GINA zwraca również uwagę na praktykę stosowania określenia „ciężka astma” w różnym znaczeniu.

W badaniach klinicznych często stosowany jest uproszczony podział chorych oparty na leczeniu stosowanym w momencie kwalifikacji do badania (np. leczenie stopnia 2 – astma łagodna; stopień 3-4 – astma umiarkowana; stopień 4-5 – astma umiarkowana do ciężkiej). Autorzy wytycznych GINA zwracają uwagę, że stopniowanie takie oparte jest na założeniu, że pacjenci poddawani są właściwemu leczeniu i ich aktualny stopień leczenia odpowiada ciężkości choroby. Stosowanie takiej klasyfikacji jest jednak problematyczne, jeżeli jednoczesne kryterium włączenia do badania stanowi brak właściwej kontroli objawów. Postępowaniem zalecanym przez GINA jest w takich przypadkach kategoryzowanie uczestników badań klinicznych na podstawie stopnia przyjmowanego leczenia, bez określania stopnia ciężkości astmy [4].

Podkreśla się ponadto istotność odróżniania astmy niekontrolowanej od astmy ciężkiej – astma niekontrolowana jest znacznie częściej występującą przyczyną utrzymywania się objawów i zaostrzeń; jest również przyczyną łatwiejszą do zwalczenia. Wśród najważniejszych czynników, które należy wziąć pod uwagę różnicując astmę ciężką od niekontrolowanej GINA wymienia stosowanie przez chorego niewłaściwej techniki inhalacji – co może dotyczyć nawet 80% pacjentów [4].

Definicja ciężkiej astmy u chorych w wieku ≥ 6 lat: astma, która wymagała leczenia o intensywności odpowiadającej stopniowi 4 lub 5 według wytycznych GINA (tzn. glikokortykosteroidem [GKS] wziewnym w dużej dawce [p. tab.] oraz długo działającym $\beta 2$ -mimetykiem wziewnym [LABA] lub lekiem przeciwleukotrienowym, ew. teofiliną) w ostatnim roku lub stosowania GKS ogólnoustrojowo przez $\geq 50\%$ ostatniego roku, aby uniknąć utraty kontroli choroby, lub astma, która pomimo takiego leczenia pozostaje „niekontrolowana” [41].

Astmę uznaje się za niekontrolowaną, jeśli jest spełnione co najmniej jedno z następujących kryteriów:

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- słaba kontrola objawów podmiotowych – utrzymujący się wynik Kwestionariusza Kontroli Astmy (*Asthma Control Questionnaire – ACQ*) >1,5 lub wynik Testu Kontroli Astmy (*Asthma Control Test – ACT*; www.asthmacontroltest.com) <20, lub „astma częściowo kontrolowana” według wytycznych GINA;
- częste ciężkie zaostrzenia – co najmniej 2-krotne (każdorazowo przez >3 dni) leczenie ogólnoustrojowe GKS w ostatnim roku;
- poważne zaostrzenia – przynajmniej jedna hospitalizacja, pobyt na oddziale intensywnej terapii lub stosowanie mechanicznej wentylacji w ostatnim roku;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe – FEV1 <80% wartości należnej (pomiar po odstawieniu leku rozkurczającego (przy FEV1/FVC poniżej dolnej granicy normy).

Jednak inne źródła podają, że astmę uzanaje się za słabo kontrolowaną jeśli chorzy mieli choć jedno umiarkowane lub cięższe zaostrzenie (rozumiane jako otrzymanie recepty na prednizolon, wizytę na ostrym dyżurze w szpitalu lub hospitalizację). Natomiast wg. EPR muszą to być dwa lub więcej zaostrzenia choroby w ciągu 12 miesięcy [52].

Astma ciężka może być też astmą kontrolowaną, która się pogarsza po zmniejszeniu dużych dawek wGKS lub GKS stosowanych ogólnoustrojowo (lub dodatkowych leków biologicznych [przeciwciał monoklonalnych]) [42].

2.9. Rokowanie

U większości chorych na astmę oskrzelową wyniki długoterminowego leczenia są dobre. Warunkiem uzyskania kontroli choroby jest jednak wczesne rozpoczęcie regularnego, właściwego leczenia przeciwzapalnego. U niewielkiej liczby chorych można zaobserwować szybsze pogorszenie się czynności płuc mimo zastosowania optymalnego leczenia, związane prawdopodobnie ze szczególnie nasiloną, postępującą przebudową ściany oskrzeli [10].

Astma ciężka, która jest trudna do leczenia stanowi postać najrzadziej występującą, lecz obciążoną najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem. Chorzy, którzy cierpią z powodu trudnej/opornej na leczenie astmy mają niską jakość życia z powodu częstych objawów i nieprzewidywalnych zaostrzeń astmy, mają również ograniczoną aktywność życiową oraz często są niezdolni do wykonywania swojego zawodu, są szczególnie narażeni na poważne objawy niepożądane leków (zwłaszcza glikokortykosteroidów), bardzo często występują u tych pacjentów choroby współistniejące (takie jak refluks żołądkowo-przełykowy czy zapalenie zatok przynosowych) [13].

2.10. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia astmy

Według danych WHO 300 milionów ludzi na świecie choruje obecnie na astmę i liczba ta wzrasta z roku na rok. Szacuje się, że w Polsce objawy astmy ma 4 miliony osób, z czego tylko niecałe 2 miliony wie o swojej chorobie. Gwałtowny wzrost zachorowań, który możemy obserwować od połowy XX wieku, związany jest z postępowaniem cywilizacyjnym, który wpłynął na warunki i styl życia całych populacji [112].

W tabeli poniżej zebrano zidentyfikowane wartości chorobowości astmy w Polsce wśród dorosłych wraz z podaniem źródła danych.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 7. Chorobowość astmy ogółem w Polsce

Publikacja	Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebność populacji badanej	Chorobowość
Liebhart 2007 [113]	Wieloośrodkowe badanie PMSEAD przeprowadzone w latach 1998-1999 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, 16 238 osób	12 970 dorosłych w wieku 17-80 lat (5 939 mężczyzn i 7 031 kobiet)	5,40%
Komorowski 2011 [114]	Badanie ECAP przeprowadzone w latach 2006-2008, 20 454 osoby, badanie kwestionariuszowe	9 386 dorosłych w wieku 20-44 lata (w tym 58,8% kobiet)	4,00%
Komorowski 2011 [114]	Badanie ECAP przeprowadzone w latach 2006-2008, 20 454 osoby, badanie ambulatoryjne	2 133 dorosłych w wieku 20-44 lata (w tym 61,5% kobiet)	9,50%
Kupryś-Lipińska 2010 [115]	Przeprowadzone w latach 1998-2000 badanie populacji mieszkańców województwa łódzkiego, 1 522 osoby w wieku 3-80 lat	1 057 dorosłych w wieku 17-80 lat	7,30%
GUS 2011 [117]	Ocena stanu zdrowia ludności wykonana przez GUS w 2009 roku (liczebność populacji: 31 995 500)	liczebność populacji: 31 995 500, liczba chorych: 1 171 700 dorosłych powyżej 15. roku życia	3,66%
Jarvis 2012 [116]	Badanie GA ² LEN przeprowadzone w latach 2008-2009, dane polskie, Katowice	2 672 osoby w wieku 15-74 lata	5,20%
Jarvis 2012 [116]	Badanie GA ² LEN przeprowadzone w latach 2008-2009, dane polskie, Kraków	1 267 osób w wieku 15-74 lata	7,10%
Jarvis 2012 [116]	Badanie GA ² LEN przeprowadzone w latach 2008-2009, dane polskie, Łódź	1 772 osoby w wieku 15-74 lata	6,00%
Wartość zastosowana w analizie:			6,02%

W celu oszacowania populacji dorosłych chorych na astmę w Polsce przyjęto wartość chorobowości będącą średnią z odnalezionych w ww. publikacjach wartości, czyli 6,02%.

Astma jest chorobą często nierozpoznawalną. Korzystając z informacji zawartych w publikacji Kupryś-Lipińska 2010 [115] przyjęto, że astma jest zdiagnozowana w przypadku 51% dorosłych chorych.

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia astmy ciężkiej i niekontrolowanej

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania astmy ciężkiej w populacji osób dorosłych z astmą w Polsce zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Chorobowość astmy ciężkiej w Polsce

Publikacja	Liczebność populacji badanej	Chorobowość poszczególnych stopni/kategorii	Chorobowość
Jassem 2009 [118]	-	-	7,5% (średnia z przedziału 5-10%)
Doboszyńska 2008 [119]	3 305 dorosłych w wieku 18-87 lat (55,5% kobiet i 44,5% mężczyzn) z astmą	ciężka - 11,5% umiarkowana - 37,8% łagodna - 39,1% epizodyczna - 11,7%	11,50%
Panek 2016 [120]	451 uczestników (52,11% - astmatycy, 47,89% - grupa kontrolna)	ciężka - 35,74% umiarkowana - 49,36% łagodna - 14,89%	35,74%
Wartość zastosowana w analizie:			9,50%

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia astmy eozynofilowej

Astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższoną liczbą eozynofili w płwocinie lub we krwi. W niniejszej analizie eozynofilia rozumiana jest jako zawartość eozynofili w płwocinie $\geq 3\%$ lub we krwi obwodowej ≥ 400 komórek/ μl . Z powodu braku polskich danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową konieczne było wykorzystanie zidentyfikowanych danych europejskich w odniesieniu do sytuacji w Polsce.

Tabela 9. Chorobowość astmy eozynofilowej

Publikacja	Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Chorobowość
Tran 2016 [121]	Pacjenci w wieku 16-64 lata	21,00%*
Casciano 2016 [122]	Pacjenci powyżej 12. roku życia, Stany Zjednoczone	20,00%
Wartość zastosowana w analizie:		20,50%

*przyjęto, że odsetek chorych z podwyższoną liczbą eozynofili wśród pacjentów z poszczególnymi stopniami zaawansowania astmy jest na takim samym poziomie jak odsetek chorych z podwyższoną liczbą eozynofili wśród pacjentów z astmą

Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie oszacowania epidemiologicznego liczebności populacji uwzględniające liczbę chorych na poszczególnych etapach (obliczoną każdorazowo jako iloczyn chorobowości i liczebności populacji, której dotyczy przyjęta w analizie chorobowość). Dane demograficzne dotyczące prognozy liczebności populacji osób dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w Polsce w 2018 roku zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [123].

Tabela 10. Wyniki oszacowania liczebności populacji chorych powyżej 18. roku życia z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą oskrzelową

Parametr	2018 rok
Liczebność populacji osób dorosłych	31 490 346
Odsetek osób dorosłych z astmą	6,02%
Liczba osób dorosłych z astmą	1 895 801
Odsetek osób dorosłych ze zdiagnozowaną astmą	51,00%
Liczba osób dorosłych ze zdiagnozowaną astmą	966 858
Odsetek osób dorosłych z ciężką astmą	9,50%
Liczba osób dorosłych z ciężką astmą	91 852
Odsetek osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną astmą	5,00%
Liczba osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną astmą	4 593
Odsetek osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą	20,50%
Liczba osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą	941

Liczbę osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą oskrzelową w Polsce oszacowano na około 941 osób w roku 2018r. szczegółowe obliczenia zamieszczono w analizie wpływu na budżet [111].

Liczebność populacji, której dotyczy wniosek (populacja docelowa)

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku. Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez liczn

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego leczenia reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych.

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, oszacowania populacji docelowej dokonano ograniczając populację pacjentów do chorych niepalących (złożenie deklaracji dotyczącej niepalenia tytoniu jest wymagane od pacjentów chcących brać udział w programie leczenia reslizumabem). Informacje dotyczące odsetka osób niepalących wśród chorych z astmą ciężką odnaleziono w prezentacji *Jahnz-Różyk 2014* [124] - wynosi on 94,79%.

Powyżej wyznaczono wielkość populacji pacjentów dorosłych z ciężką, eozynofilową astmą oskrzelową, co oznacza, że oszacowano liczebność populacji spełniającej kluczowy warunek włączenia do programu. W ramach rozważanego programu reslizumab podawany jest pacjentom, u których choroba nie jest wystarczająco kontrolowana. Brak kontroli określa się m.in. na podstawie obecności 2 lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni. Odsetek pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, u których wystąpiły co najmniej dwa zaostrzenia choroby w ostatnim roku określono na podstawie badania *Castro 2015* [125] (41,49%).

Poniższa tabela przedstawia oszacowaną liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego.

Tabela 11. Liczebność populacji kwalifikującej się do programu lekowego

Parametr	2018 rok
Liczba osób dorosłych z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą (oszacowanie epidemiologiczne)	941
Odsetek osób dorosłych niepalących z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą	94,79%
Liczebność populacji niepalących z ciężką niekontrolowaną eozynofilową astmą	892
Odsetek osób doświadczających co najmniej 3 zaostrzeń w ciągu ostatniego roku	41,49%
Liczba osób kwalifikujących się do programu lekowego	370

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet opracowanej przez Instytut Arcana w ramach Raportu HTA dla produktu CINQAERO w rozważanym wskazaniu klinicznym [111].

Zapadalność

Według autorów *Europejskiej Białej Księgi Płuc* wskaźniki zapadalności są w przypadku astmy trudne do określenia. Z uwagi na występujące w przebiegu choroby remisje i nawroty, trudne jest rozróżnienie przypadków, a zwłaszcza nawrotów, wcześniej trwającej choroby (ang. *prevalent cases*), najczęściej rozpoczynającej się w dzieciństwie, od rzeczywistych, nowych przypadków choroby (ang. *incident cases*). W opinii autorów cytowanej pracy większość wskaźników częstości tej choroby prawdopodobnie odzwierciedla sumę zachorowań nowych i trwających (ang. *prevalent cases*). Zapadalność na tę chorobę prawdopodobnie znacząco wzrosła w latach 1950-2000, ale w ostatniej dekadzie wzrost zachorowalności uległ zahamowaniu, przynajmniej w krajach Europy Zachodniej [20].

W Europie astmę ma niemalże 10 milionów dzieci i dorosłych w wieku poniżej 45 lat. Około 10% dorosłych z astmą cierpi z powodu jej ciężkiej postaci, którą trudno leczyć.

Występowanie ciężkiej formy tego zaburzenia dotyka mniej niż 10% pacjentów, ale jest związane ze znaczną chorobowością i śmiertelnością oraz dużą proporcją kosztów opieki medycznej w leczeniu tej choroby [26].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Według *European Lung Foundation* Wielka Brytania i Irlandia charakteryzują się największą częstością występowania astmy w Europie i na świecie [22].

Śmiertelność

Zgony spowodowane astmą nie są częste, ale są przedmiotem poważnych obaw, ponieważ wielu z nich można by zapobiec. Większość zgonów spowodowanych przez astmę dotyczy osób w podeszłym wieku, chociaż porównania wskaźników śmiertelności skłaniają do tego, aby skupić się na dzieciach i młodzieży. Przez ostatnie 50 lat, wskaźniki śmiertelności w grupach młodszych wiekowo zmieniły się znacząco w kilku krajach o wysokim dochodzie. Można to przypisać zmianom w opiece medycznej nad chorymi na astmę, szczególnie wprowadzeniu nowych leków [21].

Astma jest rzadką przyczyną śmierci, powodując mniej niż 1% wszystkich zgonów w większości krajów na świecie. Wskaźniki śmiertelności spowodowanej astmą rosną wykładniczo od dzieciństwa do wieku podeszłego, więc większość zgonów spowodowanych astmą następuje po przekroczeniu wieku średniego.

Globalne badania obciążenia zdrowotnego (*Global Burden of Disease Study-GBD*) szacują, że standaryzowany współczynnik śmiertelności astmy spadł o około jedną trzecią między 1990 a 2010 rokiem z 250 na milion do 170 na milion wśród mężczyzn, oraz ze 130 na milion do 90 na milion wśród kobiet. Te dane światowe dotyczą każdego wieku [21].

2.11. Jakość życia

Jakość życia zależna od stanu zdrowia określana jest jako możliwy do osiągnięcia optymalny poziom zdolności fizycznych, psychicznych i intelektualnych, pełnionych ról i funkcjonowania społecznego, percepcji stanu zdrowia, satysfakcji z życia oraz ogólnego dobrego samopoczucia. Do badania jakości życia u chorych na astmę oskrzelową stosowanych jest kilka narzędzi: *Saint Georgie Respiratory Questionnaire* (SGRQ); *Living with Astma Questionnaire* (LwAQ); AQLQ- *Astma Quality of Life Questionnaire* wg Marksa; AQLQ – *Astma Quality of life Questionnaire* wg Juniper [91], [87].

Znaczna częstość występowania astmy oskrzelowej czyni tę chorobę jednym z globalnych problemów zdrowia publicznego. Jakość życia związana ze stanem zdrowia wiąże się ze stopniem kontroli astmy. Obok obiektywnych parametrów klinicznych (wyniki badań spirometrycznych), powszechnie stosowanymi miarami kontroli astmy są również zmienne quasi-obiektywne (częstość nieplanowanych wizyt lekarskich i hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy, przyjmowanie dodatkowych dawek leków przeciwastmatycznych) i subiektywne (np. ocena kontroli astmy w oparciu o wyniki testu kontroli astmy (ACT, *Asthma Control Test*)). Wyniki dotychczasowych badań z wykorzystaniem kwestionariuszy wskazują jednoznacznie, że poziom jakości życia jest odwrotnie proporcjonalny do stopnia ciężkości astmy i wzrasta proporcjonalnie do stopnia kontroli tego schorzenia [87].

Mimo, że choroba ta rzadko staje się bezpośrednią przyczyną śmierci, to jednak bardzo obniża jakość życia osób cierpiących na to schorzenie. Przewlekły charakter choroby oraz nasilenie objawów wpływają na ograniczenia pacjenta w życiu rodzinnym i społecznym. Astma oskrzelowa powoduje również spadek wydajności pracy i efektywności uczenia się oraz jest przyczyną częstej absencji chorobowej i dużej ilości świadczeń rentowych [100].

Codziennym życiem chorego na astmę kieruje strach o własne życie, bezradność i osamotnienie. Doświadczanie tych emocji i brak kontroli nad chorobą jest istotnym czynnikiem ryzyka współwystępowania depresji w przebiegu astmy [90].

U osób cierpiących na chorobę przewlekłą, jaką jest astma, często ujawnia się silna, niezaspokojona potrzeba wsparcia psychologicznego, która dotyczy nie tylko pacjentów, lecz również ich rodzin. Opanowanie

negatywnych emocji, przygnębienia, odzyskanie wiary w sens życia - to problemy, z którymi chorzy dorastają i żyją na co dzień. Samemu jest bardzo ciężko. Dlatego tak ważne jest zdobywanie wiedzy o astmie, o możliwościach leczenia i wzajemna pomoc środowiska. Chorych na astmę, umęczonych niewłaściwym leczeniem, stale pełnych obaw o swój stan zdrowia, unikających konfrontacji zawodowej, towarzyskiej, społecznej, przepełnionych lękiem przed nagłym atakiem duszności, bojących się marzyć i planować, wyjeżdżać, cierpiących w samotności jest niestety bardzo wiele. Pełna kontrola astmy to gwarancja lepszej jakości życia i faktyczna poprawa zdrowia. Wsparcie ze strony innych chorych, dobra komunikacja z lekarzem oparta na własnej wiedzy o chorobie zapewnią pewność siebie i odporność psychiczną na świat wokół [86].

2.12. Leczenie

Astmę nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala kontrolować chorobę [39].

Rekomendacje ekspertów sugerują, że kontrola astmy powinna być osiągnięta dwoma drogami tj. przez kontrolę bieżących objawów oraz ryzyka przyszłych incydentów (zaostżenia, pogorszenia czynności płuc lub niewydolności oddechowej). Ograniczenie przepływu powietrza powinno być monitorowane za pomocą oceny czynności płuc: przed rozpoczęciem leczenia lub jego modyfikacją, po 3-6 miesiącach oraz okresowo w czasie trwania leczenia (co najmniej raz do roku) [8].

Kategorie leków na astmę:

Porównując z lekami używanymi w innych chronicznych chorobach, większość leków używanych w leczeniu astmy ma bardzo korzystne wskaźniki terapeutyczne. Opcje farmakologiczne dla długotrwałego leczenia astmy sprowadzają się do trzech głównych kategorii [4]:

- leki kontrolujące przebieg choroby (*controllers*), przyjmowane regularnie (stale, codziennie) Są to te używane do podtrzymania leczenia. Zmniejszają zapalenie dróg oddechowych, kontrolują (łagodzą lub znoszą) objawy, redukują ryzyko zaostżeń w przyszłości, przeciwdziałają zmniejszeniu wskaźników wentylacji. Do grupy tej należą GKS wziewne, długo działające β_2 -mimetyki wziewne (LABA), długo działające leki przeciwcholinergiczne (tiotropium), leki przeciwleukotrienowe, teofilina w postaci o przedłużonym działaniu, kromony [39], [4], [44]. W tej grupie znajduje się też należący do leków biologicznych omalizumab – monoklonalne przeciwciała anty-IgE wiążące przeciwciała IgE krążące we krwi i w ten sposób przeciwdziałające wiązaniu tych przeciwciał z komórkami tuczными i bazoofilami [44].
- leki doraźne, objawowe, przynoszące ulgę (*relievers*), tzw. ratujące (*rescue*), przyjmowane w razie potrzeby – należy je zlecać chorym „na żądanie”. Są to krótko działające β_2 -mimetyki wziewne (SABA – salbutamol, fenoterol, terbulina), krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (bromek iprapropium). Do tej grupy zalicza się także GKS doustne i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostżenia astmy [39]. Wziewne GKS to najskuteczniejsze leki przeciwzapalne, zmniejszające patomorfologiczne wykładniki zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli. Znacząco łagodzą objawy choroby, takie jak duszność i kaszel, zmniejszają częstość i nasilenie zaostżeń, poprawiają czynność płuc oraz jakość życia. Regularne, codzienne stosowanie wGKS dla uzyskania jak najlepszych wyników leczenia powinno zostać podjęte możliwie najwcześniej po ustaleniu rozpoznania astmy. Do wGKS należą: dwupropionian beklometazonu, budezonid, cyklezonid, propionian flutikazonu, mometazon. Leki objawowe podawane są wszystkim pacjentom w razie potrzeby leczenia przełomowych symptomów, także tych podczas pogorszenia astmy i zaostżeń choroby. Leki te są również rekomendowane do krótkotrwałego zapobiegania wysiłkowemu skurczowi oskrzeli. Zredukowanie, a najlepiej wyeliminowanie potrzeby przyjmowania leków stosowanych „na żądanie” jest ważnym celem leczenia astmy jak również miarą jego sukcesu [4], [43], [44].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- dodatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką – stosowanie tych leków należy rozważyć, gdy pacjent ma przewlekłe objawy i/lub zaostrzenia mimo optymalnego leczenia dużymi dawkami wGKS, a także LABA oraz środkami modyfikującymi zaostrzenia. Należy do nich omalizumab – monoklonalne przeciwciało anty-IgE, które zalecane jest w terapii astmy ciężkiej, alergicznej, niekontrolowanej. Lek ten poprawia kontrolę astmy, pozwala zredukować dawkę stosowanych glikokortykosteroidów, zmniejsza częstość zaostrzeń. Alternatywną metodą leczenia astmy ciężkiej jest endoskopowa termoplastyka. Przeprowadzono ją w wybranych grupach chorych i do chwili obecnej nie ustalono, czy dobroczynne działanie tej metody utrzymuje się przez długi czas. W astmie ciężkiej nie zaleca się stosowania metotreksatu oraz przewlekłe antybiotyków makrolidowych [4], [39], [44].

W eozynofilowym fenotypie astmy eozynofile w krwi i płwocinie związane są z ciężkością choroby. Całkowita ilość eozynofili w drogach oddechowych w astmie może być zredukowana i kontrolowana u większości pacjentów za pomocą regularnie wdychanych kortykosteroidów.

Jednak nawet wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów nie są w stanie zmniejszyć liczby eozynofili w drogach oddechowych i liczby zaostrzeń u około 50% u pacjentów z ciężką astmą, którzy stanowią 5%-10% wszystkich astmatyków [26].

Kontrola astmy oraz leki używane do zapobiegania i leczenia symptomów są zależne od częstości występowania i ciężkości tych symptomów. Lista sposobów leczenia wspomniana w różnych źródłach dotyczących astmy eozynofilowej zawiera następujące rozwiązania (pacjenci zawsze powinni szukać specjalistycznej porady lekarskiej w leczeniu lub modyfikacji planu leczenia):

- unikaniu przyczyn - określonych leków, pyłków, kurzu
- unikaniu palenia – zaprzestanie palenia i unikanie innych palących
- wykorzystaniu planu kontroli astmy i monitorowaniu własnego stanu zdrowia
- zastosowaniu leków uśmierzających, zwalczających symptomy:
 - krótko działające beta-2-mimetyki (SABA) – salbutamol, terbutalina
 - ipratropium
 - doustne kortykosteroidy często używane w krótkim przebiegu średnich i ciężkich zaostrzeń
- zastosowanie leków zapobiegających:
 - wGKS: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon
 - długo działający beta-agoniści (LABA): salmeterol, eformotorol – powinny być zawsze używane w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami
 - kromoglikan i nedokromil – czasami podawane dzieciom
 - antagoniści receptorów leukotrienów – montelukast, zafirlukast – przydatne w astmie sezonowej, mogą redukować dawkę wziewnych sterydów
 - teofilina kontrolnie uwalniana – czasami używana w ciężkiej przewlekłej astmie
- terapie alternatywne, które by złagodzić objawy wykorzystują: akupunkturę, medycynę wedyjską, masaż, hipnozę, ziołolecznictwo, suplementy witaminowe, ćwiczenia, eliminację stresu, zmianę diety.

Dowody potwierdzające skuteczność tych rozwiązań są zróżnicowane [25].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Dla pacjentów z astmą eozynofilową nawet duże dawki ICS nie są wystarczające żeby kontrolować chorobę. Taka sytuacja ma często miejsce u pacjentów zależnych od wziewnych sterydów, dla których określone leczenie skierowane na czynniki odpowiedzi zapalnej jest opracowane lub jest w trakcie badań [24].

W roku 2016 wprowadzono leczenie dodatkowe omalizumabem (anty-IgE) dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią astmy alergicznej, która nie jest wystarczająco kontrolowana w stopniu 4 leczenia [4].

Omalizumab jest monoklonalnym przeciwciałem, które wiąże IgE. Immunoglobulina E pełni główną rolę w patofizjologii odpowiedzi alergicznej a omalizumab osłabia obydwie wczesną i późną odpowiedź na wdychane alergeny u pacjentów z astmą. Pomimo tego, że stężenie serum IgE w surowicy nie jest związane ze stopniem eozynofilii tkankowej, leczenie terapią anti-IgE w badaniach skutkowało zmniejszeniem liczby eozynofilii w drogach oddechowych i we krwi oraz było skuteczne w zmniejszeniu liczby zaostrzeń u dzieci, młodzieży i dorosłych z astmą.

Jednakże są pacjenci z astmą niekontrolowaną, którzy nie reagują na leczenie anti-IgE i wykazują stałe zapalenie eozynofilowe. Dlatego właśnie leczenie skierowane na cytokiny Th2, wraz z IL-4, IL-5 oraz IL-13 zostało opracowane i przetestowane w próbach klinicznych u pacjentów z astmą eozynofilową.

Anty-IL-4 oraz anty-IL-13 odgrywają kluczową rolę w patogenezie astmy i istnieje kilka związków, które są skierowane na te cytokiny, najbardziej obiecujące z nich to lebrikizumab oraz tralokinumab.

Lebrikizumab i tralokinumab są humanizowanymi monoklonalnymi przeciwciałami IgG4 [24].

Lebrikizumab – humanizowane przeciwciało IgG4, najintensywniej testowane spośród przeciwciał anty-IL-13, badane było u pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką astmą. Wykazano pozytywny efekt tego przeciwciała, ujawniający się między innymi poprawą wskaźnika FEV₁, który dotyczył zwłaszcza pacjentów z wysokim poziomem periostyny w surowicy. Periostyna jest białkiem macierzy pozakomórkowej, wytwarzanym pod wpływem IL-4 i IL-13, o istotnej roli w procesie remodelingu ścian oskrzeli [27].

Niestety dwie próby w badaniach fazy II u pacjentów z łagodną astmą okazały się mniej obiecujące i nie pokazały żadnej poprawy wskaźnika FEV₁ lub zmniejszenie późnej odpowiedzi na alergeny [29, 30]. Niepowodzenie tych dwóch ostatnich prób sugeruje, że dla pacjentów z astmą łagodną, gdzie astma może być kontrolowana przez ICS lebrikizumab niekoniecznie będzie pomocny w leczeniu [24].

Tralokinumab – to przeciwciało anty-IL-13 w pełni ludzkie. Badania II fazy, obejmujące pacjentów z astmą umiarkowaną i ciężką, pokazały umiarkowany efekt tralokinumabu (między innymi poprawę wskaźnika FEV₁), szczególnie u pacjentów z mierzalnymi wartościami IL-13 w płwocinie [27].

Te badania wskazują, że zarówno tralokinumab jak i lebrikizumab mogą mieć korzystny wpływ na funkcjonowanie płuc u wybranych pacjentów [24].

Terapie blokujące IL-4 oraz IL-13, włączając **pitakinę**, formę rekombinowanej IL-4, oraz **dupilumab**, monoklonalne przeciwciało IL-4 receptora α , pokazały bardziej obiecujące wyniki.

W fazie IIb badań pitakintra w umiarkowanej i ciężkiej postaci astmy wykazała zmniejszenie częstości zaostrzeń wśród grup pacjentów z astmą eozynofilową, oraz podniesienie poziomu wydychanego tlenu azotu i polimorfizm specyficznego receptora IL-4 podczas odstawienia leków ICS. W badaniu Wenzel et al. [31]. oszacowano efekt dupilumab u pacjentów z astmą eozynofilową umiarkowaną i ciężką podczas zmniejszenia dawki ICS i wykazano istotne zmniejszenie zaostrzeń oraz poprawę w funkcjonowaniu płuc i kontroli astmy. Te późniejsze wyniki badań sugerują potencjalną rolę dupilumab w określonej podgrupie pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą eozynofilową.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Anty-IL-5

IL-5 odgrywa krytyczną rolę wpływa na rozwój, różnicowanie, aktywację i przeżycie eozynofili w tkankach. Ta cytokina jest bardzo specyficzna dla eozynofili i była ważnym terapeutycznym celem w klinicznych próbach dotyczących astmy. W kilku badaniach sprawdzano efekty terapii anty-IL-5 w astmie. W publikacji Leckie et al. [32] pokazano zrandomizowane, kontrolowane z placebo, z dowodem koncepcji badanie u 24 pacjentów z łagodną astmą alergiczną, w którym wykazano, że leczenie mepolizumabem, humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IL-5, zakończyło się istotnym zmniejszeniem eozynofili w krwi obwodowej oraz w płwocinie. Ku zaskoczeniu badaczy IL-5 nie miała efektu na późną astmatyczną odpowiedź na alergeny lub na związany z tym wzrost nadreaktywności dróg oddechowych. Dwa inne badania, jedno relatywnie małe ustalające dawkę oraz duża wieloośrodkowa próba na 362 pacjentach z łagodną astmą alergiczną, potwierdziły, że mepolizumab był związany z istotnym i trwałym zmniejszeniem liczby eozynofili w płwocinie i we krwi, ale nie miał znaczenia dla wskaźników funkcjonalności płuc [32].

Natomiast w 2009 roku u pacjentów z ciężką astmą i nieustępującą eozynofilią we krwi i płwocinie dwa niezależne badania wykazały istotny spadek w liczbie zaostrzeń oraz poprawę w kontroli astmy mepolizumabem z dodatkowym prednizonem. Obydwie próby dostarczyły dowodów na to, że u pacjentów z ciężką eozynofilową astmą hamowanie IL-5 mogłoby dać klinicznie ważne korzyści oraz podstawy do przeprowadzenia dużych wieloośrodkowych badań. Kilka lat później dwie duże próby oszacowały skuteczność działania mepolizumabu u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych oraz z nawrotami zaostrzeń ciężkiej astmy w przeszłości i pokazały około 50 procentowy spadek częstości zaostrzeń z odpowiadającemu temu spadkowi liczby eozynofili w krwi obwodowej. W innym dużym badaniu wśród pacjentów wymagających podania wziewnych glikokortykosteroidów do kontrolowania astmy, leczenie mepolizumabem w przedziałach 4 tygodniowych przez 20 tygodni pozwoliło istotnie zredukować dawkę sterydów oraz zmniejszyć wskaźnik zaostrzeń choroby [24].

Inne badania dotyczyły nie tylko pacjentów z astmą, ale także z innymi stanami patologicznymi, w których obserwuje się nacieki eozynofilów (m.in. w eozynofilowym zapaleniu przełyku i polipowatości w obrębie jamy nosowej). W przypadku mepolizumabu, po jego zastosowaniu u pacjentów z astmą, w początkowych badaniach obserwowano deplecyjny wpływ przeciwciała na eozynofile we krwi, płwocinie, a także na poziomie szpiku. Efektom tym nie towarzyszyła jednak skuteczność kliniczna, co próbowano tłumaczyć kompensacyjnym wpływem na funkcje eozynofilów innych cytokin, na przykład GM-CSF. W dwóch dużych randomizowanych badaniach fazy 3, w których rekrutowano wybiórczo pacjentów z astmą eozynofilową, mepolizumab okazał się jednak skuteczny: zaobserwowano istotny efekt terapeutyczny, objawiający się między innymi zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy, poprawą wskaźnika FEV1, ograniczeniem użycia glikokortykosteroidów wziewnych i zwiększonym wskaźnikiem kontroli ACQ-5 (asthma control questionnaire) [27].

Oprócz mepolizumabu, zostały opracowane terapie dwóch innych przeciwciał IL-5, które również przeprowadzone były u pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą eozynofilową, te przeciwciała to: reslizumab (pojawiający się już w wytycznych GINA 2017) i benralizumab.

Benralizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw podjednostce α dla interleukiny 5 na eozynofilach (IL-5Ra). Przeciwciało to eliminuje eozynofile (a także w ograniczonym zakresie bazofile) w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. W niedawno opublikowanych badaniach fazy 2 wykazano skuteczność benralizumabu w ograniczaniu zaostrzeń astmy u pacjentów z niekontrolowaną astmą eozynofilową [27], [24]. W badaniach Laviolette et al. [34] sprawdzano efekt pojedynczej dawki 1 mg/kg benralizumabu podawanego dożylnie i pokazano, że lek był bezpieczny, a efektem był istotny 28-dniowy spadek eozynofilów w drogach oddechowych, szpiku kostnym oraz krwi obwodowej.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Większe badania określą czy benralizumab przyniesie takie same kliniczne korzyści jak mepolizumab i reslizumab [25].

Od niedawna testowany jest jeszcze jeden lek legalizumab – preparat mogący stać się alternatywą dla omalizumabu. To przeciwciało monoklonalne (humanizowane IgG1) wiąże się, podobnie jak omalizumab, z domeną Ce3 IgE, jednak ze znacznie większym (pięćdziesięciokrotnie) powinowactwem. W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z atopią i podwyższonymi poziomami IgE w surowicy legalizumab wykazywał 6-9 razy silniejsze działanie w porównaniu do omalizumabu, a spadek stężenia IgE w surowicy utrzymywał się dłużej [27].

Nową jakość w terapii celowanej anty-IgE oferuje kwilizumab (quilizumab) – przeciwciało wiążące się z segmentem przezbłonowym, tzw. „M1 prime”, receptora immunoglobulinowego IgE na limfocytach B (limfocytach, które przeszły etap przełączenia klas w kierunku IgE). Kwilizumab jest przeciwciałem afukozylowanym – pozbawionym fukozy w łańcuchu ciężkim, co zwiększa efektywność tego przeciwciała w niszczeniu limfocytów B w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Celem stosowania kwilizumabu jest nie tyle neutralizacja IgE, co niszczenie komórek wytwarzających te przeciwciała. We wstępnych badaniach klinicznych kwilizumab długotrwale zmniejszał poziom IgE w surowicy, osłabiał wczesną i późną reakcję astmatyczną w próbie prowokacyjnej, a także ograniczał poziom eozynofili w krwi i płwocinie [27].

Podsumowując, wg *European Respiratory Society* i *American Thoracic Society* nowe eksperymentalne metody leczenia biologicznego dały następujące efekty:

- przeciwciała anty-IL5 (mepolizumab i reslizumab) – wykazano korzystny wpływ u chorych na ciężką astmę z utrzymującą się eozynofilią płwociny
- przeciwciała anty-IL13 (lebrikizumab, tralokinumab) – stwierdzono poprawę czynności płuc bez wpływu na objawy i zaostrzenia astmy (głównie u badanych z cechami wskazującymi na aktywność procesu zapalnego zależnego od limfocytów Th2)
- inne – w badaniach klinicznych nie stwierdzono korzystnego wpływu przeciwciała anty-IL4R α (blokuje zarówno IL4, jak i IL13) ani przeciwciała anty-TNF α (golimumab). Stwierdzono natomiast niewielkie korzyści kliniczne w badaniach oceniających inhibitor kinazy tyrozynowej (mastynib) i przeciwciała przeciwko pobudzonym leukocytom (anty-IL2R α) [41].

Światowe organizacje ds. astmy starają się o zwiększenie dostępu do wysokiej jakości niezbędnych leków na astmę m. in. poprzez:

- umieszczenie ich na prekwalfikacyjnej liście WHO – do roku 2014
- zamieszczenie na liście państwowych niezbędnych leków – do 2015
- dostępność we wszystkich krajach – 2018
- a w przystępnych cenach we wszystkich krajach – 2018 [21].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

2.13. Wytyczne postępowania terapeutycznego

2.14. Wytyczne postępowania w astmie

Wytyczne leczenia astmy dotyczące również jej rozpoznawania zostały po raz pierwszy opracowane pod koniec lat 80. XX wieku, wytyczne te opublikowane natomiast zostały po raz pierwszy w Australii i w Kanadzie. Standardy dotyczące leczenia astmy u dorosłych i dzieci charakteryzują się również podjęciem stopniowanym, a leczenie w fazie początkowej jest określone przede wszystkim na podstawie oceny ciężkości astmy (astma sporadyczna, przewlekle lekka, przewlekle umiarkowana oraz ciężka) u danego pacjenta. Poniżej przedstawiono poszczególne stopnie intensywności leczenia.

Tabela 12. Wytyczne kliniczne leczenia astmy na świecie.

Instytucja, rok, kraj	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 6
Global Initiative for Asthma (GINA), 2018 [4], międzynarodowe	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: brak • Leczenie alternatywne: rozważyć niskie dawki wGKS w przypadku pacjentów z łagodną astmą, by zmniejszyć ryzyko poważnych zaostrzeń • Lek doraźny: SABA w razie potrzeby 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: niskie dawki wGKS • Leczenie alternatywne: LTRA, teofilina w niskich dawkach • Lek doraźny: SABA w razie potrzeby 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS/LABA (niskie dawki); dla dzieci w wieku 6-11 lat preferowanym krokiem 3 jest wGKS o średniej dawce • Leczenie alternatywne: średnie/wysokie dawki wGKS; niskie dawki wGKS+LTRA (lub +teofilina) *nie dla dzieci <12 lat • Lek doraźny: SABA w razie potrzeby lub niskie dawki wGKS/formoterolu 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: średnie/wysokie dawki wGKS/LABA • Leczenie alternatywne: dodanie tiotropium, średnie/wysokie dawki wGKS + LTRA (lub +teofilina) *jako dodatkowe leczenie u pacjentów z zaostrzeniem w wywiadzie; nie dla dzieci <12 lat • Lek doraźny: SABA w razie potrzeby lub niskie dawki wGKS/formoterolu 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: leczenie dodatkowe, np. tiotropium*, anty-IgE, anty-IL5 • Leczenie alternatywne: dodanie niskich dawek glikokortykosteroidów doustnych • Lek doraźny: SABA w razie potrzeby lub niskie dawki wGKS/formoterolu *tiotropium jest kolejną terapią uzupełniającą u pacjentów w wieku ≥12 lat z zaostrzeniem w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Nie wyodrębniono

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Instytucja, rok, kraj	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 6
British Thoracic Society (BTS)/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 [65] - Wielka Brytania, Szkocja	Regularne stosowanie leków kontrolujących: • Leczenie preferowane: Niska dawka wGKS • Lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo	Początkowa terapia podtrzymująca (add-on): • Leczenie preferowane: Niska dawka wGKS + LABA (zazwyczaj jako połączenie w inhalacji) • Lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo	Dodatkowe terapie podtrzymując (add-on): • Leczenie preferowane: Jeśli nie ma odpowiedzi na LABA, zaprzestać podawania LABA, rozważyć zwiększenie dawki wGKS, jeśli LABA dają efekty, ale pomimo tego kontrola choroby nie zostaje osiągnięta należy kontynuować podawanie LABA i zwiększyć dawkę kortykosteroidów do średniej, lub jeśli LABA dają efekty ale kontrola choroby nie zostaje osiągnięta rozważyć inną terapię z LTRA, teofiliną, LAMA Odesłać pacjenta pod opiekę specjalistyczną • Lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo	Terapie wysokimi dawkami leków: • Leczenie preferowane: Rozważyć zwiększenie dawki wGKS do dawki wysokiej. Rozważyć dodanie czwartego leku (na przykład LTRA, powoli uwalnianej teofiliny lub β2-mimetyku w tabletkach lub LAMA) • Lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo	Ciągłe lub częste stosowanie doustnych GKS: • Leczenie preferowane: Codzienne podawanie steroidu w tabletkach w najniższej dawce. Utrzymywanie wysokiej dawki wGKS Rozważyć inne leczenie aby zredukować leczenie steroidami. Odesłać pacjenta pod opiekę specjalistyczną. • Leczenie dodatkowe: omalizumab, leki immunosupresyjne (opieka specjalistyczna) • Lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo	Nie wyodrębniono
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2016 [102] - USA	SABA jako leczenie doraźne w razie potrzeby	• Leczenie preferowane: wGKS w niskiej dawce • Leczenie alternatywne: LTRA	• Leczenie preferowane: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia: mometazon);	• Leczenie preferowane: wGKS/LABA w średniej dawce –	Nie wyodrębniono	Nie wyodrębniono

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Instytucja, rok, kraj	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 6
		<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce – flutykazon/salmeterol lub wGKS w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon i LTRA – montelukast) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce – flutykazon/salmeterol lub wGKS w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon i LTRA – montelukast) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon i LTRA – montelukast) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon i LTRA – montelukast) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon i LTRA – montelukast)
Group Health (GH), 2015 [103] – USA	<p>SABA (albuterol) – dla wszystkich grup wiekowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek doraźny: Lekki szybkodziałające 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon) • Leczenie alternatywne: LTRA - montelukast 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon) • Leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce – flutykazon/salmeterol 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS/LABA w średniej dawce – flutykazon/salmeterol • Leczenie alternatywne: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon) i LTRA – montelukast 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS/LABA w średniej dawce – flutykazon/salmeterol • Leczenie alternatywne: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon) i LTRA – montelukast 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS/LABA w średniej dawce – flutykazon/salmeterol • Leczenie alternatywne: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon) i LTRA – montelukast
Canadian Thoracic Society (CTS), 2017 [103]- Kanada						<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu doraźnym (bez względu na wiek chorych i nasilenie objawów) należy stosować SABA (dodatkowo są one opcją preferowaną) u chorych z astmą łagodną, a u chorych w wieku ≥ 12 lat na astmę umiarkowaną do ciężkiej można stosować także ICS/LABA. W leczeniu kontrolującym należy stosować ICS, a u chorych na astmę łagodną jako II linię leczenia można wprowadzić monoterapię LTRA. Jeśli leczenie nie jest adekwatnie kontrolowane za pomocą ICS w niskiej dawce powinna zostać rozważona dodatkowa terapia. U chorych w wieku ≥ 12 lat preferowane jest dodanie LABA. LABA powinna być stosowana tylko w połączeniu z ICS. • III linię leczenia stanowi podawanie ICS w średnich dawkach lub dodanie LTRA lub tiotropium. U osób dorosłych jako IV linię leczenia można rozważyć podawanie teofiliny. Należy rozważyć ocenę ilości eozynofili u osób dorosłych z niekontrolowaną, umiarkowaną lub ciężką astmą leczoną w specjalistycznych ośrodkach. Astma ciężka niekontrolowana może wymagać podawania prednizonu. Osoby, które doświadczają nawrotów zaostření astmy mogą wymagać podania doustnych kortykosteroidów – połączenia wysokiej dawki ICS i długo działającego LABA +/-LTRA+/-tiotropium+/- teofilina oraz dokonania pomiaru: liczby eozynofili w we krwi, całkowitego IgE, testu na alergie wziewne+/- pomiar liczby eozynofili w płwocinie+/-FeNO. U osób w wieku ≥ 12 lat i z słabo kontrolowaną astmą atopową pomimo wysokich dawek ICS i odpowiednim leczeniem dodatkym (z/bez prednizonu) można rozważyć stosowanie omalizumabu.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQUAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Instytucja, rok, kraj	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 6
<i>National Asthma Council Australia, 2017 [104], Australia</i>	<p>Objawy choroby nie częściej niż dwa razy na miesiąc, doustne GKS nie były potrzebne przez ostatnie 12 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek doraźny: SABA 	<p>Objawy dwa razy w miesiącu lub częściej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Regularne stosowanie wGKS rozporozynając od niskich dawek • Leczenie alternatywne: montelukast, kromony • Lek doraźny: SABA 	<p>Przebudzenie się z powodu u objawów choroby co najmniej raz w miesiącu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Połączenie wGKS / LABA (mała dawka) jako leczenie podtrzymujące lub budesonid / formoterol (mała dawka) jako leczenie podtrzymujące i doraźne • Leczenie alternatywne: Jeśli pacjent również doświadcza objawów choroby w ciągu dnia rozważyć wGKS w średniej/wysokiej dawce (dodatkowo SABA w razie potrzeby) lub wGKS w niskiej dawce/LABA • Lek doraźny: SABA 	<p>Doustne GKS potrzebne były w ciągu ostatnich 12 miesięcy (nawet jeśli objawy choroby nie są częstsze niż dwa razy w miesiącu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Regularne stosowanie wGKS rozporozynając od niskich dawek 	<p>W historii choroby sztuczna wentylacja lub przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej opieki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Regularne stosowanie wGKS rozporozynając od niskich dawek, monitorowanie stanu zdrowia • Lek doraźny: SABA 	<p>Pacjent nie otrzymuje leków kontrolujących ponieważ objawy są bardzo nieprzewidywalne, bardzo dokuczliwe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Regularne stosowanie wGKS • Lek doraźny: SABA
<i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 2015 [52] – Polska</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: brak • Leczenie alternatywne: wGKS w niskich dawkach • Lek doraźny: SABA • Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: wGKS w niskiej dawce • Leczenie alternatywne: niska dawka teofiliny /LTRA • Lek doraźny: SABA lub niska dawka wGKS + formoterol inhalator 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Niska dawka wGKS + LABA • Leczenie alternatywne: Średnia lub wysoka dawka wGKS lub niska dawka wGKS + LTRA/tiotropium 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Średnia lub wysoka dawka wGKS + LABA + tiotropium • Leczenie alternatywne: Średnia lub wysoka dawka wGKS lub niska dawka wGKS + 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie preferowane: Dodatkowa terapia (anti – IgE, plastyka oskrzeli, testy płwociny) konsultacja za specjalistą 	<p>Nie wyodrębniono</p>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Instytucja, rok, kraj	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	Stopień 6
	<p>towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> Lek doraźny: SABA lub niska dawka wGKS + formoterol inhalator Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia) 	<p>wGKS + LTRA/tiotropium</p> <ul style="list-style-type: none"> Lek doraźny: SABA lub niska dawka wGKS + formoterol inhalator Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie alternatywne: Niska dawka doustnych kortykosteroidów przez krótki czas Lek doraźny: SABA lub niska dawka wGKS + formoterol inhalator Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia) 	

2.15. Postępowanie w astmie ciężkiej

Ciężka astma wymaga hospitalizacji i leczenia, które składa się z:

- ciągłego dopływu tlenu
- ciągłej lub częstej nebulizacji beta-agonistami
- steroidów – podawanych dożylnie lub wziewnie
- dożylnie podawanego salbutamolu
- dożylnie podawanej adrenaliny
- intubacji i wentylacji – używanych jako ostateczne wyjście w wyczerpaniu związanym z ciężkim przebiegiem choroby lub w zatrzymaniu oddechu [25].

Dodatkowe leki stosowane u chorych na astmę ciężką:

- GKS doustne – prednizon (Encorton), prednizolon (Encortolon), metyloprednizolon (Medrol, Meprelon, Metypred). Stosować do opanowania zaostrzeń astmy; stosowanie przewlekłe rozważyć należy w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane. Decyzję należy podjąć wspólnie z chorym, który powinien wiedzieć zarówno o ryzyku związanym z zaniechaniem przyjmowania leku, jak i o poważnych skutkach niepożądanych terapii. GKS doustne stosować 1 raz dziennie, kontynuując stosowanie GKS wziewnych. Dawka stosowana przewlekłe nie powinna przekraczać 7,5 mg/d w przeliczeniu na prednizolon. Przewlekłe leczenie GKS wymaga zapobiegania osteoporozie.
- omalizumab (Xolair) – monoklonalne przeciwciało anti-IgE, stosowane w ciężkiej, niekontrolowanej astmie alergicznej; 75–600 mg s.c. (w zależności od wyjściowego stężenia IgE w surowicy i od masy ciała), 1-4 wstrzyknięcia co 2–4 tygodnie. Skuteczność można oceniać po 4–6 miesiącach.
- inne leki biologiczne – m.in. przeciwciała przeciwko IL-5 (mepolizumab i reslizumab) i stosowane obecnie jedynie w ramach badań klinicznych przeciwciała przeciwko IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab) [39], [107].

Cechą ciężkiej astmy jest oporność na GKS polegająca na nieuzyskaniu kontroli choroby pomimo stosowania kortykoterapii lub na pogorszeniu kontroli astmy w następstwie zmniejszenia dawki lub zaprzestania stosowania GKS. U chorych na ciężką astmę zwykle konieczne jest stosowanie większych dawek GKS wziewnych niż u pacjentów z lżejszymi postaciami astmy. Odpowiedź na zwiększanie dawki wziewnych GKS jest osobniczo zmienna, ale może być wyraźniejsza u chorych na astmę ciężką niż na astmę umiarkowaną, u których zwiększanie dawki powyżej średniej nie przynosi zwykle istotnej korzyści. Około 30% dorosłych chorych na ciężką astmę wymaga do uzyskania przynajmniej częściowej kontroli astmy stosowania GKS doustnych oprócz GKS wziewnych. Nie wiadomo, kiedy najlepiej rozpocząć kortykoterapię doustną ani czy stałe podawanie małych dawek jest podobnie skuteczne jak powtarzane, krótkotrwałe leczenie większymi dawkami podawanymi w celu opanowania zaostrzeń [41].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 13. Definicje dużych dawek dobowych (w µg) różnych GKS wziewnych [41].

wGKS	Wiek >12 lat
dipropionian beklometazonu	≥1000 (DPI lub CFC MDI) ≥500 (HFA MDI)
budezonid	≥800 (MDI lub DPI)
cyklezonid	≥320 (HFA MDI)
propionian flutykazonu	≥500 (HFA MDI lub DPI)
furoinian mometazonu	≥800 (DPI)
acetonid triamcynolonu	≥2000

DPI – inhalator proszkowy, MDI – dozownik ciśnieniowy (*metered dose inhaled*), HFA MDI - inhalator hydrofluoroalkanowy, CFC – inhalator zawierający jako gaz nośnikowy związki freonowe.

- Wytyczne GINA 2018 dotyczące postępowania w astmie ciężkiej [4]:
 - Dodatkowa terapia tiotropium u pacjentów w wieku powyżej lat 12 z historią zaostrzeń choroby pomimo leczenia stopniem 4;
 - Dodatkowa terapia anty-immunoglobuliną E (omalizumab) dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej astmy alergicznej niekontrolowanej stopniem 4 leczenia;
 - Dodatkowa terapia anty-interleukiną 5 (s.c. mepolizumab, i.v. reslizumab) u pacjentów powyżej 12 roku życia z ciężką niekontrolowaną astmą eozynofilową niekontrolowaną stopniem 4 leczenia;
 - Terapia w oparciu o plwocinę u pacjentów z utrzymującymi się objawami i/lub zaostrzeniami pomimo leczenia wysokimi dawkami wGKS lub wGKS/LABA, terapia może zostać wprowadzona w oparciu o eozynofilię plwociny (>3%);
 - Dodatkowa terapia z termoplastyką oskrzeli, może być rozważana tylko dla niektórych dorosłych pacjentów z ciężką astmą;
 - Dodatkowa terapia doustnymi GKS, może być efektywna tylko u niektórych dorosłych pacjentów z astmą ciężką;
 - Najnowsze wytyczne GINA 2018 zalecają stosowanie leków biologicznych w ciężkiej astmie przed rozpoczęciem podawania OCS.
- Wytyczne European Respiratory Society (ERS) i American Thoracic Society (ATS) dotyczące postępowania w ciężkiej astmie zostały opracowane według systemu GRADE. Zgodnie z tym systemem:
 - U dorosłych chorych na ciężką astmę sugeruje się, aby decyzje dotyczące leczenia opierać na wyniku badania eozynofilii plwociny wykonanego w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie w jego wykonywaniu, a nie tylko na obrazie klinicznym. Uwaga: większą wagę przywiązano do potencjalnych korzyści klinicznych z dopasowania leczenia u wybranych chorych i do uniknięcia niepotrzebnej eskalacji leczenia niż do zwiększenia kosztów leczenia.
 - U chorych na ciężką astmę sugeruje się, aby nie wykorzystywać pomiaru stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FENO) w celu dopasowania leczenia. Uwaga: większą wagę przywiązano do uniknięcia dodatkowych kosztów niż do niepewnych korzyści z monitorowania FENO.
 - U dorosłych i dzieci chorych na ciężką astmę alergiczną sugeruje się próbę leczenia omalizumabem. Uwaga: większą wagę przywiązano do klinicznej korzyści ze stosowania omalizumabu u niektórych chorych niż do zwiększenia kosztów leczenia. U chorych, u których

rozważa się zastosowanie tego leku, należy najpierw potwierdzić astmę alergiczną IgE-zależną niekontrolowaną pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego oraz właściwego unikania narażenia na sprawczy alergen; ponadto całkowite stężenie IgE w surowicy powinno wynosić 30–700 IU/ml (w 3 badaniach klinicznych, w których oceniano skuteczność omalizumabu, przedział ten był szerszy i wynosił 30–1300 IU/ml). Odpowiedź na leczenie należy oceniać całościowo, biorąc pod uwagę jakkolwiek poprawę w zakresie kontroli astmy, zmniejszenie częstości zaostrzeń i nieplanowanych interwencji medycznych oraz poprawę jakości życia. Jeśli u chorego nie następuje poprawa w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, jest mało prawdopodobne, aby dalsze stosowanie omalizumabu przyniosło korzyści.

- Sugeruje się, aby w leczeniu ciężkiej astmy u dorosłych i dzieci nie stosować metotreksatu (MTX). Uwaga: większą wagę przywiązano do uniknięcia działań niekorzystnych MTX niż do potencjalnych korzyści ze zmniejszenia dawki GKS stosowanego ogólnoustrojowo. Jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o zastosowaniu MTX, to leczenie takie powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach specjalistycznych i tylko u chorych, którzy wymagają codziennego przyjmowania GKS doustnego. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia MTX oraz po jego rozpoczęciu konieczne jest wykonanie odpowiednich badań: RTG klatki piersiowej, morfologii krwi z obrazem odsetkowym i liczbą płytek, badań czynnościowych wątroby, pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy oraz badania DLCO.
- Sugeruje się, aby nie stosować antybiotyków makrolidowych w leczeniu ciężkiej astmy u dorosłych i dzieci. Uwaga: większą wagę przywiązano do uniknięcia rozwoju oporności na antybiotyki makrolidowe niż do niepewnych korzyści klinicznych. Zalecenie to odnosi się wyłącznie do leczenia astmy, natomiast nie dotyczy stosowania makrolidów z innych wskazań, na przykład w leczeniu zapalenia oskrzeli, zapalenia zatok przynosowych lub innych zakażeń bakteryjnych.
- U dorosłych chorych na ciężką astmę z nawracającymi zaostrzeniami alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP) sugeruje się stosowanie leków przeciwgrzybiczych. Uwaga: większą wagę przywiązano do możliwego zmniejszenia ryzyka zaostrzeń AAOP i poprawy w zakresie objawów podmiotowych niż do możliwych skutków niepożądanych, interakcji lekowych i zwiększenia kosztów leczenia. Sugerujemy, aby nie stosować leków przeciwgrzybiczych w leczeniu astmy u dorosłych i dzieci bez AAOP, niezależnie od uczulenia na grzyby (dodatni wynik punktowego testu skórniego lub obecność w surowicy swoistych IgE). Uwaga: większą wagę przywiązano do uniknięcia możliwych skutków niepożądanych, interakcji lekowych i zwiększenia kosztów leczenia niż do niepewnych korzyści klinicznych. Zalecenie, aby nie stosować leków przeciwgrzybiczych u dorosłych i dzieci bez AAOP, odnosi się wyłącznie do leczenia astmy, natomiast nie dotyczy stosowania leków przeciwgrzybiczych z innych wskazań, na przykład w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Ponieważ leczenie przeciwgrzybicze wiąże się z istotnymi i niekiedy poważnymi objawami niepożądanymi, w tym z toksycznym uszkodzeniem wątroby, lekarz powinien się zapoznać z działaniem tych leków i zachować odpowiednie środki ostrożności, monitorując potencjalne objawy niepożądane i zachowując ograniczenia dotyczące zalecanego czasu leczenia.
- Zalecamy wykonywanie termoplastyki oskrzeli u dorosłych chorych na ciężką astmę wyłącznie w ramach badań klinicznych lub prowadząc niezależny systematyczny rejestr pacjentów zatwierdzony przez komisję etyczną. Uwaga: większą wagę przywiązano do uniknięcia skutków niepożądanych i zwiększenia kosztów leczenia oraz do niejasności, którzy chorzy mogą odnieść korzyść z takiego zabiegu, niż do niepewnej poprawy objawów podmiotowych i jakości życia.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Zalecenie to jest silne ze względu na bardzo niską jakość dostępnych obecnie danych dotyczących wpływu termoplastyki oskrzeli u chorych na ciężką astmę. Zarówno potencjalne korzyści, jak i skutki niepożądane mogą być poważne, a długoterminowe konsekwencje tego nowego i inwazyjnego sposobu leczenia astmy nie są znane. Potrzebne są kolejne badania specjalnie zaplanowane w celu określenia wpływu termoplastyki na obiektywne skutki zdrowotne, takie jak częstość zaostrzeń, i długoterminowego wpływu na czynność płuc. Potrzebne są również kolejne badania, aby lepiej poznać długoterminowe korzyści i bezpieczeństwo termoplastyki oraz cechy pacjentów odpowiadających na leczenie, efekty u chorych na ciężką astmę (FEV1 <60% wartości należnej) lub u których stosuje się GKS ogólnoustrojowo. Wyniki kolejnych badań mogą mieć istotny wpływ na to zalecenie [41].

Uwagi:

- zalecenie silne oznacza, że w danej sytuacji zdecydowana większość pacjentów wybrałaby zalecane postępowanie, a lekarze powinni stosować daną interwencję u zdecydowanej większości pacjentów (wówczas autorzy wytycznych piszą „zalecamy”);
- zalecenie warunkowe oznacza, że w danej sytuacji większość dobrze poinformowanych pacjentów wybrałaby sugerowane postępowanie, ale spora część pacjentów wybierze inne, lekarze zaś powinni mieć świadomość, że u poszczególnych pacjentów właściwe może być różne postępowanie, i muszą oni każdemu pacjentowi pomóc podjąć właściwą decyzję zgodną z jego preferencjami (w takim przypadku autorzy piszą „sugerujemy”).

Wszystkie sformułowane zalecenia zostały oparte na danych bardzo niskiej jakości (z wyjątkiem zalecenia dotyczącego stosowania metotreksatu [dane niskiej jakości] i stosowania omalizumabu u dorosłych [dane niskiej jakości]) [41].

- Wytyczne polskie dotyczące postępowania w astmie niekontrolowanej [52]:
 - Możliwe terapie w astmie niekontrolowanej bez określenia fenotypu to tiotropium, teofilina oraz LTRA
 - Możliwe terapia w astmie niekontrolowanej z określaniem fenotypu to: terapia anty-IgE – omalizumab, dawkowanie GKS oparte na badaniach płwociny, terapia anty-IL-5 – mepolizumab, terapia anty-IL-13 – lebrikizumab, terapia anty-IL-4 oraz anty-IL-13 - dupilumab, agonista CXCR2
 - Interwencje nefarmakologiczne – termoplastyka oskrzeli.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Produkt leczniczy CINQAERO® (reslizumab), 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Poniżej w tabeli zestawiono podstawowe informacje dotyczące ocenianej technologii na podstawie ChPL CINQAERO®.

Tabela 14. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego CINQAERO® [3]

Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	CINQAERO®, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC	R03DX08
Skład ilościowy i jakościowy	Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg reslizumabu (10mg/ml). Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 25 mg reslizumabu. Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg reslizumabu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 0,05 mmol (1,15 mg) sodu (fiolka 2,5 ml) lub 0,20 mmol (4,6 mg) sodu (fiolka 10 ml).
Wnioskowanie wskazane	CINQAERO® wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.
Dawkowanie	Produkt leczniczy CINQAERO jest podawany raz na cztery tygodnie. U pacjentów o masie ciała <35 kg lub >199 kg zalecana dawka to 3 mg na kg masy ciała. Pacjentom o masie ciała od 35 kg do 199 kg zalecane jest dawkowanie oparte na fiolkach (tzw. vial-based dosing, VBD) zgodnie ze schematem dawkowania fiolek przedstawionym w ChPL. Lek CINQAERO® będzie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci infuzji (kroplówki) do żyły.
Droga i sposób podania	Podanie dożylnie (20-50-minutowa infuzja), wyłącznie po rozcieńczeniu, przez jałowy niepirogenny, jednorazowy zestaw do infuzji z filtrem o niskiej zdolności wiązania białek (0,2 µm).
Zawartość opakowania	2,5 ml lub 10 ml koncentratu w przezroczystej fiolce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem pokrytym kopolimerem etylenu z politetrafluoroetylenem z gumy butylowej z owiniętym pierścieniem aluminiowym i plastikowym zdejmowanym białym (2,5 ml) lub niebieskim (10 ml) wieczkiem. Opakowania zawierają 1 fiolkę o pojemności 2,5 ml lub 1 fiolkę o pojemności 10 ml.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG4, κ) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5). Reslizumab wiąże się swoiście z IL-5 i zakłóca wiązanie się IL-5 z receptorem na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie, dojrzewanie, rekrutowanie i aktywację ludzkich eozynofili. Reslizumab wiąże się z ludzką IL-5 z powinowactwem przy stężeniach pikomolarnych, blokując jej funkcje biologiczne, co prowadzi do zmniejszenia przeżywalności i aktywności eozynofili.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1125/001 (fiolka 10 ml) EU/1/16/1125/002 (fiolka 2,5 ml)
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 sierpnia 2016 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu	28.04.2017 r.

23 marca 2016 roku reslizumab został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w USA przez FDA Center for Drug Evaluation and Research [108]. FDA zaaprobowała reslizumab (nazwa handlowa produktu w Stanach Zjednoczonych: Cinqair) do stosowania z innymi lekami na astmę do leczenia podtrzymującego w astmie ciężkiej

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

u pacjentów powyżej 18 roku życia. Cinqair został zaaprobowany do leczenia pacjentów, którzy doświadczyli zaostrzeń choroby pomimo otrzymywanych leków na astmę [69].

Komisja Europejska (*European Medicines Agency – EMA*) zaaprobowwała wprowadzenie do obrotu reslizumabu (CINQAERO®) jako leku do wstrzykiwań w ciężkiej astmie. Decyzja jest następstwem rekomendacji *European Medicines Agency's Comitee for Medicinal Products* z czerwca 2016 roku dotyczącej dodatkowej terapii u pacjentów dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów. Lek decyzją komisji ma być dodatkowo monitorowany [68].

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu CINQAERO® przewyższają ryzyko, i w dniu 23 czerwca 2016 r. wydał pozytywną opinię w UE. Zmniejszenie liczby przypadków nasilenia objawów oraz poprawa funkcji płuc stwierdzone w związku ze stosowaniem produktu CINQAERO® uznano za klinicznie istotne, zwłaszcza w przypadku pacjentów cierpiących na astmę eozynofilową, której nie można dobrze kontrolować kortykosteroidami wziewnymi podawanymi w dużych dawkach oraz innym lekiem stosowanym w celu zapobiegania astmie. Ogólnie lek był dobrze tolerowany, przy czym wdrożono odpowiednie środki w celu monitorowania i zapobiegania ryzyku [62], [63], [86].

Na terenie Unii Europejskiej CINQAERO® (reslizumab) został dopuszczony do obrotu 16 sierpnia 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym za dopuszczenie do obrotu jest firma *Teva Pharmaceuticals Ltd*.

3.2. Mechanizm działania produktu leczniczego

W astmie eozynofilowej objawy wiąza się z obecnością zbyt dużej liczby białych ciałek krwi zwanych eozynofilami we krwi oraz flegmy w płucach. Reslizumab, substancja czynna zawarta w leku CINQAERO®, jest przeciwciałem monoklonalnym, którego zadaniem jest wiązanie się z pobudzającą wzrost i aktywność eozynofili substancją o nazwie interleukina 5. Wiążąc się z interleukiną 5 i blokując jej aktywność, CINQAERO® powoduje zmniejszenie liczby eozynofili w krwi i płucach. Pomaga to ograniczyć stan zapalny, co powoduje zmniejszenie liczby ataków astmy oraz złagodzenie objawów.

Korzyści ze stosowania produktu CINQAERO® wykazano w dwóch badaniach głównych z udziałem 953 pacjentów cierpiących na astmę eozynofilową, która nie była dobrze kontrolowana kortykosteroidami wziewnymi oraz innym lekiem na astmę stosowanym w celu jej zapobiegania. Lek CINQAERO® porównywano z placebo (leczenie pozorowane), przy czym zarówno lek, jak i placebo podawano co 4 tygodnie przez okres jednego roku. Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba przypadków nasilenia objawów (zaostrzeń) astmy w czasie leczenia. Nasilenia objawów stwierdzono u 32% pacjentów (151 spośród 477), którym podawano CINQAERO®, w porównaniu z 50% pacjentów (237 z 476), którym podawano placebo. Ponadto udowodniono poprawę funkcji płuc i złagodzenie objawów astmy, a także zmniejszenie liczby eozynofili we krwi pacjentów otrzymujących lek CINQAERO®. Jak wynika z danych pomocniczych, korzystne działanie utrzymywało się przez okres do dwóch lat [55].

3.3. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy CINQAERO® podawany jest w infuzji dożylniej raz na cztery tygodnie i przeznaczony jest do długotrwałego leczenia. Zalecana dawka leku w grupie pacjentów o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg wynosi 3 mg/kg masy ciała (0,3 x masa ciała pacjenta [kg] – objętość [ml] do pobrania z fiolki). U pozostałych pacjentów, czyli o masie ciała od 35 kg do 199 kg schemat dawkowania oparty jest na fiolkach (ang. *vial-based dosing*, VBD) i przedstawiony w poniższej tabeli.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 1: Schemat dawkowania fiolek* dla pacjentów o masie ciała od 35 kg do 199 kg

Masa ciała (kg)	Całkowita dawka reslizumabu (mg)	Liczba fiolek**	
		Fiolki zawierające 10 ml koncentratu (100 mg reslizumabu)	Fiolki zawierające 2,5 ml koncentratu (25 mg reslizumabu)
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

* Schemat dawkowania jest oparty na maksymalnej dawce 3 mg/kg.

** Należy zastosować nominalną objętość fiolek (10 ml lub 2,5 ml dla każdej fiołki).

*** Nie prowadzono badań u pacjentów o masie ciała powyżej 188 kg.

Ww. strategia dawkowania została zaprojektowana tak, by dawka otrzymana przez pacjenta była jak najbliższa dawce 3 mg/kg masy ciała i nie przekraczała tej dawki (tj. dawka reslizumabu do 3,0 mg/kg x 28 dni iv). Celem wprowadzenia nowej fiołki produktu zawierającej 25 mg reslizumabu i zastosowania ww. schematu dawkowania fiolek (VBD) było zmniejszenie strat produktu leczniczego w porównaniu do wcześniej zatwierdzonego dawkowania (3 mg/kg), w którym niewykorzystana część objętości leku była wyrzucana. Zatem nowy 25 mg reslizumab wraz ze schematem VBD (ang. *vial based dosing*) pozwala na użycie całej objętości fiołki, a co za tym idzie redukcję kosztów całkowitych leczenia (większość pacjentów otrzyma do 15% mniej reslizumabu przy jednoczesnym utrzymaniu tej samej skuteczności). Dodatkowo schemat VBD może zmniejszyć potencjalne błędy poprzez ograniczenie potrzeby przeliczania dawki w oparciu o masę ciała pacjenta, co również upraszcza proces wyznaczania dawki i skraca czas na przygotowanie leku (np. pacjent o masie ciała 70 kg będzie potrzebował 2 fiołki zamiast 3 fiołek).

W celu podania leku odpowiednią objętość produktu leczniczego CINQAERO® należy dodać do worka infuzyjnego zawierającego 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Rozcieńczony produkt leczniczy należy następnie podać w postaci 20-50-minutowej infuzji dożyłnej przez jałowy, niepirogenny, jednorazowy zestaw do infuzji z filtrem o niskiej zdolności wiązania białek (0,2 µm). Produktu leczniczego CINQAERO® nie wolno podawać w postaci wstrzyknięcia (bolusa) ani nierozcieńczonego koncentratu. Infuzję należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja nadwrażliwości na reslizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Decyzja o kontynuowaniu leczenia powinna być podejmowana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby i poziomu kontroli zaostrzeń.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

W przypadku pominięcia infuzji reslizumabu w zaplanowanym terminie należy jak najszybciej podać wskazaną dawkę według odpowiedniego schematu. Nie wolno podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

3.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reslizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.

Podczas leczenia mogą wystąpić objawy związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Należy poinformować pacjentów, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podaniem

Zgłaszano występowanie ostrych reakcji ogólnoustrojowych, w tym reakcji anafilaktycznych w związku z leczeniem reslizumabem. Takie działania niepożądane obserwowano w czasie infuzji oraz w ciągu 20 minut od zakończenia infuzji. Pacjentów należy monitorować w czasie podawania reslizumabu oraz przez odpowiedni czas po podaniu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie reslizumabu i zapewnić odpowiednie leczenie; leczenie reslizumabem należy przerwać na stałe.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

Eozynofile mogą uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z uprzednio występującymi zakażeniami pasożytami jelitowymi należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze przed rozpoczęciem terapii reslizumabem. Jeśli zakażenie wystąpi u pacjentów podczas otrzymywania leczenia reslizumabem i pacjenci nie będą reagować na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie terapii.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [3].

3.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku [3].

3.6. Opis proponowanego programu lekowego

Opis projektowego programu lekowego dla reslizumabu w leczeniu ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych pacjentów (ICD-10 J 82) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Opis proponowanego programu lekowego dla reslizumabu [76].

Charakterystyka proponowanego programu lekowego	
Nazwa programu	Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J 82)
Kryteria włączenia	1) pacjenci powyżej 18 roku życia z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka proponowanego programu lekowego	
	<p>kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) zwiększona liczba eozynofili w płwocinie - poziom eozynofilii: co najmniej 3% ($\geq 3\%$) w płwocinie, w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji; 3) lub we krwi obwodowej poziom eozynofilii: co najmniej 400 komórek/μl w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie kwalifikacji; 4) konieczność stosowania średnich-wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (≥ 1000 mcg dipropionianu beklometazonu tj. co najmniej 500 mcg propionianu flutykazonu na dobę) lub jego równowartość; 5) 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni; 6) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt), 7) natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV1 80% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej, 8) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <5.0 punktów), 9) deklaracja dotycząca niepalenia tytoniu; 10) wykluczenie innych zespołów hipereozynofilii tj. pasożyty – poprzez badanie kału 1. w trzech oddzielnych próbkach (materiał stały) na pasożyty – badanie ogólne 2. kał na lamblie metodą ELISA. <p>Przeciwwskazania do stosowania reslizumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na reslizumab lub substancje pomocnicze; 2) ciąża; 3) karmienie piersią; 4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi – decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego i zależeć od tego czy oczekiwane korzyści będą przewyższać działania niepożądane 5) stosowanie leków biologicznych w okresie do 6 miesięcy przed włączeniem do badania w tym omalizumabu
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia reslizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej; 2) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); 3) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia reslizumabem);

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka proponowanego programu lekowego	
	<ol style="list-style-type: none"> 4) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia reslizumabem); 5) Brak redukcji dawki doustnego glikokortykosteroidu lub redukcja o $\leq 30\%$ w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia reslizumabem); 6) palenie tytoniu; 7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich; 8) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi - decyzja powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego i zależeć od tego czy oczekiwane korzyści będą przewyższać działania niepożądane; 9) wystąpienie któregokolwiek z wymienionych w ChPL przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego.
Dawkowanie	<p>Dawkowanie oraz schemat dawkowania w leczeniu reslizumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia reslizumabem powinno ono jednak w każdym przypadku ulec zawieszeniu na okres minimum 6 miesięcy. W tym czasie pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), tak żeby w przypadku istotnego jej pogorszenia można było niezwłocznie ponownie rozpocząć podawanie leku. U chorych, u których w okresie zawieszenia nie dojdzie do pogorszenia kontroli astmy leczenie reslizumabem należy zakończyć po 12 miesiącach od momentu zawieszenia. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii reslizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>
Badania diagnostyczne wykonane w ramach programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu: <p>Obserwacja pod kątem kontroli astmy przez okres 12 miesięcy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) całkowite stężenie eozynofili (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie cztery tygodnie); 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień); 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); 4) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 5) morfologia krwi i badania i biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie białka C-reaktywnego, c) stężenie AIAT, d) stężenie AspAT, 6) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 7) badanie kału 1. w trzech oddzielnych próbkach (materiał stały) na pasożyty – badanie ogólne 2. kał na lamblie metodą ELISA. <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka proponowanego programu lekowego	
	<ol style="list-style-type: none"> 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ; 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (co 4 tygodnie); 4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.
Monitorowanie leczenia	<p>Po 15 tygodniu, w 52 oraz w każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień); 2) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu – 2 tygodnie); 3) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 4) morfologia krwi i badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) OB, d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAI, 5) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) 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.

3.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej substancji leczniczej

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla reslizumabu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (CINQAERO® w EU i CINQAIR® w US).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [56], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [57], Pharmacology and Therapeutics

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Advisory Committee (PTAC) [58], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [59], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [60], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [61], IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [66], German Federal Joint Committee (G-BA) [67], Haute Autorité de Santé (HAS) [62] i Ontario Public Drug Programs (OPDP) [63]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.08.2018 r.

Jak podaje Słowacki Wydział Zdrowia SUKL CINQAERO® jest lekiem zarejestrowanym w Słowacji jako koncentrat do infuzji 10mg/ml. Został zarejestrowany 16.08.2016 [110]. Cinqair jest rekomendowany w Kanadzie przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [73] a CINQAERO w Wielkiej Brytanii przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [74] oraz francuski niezależny organ publiczny Haute Autorité de Santé (HAS) [62] i niemieckie agencje zdrowia German Federal Joint Committee (G-BA) i Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Tabela 16. Informacje odnośnie rekomendacji refundacyjnych produktu leczniczego CINQAERO®

Autorzy rekomendacji/ data	Kierunek rekomendacji	Treść rekomendacji/ Uzasadnienie
CADTH / Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [73] 22.03.2017	Pozytywny	Rekomenduje reslizumab jako terapii uzupełniającej do podtrzymującego leczenia dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, którzy nie są wystarczająco kontrolowani wziewnymi kortykosteroidami w dawkach umiarkowanych do wysokich oraz dodatkowych leków do kontrolowania astmy, oraz u których liczba eozynofili w krwi ≥ 400 komórek/ μ l w momencie rozpoczęcia leczenia i w przypadku spełnienia następujących kryteriów i obu warunków: Kryteria kliniczne 1: Pacjenci, u których wystąpiło <u>jedno lub więcej klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy</u> , którzy uzyskali co najmniej 1,5 punkta w ACQ-7, i którzy w teście funkcjonalności płucnej wykazują odwracalność (co najmniej 12 % i 200 ml); 2. Reslizumab nie może być stosowany w połączeniu z innymi biologicznymi substancjami w leczeniu astmy. Warunki: 1. Pacjenci powinni być pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w leczeniu astmy. 2. 90% refundacja.
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [56]	Nie wydano decyzji	Nie wydano decyzji.
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [58]	Nie wydano decyzji	Nie wydano decyzji.
The Scottish Medicines Consortium (SMC) [130] 11.12.2017	Negatywny	NHS Scotland nie rekomenduje stosowania reslizumabu (Cinqaero®), w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Reslizumab, w porównaniu z placebo, zmniejszał częstość zaostrzeń astmy i poprawę czynności płuc u dorosłych pacjentów z ciężką eozynofilową astmą. Przekazująca firma nie przedstawiła solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [60]	Nie wydano decyzji	Nie wydano decyzji.
NICE [74] 04.10.2017	Pozytywny	NICE rekomenduje stosowanie reslizumabu w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, w przypadku jeśli: 1) liczba eozynofili wynosi ≥ 400 komórek na μ l krwi, 2) wystąpiły 3 lub więcej epizody zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, 3) podmiot odpowiedzialny dostarcza reslizumab po obniżonej cenie zgodnie z programem PAS (ang. <i>patient access scheme</i> , Porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Autorzy rekomendacji/ data	Kierunek rekomendacji	Treść rekomendacji/ Uzasadnienie
		Uzasadnienie: Analiza efektywności kosztów przeprowadzona dla populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku wystąpienia ≥ 3 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy a liczba eozynofili wynosi ≥ 400 komórek/ μ l krwi, wykazała efektywność kosztową reslizumabu (ICER = £29,870 per quality-adjusted life year (QALY)). Mając na uwadze dane kliniczne, reslizumab w porównaniu z placebo w sposób efektywny redukuje częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy.
G-BA/IQWIG [126,127,128] 06.07.2017	Pozytywny	G-BA potwierdził wystąpienie dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania reslizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, którzy regularnie stosują doustne kortykosteroidy.
HAS [129] 19.07.2017	Pozytywny	Zgodnie z rekomendacją HAS, CINQAERO zapewnia poprawę świadczeń medycznych dla pacjentów z ciężką astmą eozynofilową leczonych kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, z co najmniej dwoma epizodami zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy .
Ontario Public Drug Programs (OPDP) [131]	W trakcie wydawania decyzji	Pierwsze zgłoszenie: Reslizumab (Cinqair), jako uzupełniające leczenie dorosłych pacjentów z ciężką eozynofilową astmą, którzy nie są odpowiednio kontrolowani za pomocą kortykosteroidów wziewnych o średniej do wysokiej dawce i dodatkowym kontrolerem astmy (np. LABA) i mają liczbę we krwi eozynofili ≥ 400 komórek / μ l na początku leczenia. Zgłoszenie zakończone i jest w trakcie sprawdzania.

3.8. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne ocenianej interwencji analizowano w oparciu o informacje z Centrum Informacji o Leku [80], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [64] PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) [79], PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) [78], Danish Medicines Agency [77], Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique [81], Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [83] oraz HAS (Haute Autorité de Santé) [85].

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji	Komentarz
Centrum Informacji o Leku [80]	Polska		Nie wydano decyzji
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [64]	Wielka Brytania	Pozytywna	Refundacja
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) [79]	Nowa Zelandia		Nie wydano decyzji
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) [78]	Australia		Nie wydano decyzji
Danish Medicines Agency (DMA) [77]	Dania		Nie wydano decyzji
Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique [81]	Belgia		Nie wydano decyzji
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [83], [132]	Hiszpania	Pozytywna	Refundacja
Haute Autorité de Santé (HAS) [85]	Francja	Pozytywna	Refundacja

Pozytywną decyzję refundacyjną dotyczącą reslizumabu stosowanego w analizowanej populacji pacjentów wydano w Wielkiej Brytanii przez NICE [74] oraz we Francji przez HAS [142]. Na podstawie informacji uzyskanych od Zleceniodawcy, produkt leczniczy Cinqaero uzyskał pozytywną decyzję refundacyjną w Hiszpanii.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych wraz z uzasadnieniem

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [1], [2] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [42].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza rynku sprzedaży leków,
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- rejestry.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [42].

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1], [2].

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego GINA 2018 [4] w długoterminowym leczeniu astmy wskazują na zastosowanie leczenia w podejściu zależnym od stopnia ciężkości choroby celem kontroli objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Takie podejście rekomendują także wytyczne SIGN/BTS 2016. Najczęściej stosowanymi lekami w terapii astmy są SABA, LABA, wGKS, tiotropium (LAMA) oraz doustne kortykosteroidy, które to leki zróżnicowane są pod względem terapii doraźnej, preparatów kontrolujących objawy stosowane w regularnym leczeniu umiarkowanej astmy oraz terapii dodatkowych (typu *add on*), które zalecane są u pacjentów z ciężkimi postaciami astmy i rozważane u osób z zaostrzeniami pomimo optymalizacji dotychczasowego leczenia (zwykle wGKS+LABA).

Zgodnie z wytycznymi GINA 2018 w ramach stosowanej obecnie standardowej terapii (BSC) w rozpatrywanej populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową powinno się stosować wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA, jak również dodatkowe leki (typu *add on*).

Wśród leków stosowanych jako dodatkowe leczenie u chorych z ciężką astmą wyróżnia się (zgodnie z leczeniem wskazanym w stopniu 5 GINA 2018):

- doustne GKS (tj. prednizon, prednizolon, metyprednizolon) – stosowane do opanowania zaostrzeń astmy oraz w terapii przewlekłej rozważane w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane;
- monoklonalne przeciwciało anty-IgE (omalizumab) – stosowane w ciężkiej, niekontrolowanej astmie alergicznej;

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- inne leki biologiczne – m.in. przeciwciała przeciwko IL-5 (s.c. mepolizumab i i.v. reslizumab) i przeciwko IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab).

U chorych na ciężką astmę zwykle konieczne jest stosowanie większych dawek wGKS w porównaniu do pacjentów z lżejszymi postaciami astmy. Około 30% dorosłych chorych na ciężką astmę wymaga do uzyskania przynajmniej częściowej kontroli astmy stosowania doustnych GKS oprócz wGKS.

4.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej *GINA 2018* [4] zalecanymi opcjami terapeutycznymi, po niepowodzeniu leczenia w stopniu 4 (zwykle średnia/wysoka dawka wGKS+LABA), pomimo stosowania prawidłowej techniki inhalacji rekomendowane jest dołączenie do stosowanej terapii dodatkowego leku, terapii typu *add on* (stopień 5).

U pacjentów, po niepowodzeniu terapii zalecanej w stopniu 4, rekomenduje się następujące opcje terapeutyczne (*terapia typu add on*):

- Terapię anti-IgE (omalizumab), zalecana jest ona w leczeniu pacjentów z alergiczną astmą w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu stosowanego wcześniej leczenia (stopień 4) [poziom dowodu A];
- Leki biologiczne – m.in. przeciwciała przeciwko IL-5 (s.c. mepolizumab, s.c. benralizumab i i.v. reslizumab) i przeciwko IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab);
- Terapia w oparciu o wynik cytologicznego badania płwociny zalecana jest u pacjentów, u których występują objawy choroby i/lub zaostrzenia pomimo stosowania wysokich dawek GKS [poziom dowodu A];
- Terapia typu *add on* w postaci teofiliny i LTRAs jest rekomendowana pomimo niewielkiej ilości dowodów klinicznych w przypadku ciężkiej postaci astmy, u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS w średnich i wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA;
- Doustna kortykosteroidoterapia (tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) może przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy [poziom dowodu E], natomiast należy wziąć pod uwagę potencjalne długoterminowe zdarzenia niepożądane w związku z doustnym stosowaniem GKS (monitorowane jest ryzyko wystąpienia osteoporozy indukowanej GKS).

Należy podkreślić, iż systemowe GKS stosowane są do opanowania zaostrzeń astmy oraz w terapii najcięższych przypadków astmy niekontrolowanej, jak również u chorych z częstymi zaostrzeniami choroby pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane niniejszej grupy leków. Należy podkreślić, że nie stanowią obecnie powszechnej praktyki klinicznej w docelowej populacji pacjentów.

Wśród rekomendowanych do stosowania preparatów dodatkowych, po niepowodzeniu leczenia wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z LABA są omalizumab i mepolizumab. Leki te są finansowane w Polsce w ramach programów lekowych i są wskazane w leczeniu ciężkiej astmy IgE zależnej (omalizumab) i ciężkiej astmy eozynofilowej (mepolizumab).

Spośród leków przeciwleukotrienowych, montelukast jest wymieniany w międzynarodowych wytycznych klinicznych jako preparat *add on* w leczeniu ciężkiej postaci astmy. Jednakże preparaty zawierające montelukast dostępne są w postaci tabletek i są refundowane w Polsce w leczeniu astmy w stopniu od łagodnego do umiarkowanego, zatem nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla reslizumabu.

Z uwagi na wskazanie rejestracyjne, preparaty zawierające teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, dostępne w Polsce w postaci tabletek (zarejestrowane są w zapobieganiu skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) również nie stanowią odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

Doustna kortykosteroidoterapia wymieniana w międzynarodowych wytycznych klinicznych jako terapia dodatkowa w przedmiotowym wskazaniu, mogąca przynosić korzyści u pacjentów z ciężką postacią astmy, z uwagi na potencjalne długoterminowe AEs, nie będzie właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji, gdyż nie stanowi codziennej praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując, mając na uwadze zarejestrowane wskazania, wytyczne postępowania klinicznego w docelowej populacji pacjentów, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, właściwy komparator dla reslizumabu stanowią omalizumab i mepolizumab.

4.2.1. Omalizumab

Omalizumab (Xolair®) jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV1 <80%), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz, u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2. [139]

Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Omalizumab (Xolair®) jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Tabela 17. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Xolair® (omalizumab) [139]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Xolair®
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna</u> : po odtworzeniu jedna fiołka zawiera 125 mg/ml omalizumabu (75 mg w 0,6 ml)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/05/319/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25 października 2005

Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.

Kod ATC: R03DX05.

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie) na bazofilach i komórkach tucznych, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy.

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść. Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do <12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność in vitro (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tylko do podania podskórnego: Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo. Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny. [139]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [139].

4.2.2. Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala®) jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową [138].

Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Mepolizumab (Nucala®) jest dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Nucala® (mepolizumab) [138].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 18. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) [138]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Nucala®
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna</u> : po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 100 mg mepolizumabu (jedna fiołka zawiera 100 mg mepolizumabu)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1043/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	02 grudnia 2015

Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.

Kod ATC: R03DX09.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Nucala® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny, wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Produkt leczniczy Nucala® hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili [138].

Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Nucala® powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej. Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń [138].

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nucala u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane, które dotyczą dzieci w wieku od 12 do 18 lat są bardzo ograniczone, dlatego nie można sformułować żadnych zaleceń. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby [138].

Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny. Może być podawany w górną część ramienia, udo lub brzuch. Proszek należy rozpuścić przed podaniem i sporządzony roztwór stosować natychmiast [138].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [138].

4.3. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Astma jest chorobą przewlekłą, towarzyszącą chorym przez całe życie. Często trudno rozpoznać astmę i ją zaklasyfikować ze względu na typ. Bywa też, że astma jest nieprawidłowo leczona. Pełna kontrola astmy to gwarancja lepszej jakości życia i faktyczna poprawa zdrowia [86].

Niezaspokojone potrzeby w terapii astmy wynikają niejednokrotnie z nieodpowiednio dobranego leczenia lub niewłaściwego przyjmowania leku przez chorego. Część chorych obawia się działań niepożądanych leków a głównym problemem dla chorych są kortykosteroidy [140], 87% pacjentów obawia się działań ubocznych steroidów wziewnych. Powodem do zmniejszenia lub odstawienia stosowanych leków są u 31% chorych odczuwane działania miejscowe, a u 40% obawa o odległe działania niepożądane ogólnosystemowe. Aż 55% ankietowanych chorych jest świadomych, że steroidy wziewne mogą powodować działania odległe, takie jak zahamowanie czynności nadnerczy i również ta świadomość jest znacznie większa i występuje częściej niż oceniają to ankietowani lekarze [141].

Główne potrzeby chorych, to uproszczenie leczenia podtrzymującego, mała liczba dawek leków i mała dawka steroidów, pisemny plan postępowania w sytuacjach nietypowych (zaostrzeniach), możliwość leczenia zaostrzenia w domu (unikanie hospitalizacji, pomocy otoczenia etc). Kontrola astmy czy całkowite ustąpienie objawów – to niejako wypadkowa równowagi między możliwym do zaakceptowania reżimem leczenia a możliwą do uzyskania takim leczeniem poprawą [89].

Często z astmą związane są choroby współistniejące. Najczęściej astmie oskrzelowej towarzyszy alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa szacuje się na 4,6% do 45% populacji, zależnie od obszaru. W Polsce alergiczny nieżyt nosa dotyczy około 29% populacji. W tej grupie chorych częściej (nawet o 50%) stwierdza się nadreaktywność oskrzeli lub astmę. U chorych, u których wskutek przewlekłej systemowej sterydoterapii (leki z grupy glikokortykosteroidów stosowane w postaci tabletek lub zastrzyków o powolnym uwalnianiu) jako powikłanie może wystąpić cukrzyca. Konieczność stosowania sterydów systemowych w dalszym okresie może utrudniać uzyskiwanie prawidłowych wyników glikemii (poziomu cukru we krwi). Sterydy systemowe mogą powodować też inne niekorzystne konsekwencje np. osteoporozę, chorobę wrzodową żołądka. Na szczęście, dzięki możliwościom farmakologicznym współcześnie, konieczność długotrwałego stosowania dużych dawek sterydów systemowo w leczeniu astmy stanowi sytuacje wyjątkowe, a stosowane preparaty wziewne są pozbawione takich działań niepożądanych [93]

Okolo 5%-10% chorych na astmę nie reaguje na standardowe leczenie zgodne z aktualnie obowiązującymi wytycznymi [92]. Napływ eozynofiliów oraz ich aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli to charakterystyczne cechy astmy. Pomimo że stosowanie glukokortykosteroidów wziewnych u chorych na astmę zmniejsza eozynofilię w drogach oddechowych, to nadal u ok. 50% pacjentów z astmą ciężką obserwuje się przetrwałe zapalenie eozynofilowe. Humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL-5 (mepolizumab), podane dożylnie, wywołuje spadek liczby eozynofiliów we krwi obwodowej, poprawę kontroli choroby i wartości spirometrycznych oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Zablockowanie działania IgE powoduje zahamowanie uwalniania mediatorów prozapalnych z mastocytów i bazofilów oraz innych komórek, tj. eozynofiliów, komórek dendrytycznych, limfocytów posiadających receptory dla tej immunoglobuliny. Następstwem tego jest przerwanie rozwoju „błędneho koła” zapalenia alergicznego [92].

Najnowsze wytyczne GINA 2018 zalecają stosowanie leków biologicznych w ciężkiej astmie przed rozpoczęciem podawania doustnych glikokortykosteroidów. Wynika to oczywiście z istotnego ryzyka wystąpienia ciężkich

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

objawów ubocznych steroidoterapii, w przeciwieństwie do terapii biologicznej, która jest leczeniem zdecydowanie bezpieczniejszym. Brak skuteczności leczenia, rozpoznanie ciężkiej astmy, konieczność stosowania wysokich dawek leków kontrolujących powinny skłonić do rozważenia wskazań do włączenia pacjenta do programu terapeutycznego z zastosowaniem leku biologicznego [94]. Badania, na których opierają się zalecenia dotyczące standardu leczenia astmy (GINA), potwierdzają, że szybsze zastosowanie terapii biologicznej i włączenie omalizumabu lub mepolizumabu już wtedy, kiedy terapia wielolekowa, wysokodawkowa jest nieskuteczna, jest dla pacjentów lepsze niż dołączanie do podstawowej terapii mało bezpiecznych glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych [95].

Wieloośrodkowe trzyletnie badanie TENOR przeprowadzone w grupie 4756 chorych na astmę ciężką jednoznacznie wykazało, że glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe zwiększają 8-krotnie ryzyko zgonu, prawie 3-krotnie ryzyko wystąpienia osteoporozy, ponad 1,5-krotnie zaćmy i ponad 1-krotnie ryzyko cukrzycy typu 2 – według opinii prof. Piotra Kuny, kierownika II Katedry Chorób Wewnętrznych oraz Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [95].

Na etapie analizy wyników badań okazało się, że stosowanie reslizumabu wiąże się z redukcją ryzyka zaostrzeń choroby w ciągu roku w porównaniu z placebo. Wyniki badań wskazują na dużą skuteczność leku u chorych spełniających kryteria ciężkiej astmy i z eozynofilią. Badania pokazały również poprawę funkcjonowania płuc u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną astmą eozynofilową leczonych reslizumabem [97].

Pośrednie porównanie wskaźnika zaostrzeń wśród pacjentów leczonych reslizumabem, omalizumabem oraz mepolizumabem po analizie 13 badań pokazało istotną statystycznie redukcję liczby zaostrzeń przy stosowaniu reslizumabu w porównaniu do omalizumabu i mepolizumabu [97].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [42], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Utrzymanie kontroli choroby i zmniejszenie ryzyka zaostrzeń to główne cele leczenia astmy.

Miarami kontroli astmy są obiektywne parametry kliniczne takie jak wyniki badań spirometrycznych – badanie czynnościowe układu oddechowego, pomiar FEV₁ przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, oraz PEF.

Ocena liczby zaostrzeń - jeden z najważniejszych elementów w kontroli astmy oraz istotny klinicznie punkt końcowy pokazuje czy terapia stosowana u pacjentów jest skuteczna. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku chorych na astmę ciężką.

Obok obiektywnych parametrów klinicznych powszechnie stosowanymi miarami kontroli astmy są również zmienne quasi-obiektywne - częstość nieplanowanych wizyt lekarskich i hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy, przyjmowanie dodatkowych dawek leków przeciwastmatycznych oraz zmienne subiektywne [87].

Konieczność stosowania długotrwałego leków przeciwastmatycznych zwłaszcza doustnych glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem powikłań. Na podstawie częstości podawanych leków i ich dawek można ocenić stan chorego.

Do subiektywnych parametrów oceny kontroli choroby zaliczamy kwestionariusze.

Do oceny objawów można używać Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ) lub Testu Kontroli Astmy (ACT) [39].

ACQ ocenia adekwatność kontroli astmy przez ocenę objawów, ograniczenie aktywności fizycznej, stosowania dodatkowego leczenia i funkcji płuc. Wynik uśrednionego ACQ pozwala przewidzieć u chorych na astmę ryzyko zaostrzeń w okresie następnym 2 tygodni [99].

Punkty w teście ACT rozkładają się od 5 (słabo kontrolowana astma) do 25 (astma całkowicie kontrolowana), wyższy wynik wskazuje na astmę lepiej kontrolowaną. Wynik powyżej 19 punktów określa astmę dobrze kontrolowaną [98].

Inne kwestionariusze to np. EuroQoL (EQ-5D) czy World Health Organization Quality of Life Questionnaire (WHOQOL), a także specyficzne narzędzia, spośród których najczęściej stosuje się Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (SGRO) oraz Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [87].

Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire). Narzędzie to wykorzystuje się powszechnie do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego: astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Kwestionariusz zawiera 76 twierdzeń, umożliwiających ocenę jakości życia na podstawie stopnia nasilenia objawów chorobowych, aktywności fizycznej oraz wpływu choroby

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

na tryb życia pacjenta. Na podstawie udzielonych odpowiedzi ocenia się efekt choroby na funkcjonowanie pacjenta w aspekcie psychologicznym i społecznym [87].

Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Narzędzie to obejmuje 32 pytania dotyczące 4 domen: 1) ograniczenia aktywności, 2) objawów podmiotowych, 3) aspektów emocjonalnych, oraz 4) wpływu czynników środowiskowych nasilających objawy lub ograniczających funkcjonowanie. Respondent udziela odpowiedzi na każde pytanie, posługując się 7-punktową skalą Likerta, w której 1 oznacza największe zaburzenie, a 7 — brak zaburzeń. Kwestionariusz występuje w dwóch wersjach: do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta oraz do wypełnienia przez personel medyczny w trakcie zbierania wywiadu [87].

Living with Asthma Questionnaire (LwAQ). Kwestionariusz ten składa się z 68 pytań oceniających wpływ astmy na szereg dziedzin funkcjonowania chorego: aktywność zawodową, aktywność fizyczną, sposób spędzania wolnego czasu, a także występowanie zaburzeń depresyjnych i zaburzeń snu. Ankieta może być wypełniana samodzielnie przez chorego lub uzupełniana przez personel medyczny w trakcie zbierania wywiadu [87].

Outcome Measures in Ambulatory Care (Asthma and Diabetes). Kwestionariusz ten przeznaczony jest zarówno dla pacjentów z astmą oskrzelową jak i dla chorych na cukrzycę. Przedmiotem oceny jest kontrola objawów i powikłań (w tym jatrogennych), subiektywna opinia respondenta na temat stopnia ciężkości choroby, jej wpływu na codzienną aktywność, sen i nastrój oraz uwarunkowania psychospołeczne [87].

Z przebiegiem astmy ciężkiej związane są gorsza kontrola objawów, zaostrzenia, a w związku z tym ryzyko intubacji, hospitalizacji. Tak więc pośrednio astma ciężka może wpływać na przeżycie. W takim wypadku jednym z punktów oceny byłaby przeżywalność pacjentów.

Według Europejskiej Agencji Medycznej w przypadku stosowania leków doraźnych pomiary FEV₁ to punkt pierwszorzędowy. W przypadku leków kontrolujących kontrola astmy, zmniejszenie liczby zaostrzeń, funkcje płuc, łączne wyniki to możliwe punkty pierwszorzędowe. Poszczególne składniki wyników mogą być analizowane jako drugorzędowe punkty końcowe. Natomiast w przypadku specyficznej immunoterapii funkcje płuc, wynik łączny, liczba zaostrzeń oraz zmniejszona potrzeba używania leków kontrolujących mogą być rozważane jako pierwszorzędowe punkty końcowe [109].

Podsumowując, wszystkie przytoczone informacje i wytyczne EMA uznano, że w ramach oceny skuteczności klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

- kliniczne zaostrzenia astmy,
- kliniczne zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów,
- kliniczne zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym,
- FEV₁,
- ocena kontroli objawów astmy (ACQ),
- ocena jakości życia wg AQLQ,
- wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI),
- częstość stosowania SABA,
- poziom eozynofilii we krwi lub w płwocinie,
- czas do pierwszego zaostrzenia astmy,
- bezpieczeństwo terapii (utrata pacjentów z badania, AEs, ciężkie AEs, AEs prowadzące do rezygnacji z badania, zgony).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego CINQAERO®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Pacjenci, u których wystąpiły ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni*.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego, np. pacjenci bez zaostrzeń astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, pacjenci stosujący wcześniej leczenie biologiczne (w przypadku braku doniesień naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, uwzględnione mogą zostać również próby klinicznej przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów, tj. z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach).
Interwencja	Reslizumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (RES+BSC). Reslizumab jest podawany w infuzji dożyłnej raz na cztery tygodnie. Pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg: zalecana dawka to 3 mg/kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała od 35 kg do 199 kg: zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała. Szczegółowa tabela dotycząca schematu dawkowania znajduje się w CHPL CINQAERO®	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego np. inna droga podania.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (OMA+BSC) w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną; • Mepolizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (MEP+BSC). <p><i>Dawkowanie i droga podania dla omalizumabu oraz mepolizumabu zgodnie z zapisami zawartymi w odpowiednich CHPL</i></p> <p>W przypadku braku poszukiwanych badań <i>head to head</i> bezpośrednio porównujących RES+BSC vs OMA+BSC lub MEP+BSC zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator.</p>	<p>Komparator niezgodny z kryteriami włączenia, np:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak grupy kontrolnej; • brak adekwatnej grupy kontrolnej; • inna droga podania/dawkowanie niż to zawarte w CHPL
Wyniki	Skuteczność: kliniczne zaostrzenia astmy, kliniczne zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów, kliniczne zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym, wartość FEV ₁ , ocena kontroli objawów astmy (ACQ), ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, wskaźnik	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), częstość stosowania SABA, poziom eozynofili w krwi lub w płwocenie, czas do pierwszego zaostrzenia astmy.*</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT) 	<ul style="list-style-type: none"> Badania wtórne; Badania bez randomizacji; Badania przedkliniczne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Badania niepublikowane, dla których dostępne są wyniki w bazie <i>ClinicalTrials.gov</i> lub w innych bazach; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

* w przypadku braku badań dla populacji zdefiniowanej kryteriami opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego dla reslizumabu, dopuszczono możliwość rozszerzenia kryteriów o badania najbardziej zbliżone pod względem cech klinicznych do populacji określonej zapisami Programu Lekowego dla reslizumabu; **uwzględniano również punkty z zakresu oceny przeżycia, np. przeżycie całkowite

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

7. ZAŁĄCZNIKI

7.1. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktu alnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. [101].

Tabela 19. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy [101].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Beclometasonum	Cortare, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	5909990061440	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,76
Beclometasonum	Cortare, aerosol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	5909990061303	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	49,34	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj. po 180 daw.	5909990054152	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	165,73	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,29
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerosol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	poj. po 180 daw.	5909991245696	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	166,35	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,82

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306137	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach plynne do nebulizacji w niskich dawkach	64,44	Astma; Przewlekle obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306144	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach plynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,52	Astma; Przewlekle obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306151	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach plynne do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewlekle obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,89
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283629	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach plynne do nebulizacji w niskich dawkach	65,12	Astma; Przewlekle obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283650	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach plynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,52	Astma; Przewlekle obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli*	ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283698	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach plynne do nebulizacji w wysokich dawkach	81,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,35

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283698	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynną do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,17
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,69
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,49
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. +opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,13
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. +opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,65

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźnika objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	120 kaps.	5909991223793	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,66	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,63
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,33	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,99
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	120 kaps.	5909991223809	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	73,31	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,49
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,66	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,63
Budesonidum	Budlair, aerosol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonyc h + inh.	5909990335169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79
Budesonidum	Budlair, aerosol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonyc h + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002515	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie phynne do nebulizacji w niskich dawkach	64,44	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002522	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie phynne do nebulizacji w średnich dawkach	56,95	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002539	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie phynne do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,43
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,33	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,51
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,66	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,99
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie phynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,52	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 szt.	5909991107925	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	65,12	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445615	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	65,12	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,43
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445714	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,52	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,21
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445813	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,75
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991233099	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,00

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	Pulmicort, zawieszina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991269784	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynną do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt 30%	3,32
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,66
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Diprophos, zawieszina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990121625	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	66,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	33,44
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw.	5909990873074	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	110,48	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,85
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,71
Budesonidum	Ribuspir, aerosol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną h + inh	1 poj.po 200 daw. odmierzone h + inh	5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia postrzynującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum	Ribuspil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzone h -inh. z komorą inhalacyjną	5909990335190	200.1, Wziewne korynkosteroidy - produkty jednoczynnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79
Budesonidum + Formoterolum	Buformix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw. z opakowanie m ochronnym	5909991137458	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w średnich	110,48	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,90
Budesonidum + Formoterolum	Buformix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowanie m ochronnym	5909991137465	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w średnich	55,24	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,19
Budesonidum + Formoterolum	Buformix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowanie m ochronnym	5909991137625	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,47
Budesonidum + Formoterolum	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	5909991136932	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w średnich dawkach	110,48	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,90
Budesonidum + Formoterolum	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 Inhalator (60 dawek)	5909991136963	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,47

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873029	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	55,24	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,82
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873241	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,60
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990872886	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	53,90	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,40
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990212064	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	146,62	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,80
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	5909990218530	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	73,31	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,94
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990212057	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	73,31	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	37,04

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	5909990218523	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,66	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,41
Fenoterolum	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990376414	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	16,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,17
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol nebulizacyjny, roztwór, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	5909990101917	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o	9,67	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,54
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 dawek	5909990917815	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o	19,33	Astma, przewłektła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	30%	17,02
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Air FluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 inh.po 60 daw.	5909991274931	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich	92,07	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,63
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Air FluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	5909991274955	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	108,64	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawk	5909991034870	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w niskich dawkach	71,86	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,87
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawk	5909991034887	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w średnich dawkach	92,07	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,64
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawk	5909991034894	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,45
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawk	5906720534670	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w średnich dawkach	92,07	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,63
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawk	5906720534687	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,34
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawk)	5909991034900	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w niskich dawkach	71,86	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	92,07	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	5909990907014	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	92,54	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,32
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	5909990907113	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	68,59
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	5909990906918	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	71,86	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,86
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 60 daw.	5909990832422	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	71,86	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,72

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832521	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w średnich dawkach	92,07	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	36,82
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832620	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korynkosteroidami w wysokich dawkach	110,90	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	55,71
Fluticasonium	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw.	5909990851317	200.1, Wziewne korynkosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	12,22	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,02
Fluticasonium	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	5909990851416	200.1, Wziewne korynkosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	15,27	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,79
Fluticasonium	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	5909990851423	200.1, Wziewne korynkosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,50
Fluticasonium	Flixotide, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	5909990851515	200.1, Wziewne korynkosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	38,72

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	5909990851522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	72,64
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	5909990956517	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach płynne do nebulizacji w śrećnich dawkach	28,76	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,99
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	5909990956616	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaciach płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	80,33	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,61
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	6,11	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,08
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484621	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	12,22	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,86
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484720	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	41,63

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484829	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	61,95
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909990785858	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	1,4,18
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909990785889	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,70
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,34
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,73
Formoterolum	Atimos, aerosol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 szt. (1 poj. po 120 daw.)	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2 adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,08

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźnika objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Formoterolium	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990792924	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	57,24	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,61
Formoterolium	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	120 szt.	5909991086602	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	113,34	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
Formoterolium	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	5909991109523	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	57,24	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,41
Formoterolium	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	5909990614400	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	57,24	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,64
Formoterolium	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt (2 but.po 60 szt.)	5909991218287	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	114,43	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
Formoterolium	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt (3 but.po 60 szt.)	5909991218294	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	167,42	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,60

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Formoterolium	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,42
Formoterolium	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	5909990445219	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	28,62	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,33
Formoterolium	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	5909990445318	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	53,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Formoterolium	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	5909990849000	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,48
Formoterolium	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	5909990996681	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
Formoterolium	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps	5909990937981	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Formoterolium	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (6 blist.po 10 kaps.)	5909990975914	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,49
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg	60 szt.	5909991218140	82.7, Korynkosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon	18,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,56
Ipratropii bromidum	Atrotil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909991185879	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o	19,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Atrovent, plyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	5909990322114	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o	9,67	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,45
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990999019	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o	19,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,57
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990154814	82.2, Korynkosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	5909991246617	1167.0, Mepolizumab	4945,75	B.44	bezpłatny	0
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,27
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	28,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Mometasonum	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.po 60 daw	5909991106638	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	73,31	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,22
Montelukastum	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990670758	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów	22,31	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,69
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990881734	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów	22,31	Astma, przewłknię obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,44
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990881758	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów	8,92	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,09

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rożgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990881772	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	11,16	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,58
Montelukastum	Milukante, tabl. do rożgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	11,16	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	11,17
Montelukastum	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	22,31	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	13,05
Montelukastum	Milukante, tabl. do rożgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668144	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	8,92	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,05
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rożgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990662647	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	11,16	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,03
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rożgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990662685	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	8,92	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,13

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korytkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990671243	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	22,31	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,90
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990871650	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	8,92	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,28
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990871766	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	11,16	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	5,22
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990871858	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	22,31	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,87
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	5907626703481	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	47,81	Astma; Przewłektła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	15,20
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990780266	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	22,31	Astma, przewłektła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	12,60

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korytkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990803743	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	8,92	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,27
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990803767	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	11,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	11,17
Montelukastum	Orlucast, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990893294	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,20
Montelukastum	Orlucast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990893188	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,84
Montelukastum	Orlucast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990893263	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,45
Montelukastum	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990671090	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów	22,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	11,80

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Montelukastum	Promonta, tabl. do rożgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671052	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - antagoniści receptorów	8,92	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,68
Montelukastum	Promonta, tabl. do rożgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671076	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - antagoniści receptorów	11,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,03
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991007300	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - antagoniści receptorów	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,91
Montelukastum	Romilast, tabl. do rożgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909991007263	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - antagoniści receptorów	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,71
Montelukastum	Romilast, tabl. do rożgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909991007270	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - antagoniści receptorów	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,50
Montelukastum	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - antagoniści receptorów	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,49

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Montelukastum	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów leukotrienowych	8,92	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,28
Montelukastum	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	204.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagonisty receptorów leukotrienowych	11,16	Astma; Przewłknię obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	5,50
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp. – strzyk. 0,5 ml	5909990708376	1102.0. Omalizumabum	771,83	B.44.	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp. – strzyk. 1 ml	5909990708406	1102.0. Omalizumabum	1543,66	B.44.	bezpłatny	0
Prednisonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	1,18		ryczałt	8,32

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	5,92		ryczałt	9,37
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	11,84		ryczałt	11,70
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	23,68		ryczałt	8,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33
Salbutamolom	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg	1 poj.a 200 dawek	5909990848065	197.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	12,46		ryczałt	3,20
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	5909991106928	197.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	12,51		ryczałt	17,31
Salbutamolom	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	5909991107826	197.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o krótkim działaniu	25,02		ryczałt	24,68

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Salbutamol	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.po 8,5 g (200 daw.)	5909990764150	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	12,46		ryczałt	3,20
Salbutamol	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990317516	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Salbutamol	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.po 200 daw.	5909990442010	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	12,51		ryczałt	3,20
Salbutamol	Ventolin, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.po 2,5 ml	5909990454013	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	2,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,48
Salbutamol	Ventolin, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.po 2,5 ml	5909990454112	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	5,00		ryczałt	17,79
Salmeterol	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną + inh.	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909991109424	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	57,24	Astma; Przewłknięta obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
Salmeterol	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną + inhalator	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909991109431	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	85,85	Astma; Przewłknięta obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,25
Salmeterol	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	5909991206390	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty je dnoskładnikowe	114,47	Astma; Przewłknięta obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,97

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Salmeterolum	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednodostawkowe	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,60
Salmeterolum	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 2,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	5909990623099	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednodostawkowe	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,06
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990437825	198.0, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednodostawkowe	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,87
Theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. O przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	3,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,84
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	3,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,44
Theophyllinum	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	4,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,35

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy [zł]
Theophyllinum	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	3,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,00
Theophyllinum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990261215	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	7,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,18
Theophyllinum	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddychowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	7,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,00
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednorozdawkowe	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	63,7467,02
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną + HandiHaler	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednorozdawkowe	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	72,64
Tiotropii bromidum	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	30 szt. +1 inhalator	5909991299545	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednorozdawkowe	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30,77
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990915446	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	21,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,37

8. PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyki produktu leczniczego CINQAERO® (aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę).
4. Global Initiative for Asthma, GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [data ostatniego dostępu: 03.08.2018]
5. Damps-Kostańska I., Siemińska A. Eozynofilia u chorych na astmę – problemy codziennej praktyki. Eosinophilia in asthmatics – difficulties in the everyday practice. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (4): 203-208 www.alergia-astma-immunologia.eu
6. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php>; Rewizja dziesiąta, rozdział X <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/J80-J84>
7. [Mojaastma.org.pl](http://mojaastma.org.pl) (strona Polskiego Towarzystwa Alergologicznego)
8. Bodzenta-Lukaszyk A., Fal A. M., Jassem E., Kowalski M. L., Kuna P., Kupczyk M. The statement of the Polish Society of Allergology expertson the treatment of difficult-to-treat asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 324–334
9. K Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. *Farm Pol*, 2009, 65(11): 793-803.
10. Gajewski P, Szczekliak A (red.). *Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 628-817 [dostęp do wersji drukowanej].*
11. Bręborowicz A, Emeryk A, Kulus M i wsp. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12 (3): 129-141.
12. Chazan R. Rozpoznanie i postępowanie w astmie w 2012 roku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 375–382.
13. Kuna P, Kupczyk M, Kupryś-Lipińska I. POLASTMA - Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy. 2009.<http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=37>
14. Kuna P. Astma oskrzelowa – epidemiologia, patofizjologia, klinika. *Przew Lek* 2002, 5 (4): 22-31
15. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton Southampton, United Kingdom. Global Burden of Asthma. Developed for the Global Initiative for Asthma; 2003/2004 <http://www.ginasthma.org/Global-Burden-of-Asthma>
16. Antonicelli L, Bucca C, Neri M. Asthma severity and medical resource utilization. *Eur Respir J* 2004; 23: 723–729
17. Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6: 16-19
18. Doboszyńska A., Świetlik E.: Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008, 59 suppl. 6,1, 231.
19. Kowalski ML. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów wyniki badania AIRCEE. *Alergia Astma Immunologia* 2004;9(4):187.
20. The European White Lung Book 2013. Chapter 12 Adult asthma. European Respiratory Society.<http://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/> (Dostęp w dniu 03.11.2016).
21. Światowy raport dotyczący astmy 2014 http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf (dostęp: listopad 2016)

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

22. European Lung Foundation http://www.europeanlung.org/assets/files/small_whitebooks/elf_ff_polish.pdf (opublikowany Grudzień 2013)
23. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Medical Research Institute of New Zealand Wellington, New Zealand University of Southampton Southampton, United Kingdom. Global Burden of Asthma - Summary. Developed for the Global Initiative for Asthma; 2003/2004 <http://www.ginasthma.org/Global-Burden-of-Asthma-Summary>
24. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins Jantina C. de Groot, Anneke ten Brinke, Elisabeth H.D. Bel ERJ Open Research 2015 1: 00024-2015
25. Treatments for Eosinophilic asthma http://www.rightdiagnosis.com/e/eosinophilic_asthma/treatments.htm (7 listopad 2016)
26. Menzella F., Mirco Lusuardi M., Montanari G., Galeone C., Facciolongo N., Zucchi L. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. Therapeutics and Clinical Risk Management (opublikowany 8 czerwiec 2016)
27. Lasek W., Biologic medications and immunomodulators in the treatment of allergic diseases. Bioterapeutyki i immunomodulatory w leczeniu chorób alergicznych. Alergia – kwartalnik pod patronatem Polskiego Towarzystwa Zwalczenia Chorób Alergicznych (2015, 1:27-30)
28. Noonan M., Korenblat P., Mosesova S., et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. JAllergy Clin Immunol (2013, 132:567-574)
29. Scheerens H., Arron JR., Zheng Y., et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. Clin Exp Allergy (2014, 44:38-46)
30. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013; 368: 2455-2466.
31. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000; 356: 2144–2148.
32. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1062–1071.
33. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1086–1096.
34. Portal farmaceutyczny medyczny. Astma - fakty i liczby; https://www.pfm.pl/baza_chorob/astma/-astma-8211-fakty-i-liczby/184
35. Komorowski J., Epidemiology of asthma in Poland based on the ECAP study results. Warszawa 2012
36. Krzych-Falta E., Furmańczyk K., Piekarska B, Tomaszewska A., Sybilski A., Samoliński B.K.; Allergies in urban versus countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study – challenge the early differential diagnosis. Adv Dermatol Allergol 5 Październik 2016
37. Price B.D. et al. - Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study; The lancet, Respiratory magazine, Volume 3, No 1, Listopad 2015
38. Kupryś-Lipińska I., Kuna P., Zmiany najnowszych Wytycznych Leczenia i Prewencji Astmy; Pneumonol. Alergol. Pol. 2014
39. Szczeklik A. – Interna Szczeklika 2015; mp.pl (dostęp listopad/grudzień 2016)
40. Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A, Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A. - Epidemiology of allergic diseases in Poland, Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce; Warszawa 2014.
41. Gajewski P, Mejza F., Brożek J. Postępowanie w ciężkiej astmie. Podsumowanie wytycznych European Respiratory Society i American Thoracic Society 2014 na podstawie: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma K.F. Chung, S.E. Wenzel, J.L. Brozek, A. Bush, M. Castro, P.J. Sterk, I.M. Adcock, E.D. Bateman, E.H. Bel, E.R. Bleeker, L-P. Boulet, C. Brightling, P. Chanez, S.-E. Dahlen, R. Djukanovic, U. Frey, M. Gaga, P. Gibson, Q. Hamid, N.N. Jajour, T. Mauad, R.L. Sorkness, W.G. Teague European Respiratory Journal, 2014; 43: 343–373.
42. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016; <http://www.aotm.gov.pl>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

43. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>
44. Grzelewska-Rzymowska I., Górski P. Astma według raportu GINA 2014, Asthma according to the GINA report 2014; *Pediatr Med Rodz* 2015, 11 (1), p. 10–29
45. Skiepmo R., Ziętkowski Z., Skiepmo U., Budny W., Bodzenta-Łukaszyk A. Skuteczność kliniczna omalizumabu w pięcioletniej obserwacji, Clinical effectiveness of omalizumab during a 5-year treatment; *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 104-109; www.alergia-astma-immunologia.eu
46. Europejska Agencja Medyczna http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000606/WC500057293.pdf
47. Europejska Agencja Medyczna http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003912/human_med_002012.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
48. Mejza F., Leczenie astmy – zasady; mp.pl 04.02.2010; <http://astma.mp.pl/leczenie/49657,leczenie-astmy-zasady>
49. Jarvis D., Newson R., Lotvall, Hastan D., Tomassen P., Keil T., Gjomarkaj M., Forsberg B., Gunnbjornsdottir M., Minov J., Brozek G., Dahlen S.E., Toskala E., Kowalski M.L., Olze H., Howatrh P., Kramer U., Baelum J., Loureiro C., Kasper L., Bousquet P.J., Bousquet J., Bachert C., Fokkens W., Burney P., Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe; *Allergy* 04.11.2011
50. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu TNS Polska dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego, Warszawa 2013
51. von Bülow A., Kriegbaum M., Backer V., Porsbjerg C., The Prevalence of Severe Asthma and Low Asthma Control Among Danish Adults; *Allergy Clin Immunol Pract*; 2014
52. Bodzenta-Łukaszyk A, et al., The statement of the Polish Society of Allergology Experts on the treatment of difficult-to-treat asthma; *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 324–334
53. Katz 2014 Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531-536.
54. Śliwczyński A., Brzozowska M., Ilchew P., Czeleko T., Kucharczyk A., Jędrzejczyk T., Jahnz-Różyk K., Marczak M., Epidemiology of asthma in Poland in urban and rural areas, based on provided health care services; *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 178–187.
55. Europejska agencja medyczna, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003912/WC500212253.pdf
56. <http://www.aotm.gov.pl/>
57. <http://www.nice.org.uk>
58. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
59. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
60. <http://www.health.gov.au/>
61. <http://www.cadth.ca>
62. <http://www.has-sante.fr/>
63. <http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/>
64. The National Institute for Health and Care Excellence NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10036>)
65. Scottish Medicines Consortium https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/reslizumab_Cinqaero®_Resubmission
66. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
67. <https://www.g-ba.de/>
68. "Injectable asthma drug reslizumab approved by European Commission", *The Pharmaceutical Journal* 22 AUG 2016,

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

69. "Press Announcements - FDA approves Cinqair to treat severe asthma", FDA News Release, 32 MAR 2016, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm491980.htm>
70. "CINQAERO® : reslizumab" (PDF). Ema.europa.eu. Retrieved 2016-11-22.
71. Centrum Informacji o Leku <http://www.leki-informacje.pl/content/Cinqaero®>
72. Europejska informacja Medyczna http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf
73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0495_complete_Cinqair-Mar-24-17.pdf
74. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479/resources/reslizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82604974420933>
75. British guideline on the management of asthma <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>
76. Proponowany program lekowy. Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J 82) Materiały od zleceniodawcy.
77. Danish Medicines Agency <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/search?q=Cinqaero®>
78. Pharmaceutical Benefits Scheme <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
79. PHARMAC Pharmaceutical Management Agency <https://www.pharmac.govt.nz/>
80. Centrum Informacji o Leku <http://www.leki-informacje.pl/refundowane>
81. Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique <http://www.cbip.be/fr/start>
82. US Food & Drug <http://www.fda.gov/>
83. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad <https://www.msssi.gob.es/>
84. The National Institute for Health and Care Excellence NICE <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-first-of-its-kind-asthma-treatment-mepolizumab> Grudzień 2016
85. HAS Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249601/fr/evaluation-recommandation
86. Z astmą w duecie. <http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/15268;jsessionid=D1C3FB7AFCC80004FFDFBC35E1CE32FE>
87. Uchmanowicz B., Manulik S., Uchmanowicz I., Rosińczuk J., Jakość życia zależna od stanu zdrowia u chorych na astmę oskrzelową Health-related quality of life in patients with bronchial asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 385–392
88. www.zdrowie.com.pl <http://www.zdrowie.com.pl/astma-1703/>
89. Doboszyńska A., „Leczenie astmy oskrzelowej. Pacjent – stale najstabsze ogniwo?” *Alergia*, 2007, 3: 21-24
90. Fundacja Zawsze Krok Przed Astmą <http://www.zawszeokrokprzedastma.org/astma-a-depresja/> 5 luty 2016
91. Grafowska P., Targowski T., Niedziałkowski P., Problemy psychologiczne chorych na astmę oskrzelową, *Alergologia Współczesna* Nr.18.
92. Łukaszyk M., Jastrzębska E., Ziętkowski Z., Bodzenta – Łukaszyk A., Leczenie biologiczne w astmie ciężkiej/trudnej. *Biological treatment of severe/difficult asthma. Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 86-90
93. To tylko astma <http://www.totylkoastma.pl/biblioteka/astma-a-choroby-wspolistniejace,11.html>
94. Nowości 2016 w terapii biologicznej astmy oskrzelowej. Terapia miesięcznik dla lekarzy i farmaceutów. http://www.terapia.com.pl/news/id,35108,title,nowosci_2016_w_terapii_biologicznej_astmy_oskrzelowej
95. Kobańska M., Ciężka astma oskrzelowa – tak dla leczenia biologicznego. www.termidia.pl/Journal/-12
96. mgr.farm.com. <http://mgr.farm.com/content/nowy-lek-na-astme>
97. Mountford W., Kaufman E., Portelli A., Sun S. Indirect Comparison of Exacerbation Rates Among Patients Treated With Reslizumab Compared to Omalizumab and Mepolizumab. <http://epo.epostersonline.net>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

98. American Throat Society <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/act.php>
99. World allergy organization. Literature Reviews – February 2011.
http://www.worldallergy.org/journal_reviews/translations/2011/0211_polish.php
100. Gniadek A., Malinowska-Lipień I., Solarz P., Marcisz E., Jakość życia chorych z astmą oskrzelową leczonych immunoterapią swoistą. Quality of life in patients with bronchial asthma treated with specific immunotherapy. *Pielęgniarstwo XXI wieku* 2015
101. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r.
102. Institute for Clinical Systems Improvement. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Bergstrom 2016) (Stany Zjednoczone): Bergstrom J, Manney Kurth S, Bruhl E, Heiman M, Kaderabek D, Malkiewicz J, McKenzie M, Moyer L, O'Brien M, Varadarajulu S, Vespa J. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Management of Asthma*. Updated December 2016
103. Group Health. Clinical guidelines. Asthma Diagnosis and Treatment Guideline. 2015
<https://www.ghc.org/static/pdf/public/guidelines/asthma.pdf>
<https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/asthma.pdf>
104. Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2017) (Kanada): FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, Connie L. Yang M, Cote A, Watson W, Olivenstein R, Van Dam A, Villa-Roel C, Grad R: Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017, Vol.1, no.4 199-221.
105. National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook 2017
<https://www.astmahandbook.org.au/management/adults>
<https://www.astmahandbook.org.au/uploads/57fd6eda44285.pdf>
106. Raport Polskie Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę. Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. Maj 2015
http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf
107. Gajewski P., Mejza F., Niżankowska-Mogilnicka E., Leczenie astmy według wytycznych GINA 2014
<http://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/astma/106387,leczenie-astmy-wedlug-wytycznych-gina-2014>
108. Center for Drug Evaluation and Research, FDA – Approval Package for Cinqair (reslizumab), 23 March 2016r.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761033Orig1s000Approv.pdf
109. European Medicines Agency Europejska Agencja Meryczna. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500144964.pdf
110. Słowackie ministerstwo zdrowia. Lista leków zarejestrowanych https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242&lie_nazov=Cinqaero&atc_nazov=&org_kod=0&lie_kod=®_typ_kod=0&atc_kod=&isk_kod=0®istracne_cislo=&ped_ind=ALL&drz_kod=&ped_kontraind=ALL&vyd_kod=0&in_kat=ALL
111. Instytut Arcana, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Kraków 2018.
112. Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport. Astma ciężka – sytuacja pacjentów w Polsce. 2015.
113. Liebhart J, Małolepszy J, Wojtyniak B i wsp. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007; 17(6): 367-374
114. Komorowski J, Samoliński BK. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 3(1): 22-29
115. Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Niedodiagnozowanie i brak właściwej terapii astmy – badanie populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego (Polska). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78(1): 21-27
116. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D i wsp. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*, 2012; 67(1): 91-98.
117. Koehne N, Lednicki B, Piekarczyńska M i wsp. Stan Zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa, 2011.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

118. Jassem E. Ciężka postać astmy – rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6: 16-19.
119. Doboszyńska A, Świątek E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *J. Physiol. Pharmacol*, 2008; 59, suppl. 6, 231-241.
120. Panek M, Mokros Ł, Pietras T, Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland – Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine* 2016; 1-8.
121. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP i wsp. Overlap of atopic, eosinophilic, and T_H2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016; 116(1) :37-42.
122. Casciano J, Krishnan J, Buatti Small M i wsp. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. *BMC Pulmonary Medicine*, 2016; 16:100.
123. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>, data dostępu: 2017-08-01.
124. Jahnz-Różyk K. Ekonomia astmy w Polsce – analiza problemu. 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance. Kraków, 15-16.12.2014.
125. Castro M. et al., Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials.
126. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab
127. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab
128. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A17-02130.
129. HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 19 juillet 2017, reslizumab
130. NHS Scotland, SMC, 4 August 2017, reslizumab (Cinqaero)
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3123/reslizumab__cinqaero__resubmission_final_august_2017_for_website.pdf
131. Ontario Public Drug Programs (OPDP), na dzień 01.08.2018,
http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/cinclair.pdf
132. <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/DeduccionesSeptiembre2017.pdf>
133. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Ministerstwo Zdrowia.2016.
134. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r., Warszawa, 2016, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>
135. Larsson K, Stallberg B, Lisspers K, I wsp. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR), *Respiratory Research* (2018) 19:12
136. Varsano S, Segev D, Shitrit D, Severe and non-severe asthma in the community: A large electronic database analysis, *Respiratory Medicine* (2017), doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.017
137. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH, The prevalence of severe refractory asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:896-902
138. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Nucala®
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151202133270/anx_133270_pl.pdf
139. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Xolair®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010090683472/anx_83472_pl.pdf
140. Dane z portalu: Zdrowie.com.pl <http://www.zdrowie.com.pl/astma-1703/>
141. Doboszyńska A., „Leczenie astmy oskrzelowej. Pacjent – stale najslabsze ogniwo?” *Alergia*, 2007, 3: 21-24
142. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15839_CINQAERO_PIC_INS_Avis2_CT15839.pdf

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączania i wykluczenia do proponowanego programu lekowego [76].....	8
Tabela 2. Astma eozynofilowa w klasyfikacji międzynarodowej chorób jako osobna jednostka chorobowa [6].....	10
Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę [10], [11], [9].....	13
Tabela 4. Kryteria rozpoznania astmy wg GINA (2015, 2016 za [41]).....	15
Tabela 5. Schemat oceny kontroli astmy u dorosłych według GINA [4].....	19
Tabela 6. Stopnie ciężkości astmy według GINA [4].....	19
Tabela 7. Chorobowość astmy ogółem w Polsce.....	21
Tabela 8. Chorobowość astmy ciężkiej w Polsce.....	21
Tabela 9. Chorobowość astmy eozynofilowej.....	22
Tabela 10. Wyniki oszacowania liczebności populacji chorych powyżej 18. roku życia z ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmą oskrzelową.....	22
Tabela 11. Liczebność populacji kwalifikującej się do programu lekowego.....	23
Tabela 10. Wytyczne kliniczne leczenia astmy na świecie.....	30
Tabela 11. Definicje dużych dawek dobowych (w µg) różnych GKS wziewnych [41].....	36
Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego CINQAERO® [3].....	39
Tabela 13. Opis proponowanego programu lekowego dla reslizumabu [76].....	42
Tabela 14. Informacje odnośnie rekomendacji refundacyjnych produktu leczniczego CINQAERO®.....	46
Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Xolair® (omalizumab) [139].....	50
Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) [138].....	52
Tabela 17. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy [101].....	59