

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Fasenra<sup>®</sup> (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 29 stycznia 2021 r.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych [REDACTED]  
[REDACTED]

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Astma eozynofilowa (ICD-10: J45) .....	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	22
2.3 Rozpoznanie .....	25
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	33
2.5 Obraz kliniczny.....	37
2.6 Epidemiologia .....	38
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	43
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	50
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	51
2.10 Leczenie astmy eozynofilowej.....	53
2.11 Wytyczne praktyki klinicznej.....	61
2.11.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	62
2.11.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	64
2.11.2.1 <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA).....	64
2.11.2.2 <i>Asthma and Respiratory Foundation New Zealand</i> (ARFNZ) .....	68
2.11.2.3 <i>National Asthma Council Australia</i> (NACA) .....	69
2.11.2.4 <i>European Respiratory Society</i> (ERS) i <i>American Thoracic Society</i> (ATS).....	69
2.11.2.5 <i>British Thoracic Society - Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (BTS-SIGN).....	70
2.11.2.6 <i>The Swiss Guidelines</i> .....	70
2.11.2.7 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) .....	71
2.11.2.8 <i>Canadian Thoracic Society</i> (CTS) .....	72
2.11.2.9 <i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i> (SEPAR) .....	73
2.11.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	74
2.11.4 Leczenie refundowane w Polsce .....	76
3 Wybór populacji docelowej.....	87

4	Liczebność populacji docelowej .....	88
5	Opis ocenianej interwencji – Fasnera (benralizumab).....	92
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	93
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	97
6	Rekomendacji agencji HTA .....	98
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	98
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	99
7	Dobór komparatorów.....	105
8	Dobór punktów końcowych .....	111
9	Zakres analiz .....	118
9.1	Analiza kliniczna.....	118
9.2	Analiza ekonomiczna .....	120
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	121
10	Podsumowanie .....	123
11	Załączniki.....	125
11.1	Klasyfikacje poziomu dowodów i siły zaleceń zastosowane w wytycznych praktyki klinicznej 125	
11.1.1	Global Initiative for Asthma (GINA).....	125
11.1.2	Thoracic Society - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS-SIGN).....	125
11.1.3	Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) .....	126
11.2	Opis skal .....	127
11.2.1	<i>Asthma Control Questionnaire (ACQ)</i> .....	127
11.2.2	<i>Asthma Control Test (ACT)</i> .....	127
11.2.3	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</i> .....	127
11.2.4	<i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> .....	127
11.2.5	<i>Global Effectiveness Treatment Evaluation (GETE)</i> .....	128
11.2.6	<i>Total Asthma Symptom Scale (TASS)</i> .....	128
11.2.7	Kwestionariusz PSIA .....	128
11.2.8	Kwestionariusz SNOT-22 .....	129
11.2.9	Skale CGI-C i PGI-C .....	129
11.3	Opis komparatora – $\beta$ -mimetyki wziewne długodziałające (LABA).....	130
11.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	133

---

11.4	Opis komparatora – wziewne GKS (ICS) .....	134
11.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	139
11.5	Opis komparatora – doustne GKS (OCS).....	140
11.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	145
11.6	Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA) .....	146
11.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	150
11.7	Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA).....	151
11.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	155
11.8	Opis komparatora dodatkowego – Xolair (omalizumab) .....	156
11.8.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	160
11.9	Komparatory refundowane w Polsce .....	161
11.10	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	198
11.11	Wnioskowany program lekowy .....	207
11.12	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	212
	Spis Tabel.....	213
	Spis Wykresów.....	214
	Piśmiennictwo .....	216

## Wykaz skrótów

ABPA	Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (z ang. <i>Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis</i> )
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i> )
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ACT	Adekwatna terapia porównawcza (z ang. <i>Appropriate Comparator Therapy</i> )
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>
AERD	Astma aspirynowa (z ang. <i>Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AlAT	Aminotransferaza alaninowa
ANCA	Przeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilów (z ang. <i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ARFNZ	<i>Asthma and Respiratory Foundation New Zealand</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BDP	Dipropionian beklometazonu
BNO	Bliżej nieokreślone
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>Brain Natriuretic Peptide</i> )
BTS-SIGN	<i>British Thoracic Society - Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFC	Chlorofluorowęglowodór
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-Reaktywne (z ang. <i>C-Reactive Protein</i> )
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (z ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> )
CTS	<i>Canadian Thoracic Society</i>

CXR	Zdjęcie RTG klatki piersiowej (z ang. <i>Chest X-Ray</i> )
DALY	Liczba utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Year</i> )
DC	Komórki dendrytyczne (z ang. <i>Dendritic Cells</i> )
DLCO	Badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (z ang. <i>Diffusion Lung Capacity for Carbon Monoxide</i> )
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
ECP	Białko kationowe eozynofilów (z ang. <i>Eosinophil Cationic Protein</i> )
EDN	Neurotoksyna eozynofilowa (z ang. <i>Eosinophil Derived Neurotoxin</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERS-ATS	<i>European Respiratory Society-American Thoracic Society</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FeNo	Poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu
FEV <sub>1</sub>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in the first second</i> )
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i> )
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GERD	Choroba refluksowa przełyku (z ang. <i>Gastro-Esophageal Reflux Disease</i> )
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HES	Zespół hipereozynofilii (z ang. <i>Hypereosinophilic Syndrome</i> )
HRCT	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (z ang. <i>High-Resolution Computed Tomography</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i> )
IgE	Immunoglobulina E
ILCs	Wrodzone komórki limfoidalne (z ang. <i>Innate Lymphoid Cells</i> )
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długodziałający β-agoniści (z ang. <i>Long-Acting β-Agonists</i> )
LTRA	Leki antyleukotrienowe (z ang. <i>Leukotriene Receptor Antagonists</i> )

MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACA	<i>National Asthma Council Australia</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NETs	Zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (z ang. <i>Neutrophil Extracellular Traps</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health Care Excellence</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i> )
OSA	Obstrukcyjny bezdech senny (z ang. <i>Obstructive Sleep Apnea</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PMSEAD	<i>Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases</i>
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life-Year</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RTG	Rentgenogram
SABA	Krótkodziałający $\beta$ -agoniści (z ang. <i>Short-Acting <math>\beta</math>-Agonists</i> )
SCS	Glikokortykosteroidy systemowe (z ang. <i>Systemic Corticosteroids</i> )
SEPAR	<i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i>
SGQR	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Care</i> )
TENOR	<i>The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens</i>
TGA	<i>Therapeutics Goods Administration</i>
TGF $\beta$	Transformujący czynnik wzrostu beta (z ang. <i>Transforming Growth Factor Beta</i> )



---

TK	Tomografia Komputerowa
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w związku z wnioskowanym **rozszerzeniem populacji docelowej programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej** [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa jest niejednorodną chorobą wynikającą z przewlekłego stanu zapalnego w drogach oddechowych. Z uwagi na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się astmę eozynofilową, neutrofilową, mieszaną oraz ubogokomórkową.

Rozpoznanie astmy oskrzelowej stawiane jest na podstawie obecności objawów z dróg oddechowych oraz potwierdzenia zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza w drogach oddechowych. Z perspektywy podejmowania decyzji terapeutycznych istotnym elementem diagnostyki pacjentów z astmą oskrzelową jest określenie fenotypu astmy. Typ 2 zapalenia w astmie występuje u 50% chorych z ciężką postacią choroby. Kryteria rozpoznania tej postaci obejmują

występowania co najmniej jednego z następujących zjawisk: eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 150/\mu\text{l}$ , FeNO  $\geq 20$  ppb, eozynofilia w płwocinie  $\geq 2\%$  lub kliniczne pogorszenie astmy po kontakcie z alergenem.

Ciężka astma, zgodnie z definicją GINA, stanowi postać astmy oskrzelowej wymagającej leczenia w stopniu 4. lub 5. (wg GINA) – konieczność stosowania co najmniej wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi  $\beta$ -agonistami (LABA, z ang. *long-acting  $\beta$  agonist*) lub innymi lekami kontrolującymi objawy (LAMA/LTRA). Eozynofilowa postać astmy oskrzelowej nierzadko wiąże się z cięższym przebiegiem, częstszymi zaostrzeniami wpływającymi na codzienną aktywność oraz rzutuującymi na jakość życia pacjentów niezależnie od poziomu eozynofilii.

Ciężka, niekontrolowana astma eozynofilowa jest wywołana przewlekłym stanem zapalnym w drogach oddechowych, wywołanym nadmierną liczbą lub aktywnością eozynofili. Chorzy z ciężką postacią choroby narażeni są na występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz poważnych powikłań stosowanych leków. Cięższy przebieg choroby oraz częstsze zaostrzenia rzutuujące na jakość życia pacjentów nie zależą od poziomu eozynofilii.

Szacuje się, że ogółem ok. 358 mln osób na świecie choruje na astmę oskrzelową z czego około 5-10% dotyczy ciężkiej postaci choroby. W Polsce chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej wynosi około 5%. [REDACTED]

## Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Astma oskrzelowa to choroba przewlekła i nieuleczalna. Głównym założeniem leczenia tej jednostki chorobowej jest kontrola częstości oraz intensywności objawów. W leczeniu astmy zastosowanie znajduje kilka grup leków, a wybór odpowiedniej terapii uzależniony jest od indywidualnych preferencji pacjenta, fenotypu choroby oraz historii przebiegu choroby.

Aktualnie obowiązujący program lekowy dotyczący leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej pozwala na finansowanie omalizumabu, mepolizumabu i benralizumabu. Należy jednak zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji do programu są ściśle określone i uniemożliwiają dostęp do skutecznych terapii pacjentom z niższą wartością eozynofili (< 350 kom./ $\mu$ l), która może wynikać z przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów.

Istnieje grupa chorych, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów astmy za pomocą standardowego postępowania. W Polsce populacja chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej z poziomem eozynofilii poniżej 350 kom./ $\mu$ l w celu uzyskania kontroli choroby może być leczona głównie glikokortykosteroidami doustnie, a każde kolejne zaostrzenie może wymagać coraz większych dawek GKS podawanych w coraz dłuższym czasie. Takie postępowanie obarczone jest niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Długotrwała glikokortykoterapia wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścieńczenia skóry, łatwego siniaczenia

oraz infekcji. U części pacjentów po długotrwałej terapii może rozwinąć się jatrogeny zespół Cushinga. Według aktualnych międzynarodowych standardów leczenia astmy (GINA) u pacjentów z ciężką postacią choroby, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA lub podtrzymującej terapii doustnymi GKS, zaleca się wdrożenie leczenia biologicznego oraz redukcję lub całkowite odstawienie doustnych GKS z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Podobnie, stanowisko polskich ekspertów (PTA) podkreśla, że intensyfikacja leczenia u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej powinna w pierwszej kolejności uwzględniać terapię biologiczną, a nie systemową terapię GKS.

Wobec powyższego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą populacji docelowej dla benralizumabu w Polsce są skuteczne terapie biologiczne jak benralizumab, aby zgodnie z wytycznymi zmniejszyć lub wyeliminować u tych chorych zużycie systemowych GKS. W polskich warunkach głównym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie leczenie standardowe (SoC), które uwzględnia w pierwszej kolejności skojarzenie **ICS w wysokich dawkach z LABA oraz OCS**, ale zgodnie ze standardami leczenia astmy oraz sytuacją refundacyjną w Polsce SoC u części pacjentów może również obejmować połączenie ICS i OCS z tiotropium (LAMA) lub LTRA. Chorzy w ramach SoC mogą przyjmować także dodatkowo inne leki, np. SABA doraźnie.

Dodatkowo, w Polsce dla chorych z ciężką postacią astmy oskrzelowej dostępny jest program lekowy oferujący terapię mepolizumabem, benralizumabem oraz omalizumabem. Należy jednak zwrócić uwagę, że populacja docelowa uwzględnia chorych z eozynofilią krwi obwodowej w zakresie 150-349 kom./ $\mu$ l, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia

mepolizumabem w ramach aktualnego programu lekowego zakładają konieczność występowania eozynofilii krwi obwodowej na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu\text{l}$ . Wobec powyższego mepolizumab nie został uznany jako komparator w niniejszym opracowaniu. Z kolei omalizumabu jest refundacją u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml. Należy zaznaczyć, że u części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową będą występować cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. Sugeruje się, że szczególnie w przypadku przyjęcia niższych progów eozynofilii krwi obwodowej pacjenci z astmą alergiczną mogą równocześnie spełniać kryteria rozpoznania astmy eozynofilowej. Wobec powyższego, w części populacji docelowej jako komparator dla ocenianej interwencji można wskazać drugi lek biologiczny – **omalizumab (+ SoC)**.

### Dobór populacji docelowej

Wybór populacji docelowej zostanie oparty na wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) oraz obowiązujących i proponowanych zapisach programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej.



### Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Fasnera zawiera substancję aktywną – benralizumab – stanowiącą humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko eozynofilom. Mechanizm działania benralizumabu polega na łączeniu się z wysokim powinowactwem z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla IL-5R $\alpha$  (interleukina 5), znajdującym się na powierzchni eozynofilów i bazofilów, oraz indukcji apoptozy tych komórek na drodze cytotoksycznej reakcji mediowanej przeciwciałami (ADCC, z ang. *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*).

Obecnie produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej” (MZ 21/12/2020). Kryteria włączenia ograniczają jednak pacjentów do podgrupy z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$  we krwi.

Produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej, a ponadto jest rekomendowany przez światowe towarzystwa do leczenia astmy oskrzelowej w 5. stopniu zaawansowania choroby (GINA) niezależnie od poziomu eozynofilii we krwi obwodowej. Wśród pacjentów leczonych przewlekłe doustnymi GKS daje możliwość redukcji dawki, a tym samym zmniejsza ryzyko poważnych powikłań tej terapii. Ponadto, pacjenci z niską eozynofilią stosujący przewlekłe glikokortykosteroidy mogą odnieść podobne korzyści, jak chorzy z wysoką eozynofilią.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Do analizy skuteczności klinicznej terapii benralizumabem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą

eozynofilową z eozynofilią

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** benralizumab (+ SoC) podawany w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo);
  - omalizumab (+ SoC) w przypadku pacjentów spełniających jednocześnie kryteria leczenia benralizumabem oraz omalizumabem - celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator: badania porównujące omalizumab (+ SoC) versus SoC (+/- placebo);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** częstość

zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, TASS, SNOT-22, PGI-C, CGI-C, PSIA, ACT), jakość życia (AQLQ, SGQR), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
  - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych;
  - w ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

#### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Fasnera (benralizumab) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Fasnera w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na ciężką postać astmy eozynofilowej.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Fasnera. W oparciu o zgromadzone

dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.



**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) [REDACTED]

## 2 Opis problemu zdrowotnego

**Astma oskrzelowa** jest niejednorodną chorobą wynikającą z przewlekłego stanu zapalnego w drogach oddechowych. Tradycyjny podział tego schorzenia uwzględniający etiologię choroby wyróżnia:

- astmę alergiczną – najczęściej rozpoznawaną w dzieciństwie, często współistniejącą z innymi chorobami atopowymi (egzema, alergiczny nieżyt nosa, alergie pokarmowe i wziewne), w badaniu płwociny stwierdza się zapalenie o typie eozynofilowym, dobrze reaguje na leczenie GKS wziewnymi;
- astma niealergiczna – zwykle u osób dorosłych, przebieg postępujący, w badaniu płwociny stwierdza się zapalenie neutrofilowe, eozynofilowe lub zawierające nieznaczną ilość komórek zapalnych, odpowiedź na GKS wziewne jest gorsza niż w przypadku astmy alergiczej.

Eksperti GINA wyróżniają ponadto poniższy podział:

- astma o późnym początku – choroba pojawiająca się u osób dorosłych, występująca częściej u kobiet, zwykle o charakterze niealergicznym, w leczeniu często konieczne jest stosowanie GKS wziewnych w dużych dawkach lub pacjenci są oporni na sterydoterapię;
- astma z utrwaloną obturacją oskrzeli – astma o wieloletnim przebiegu, gdy dochodzi do nieodwracalnej obturacji wskutek przetrwałej przebudowy ściany oskrzeli, często występuje oporność na GKS wziewne;
- astma współistniejąca z otyłością – objawy astmy mogą być bardzo nasilone pomimo małego zapalnego nacieku eozynofili w błonie śluzowej oskrzeli, występuje u osób otyłych (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Ze względu na podłoże molekularne wyróżnia się także podział schorzenia na astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną typu Th2 (*Th2 high*) i bez tej odpowiedzi (*Th2 low*). Z kolei, z uwagi na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się astmę **eozynofilową, neutrofilową, mieszaną** oraz **ubogokomórkową** (*Świerczyńska-Krępa 2020, GINA 2020a*). Astma eozynofilowa jest definiowana jako rodzaj astmy oskrzelowej cechujący się podwyższoną liczbą eozyfilów we krwi obwodowej, indukowanej płwocinie lub materiale pobranym w biopsji oskrzeli, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (*Jantina 2015*). Przedmiotem niniejszego raportu ze względu na fenotyp jest **eozynofilowa postać astmy**.

## 2.1 Astma eozynofilowa (ICD-10: J45)

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. *International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems*) astma oskrzelowa oznaczona jest kodem J45 (*ICD-10 2016*). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy podział tej jednostki chorobowej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 astmy oskrzelowej (*ICD-10 2016*).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>J45</b>	<b>Astma oskrzelowa</b>
	<u>Astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergicznych</u>
	Alergiczne zapalenie:
J45.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oskrzeli BNO;</li> <li>• błony śluzowej nosa z astmą</li> </ul>
	Astma atopowa
	Astma alergiczna zewnątrzpochodna
	Katar sienny z astmą
J45.1	<u>Astma oskrzelowa niealergiczna</u>
	Astma idiosynkratyczna
	Wewnątrzpochodna astma niealergiczna
J45.8	<u>Astma oskrzelowa mieszaną</u>
	Skojarzenie stanów sklasyfikowanych w kategoriach J45.0 i J45.1
J45.9	<u>Astma oskrzelowa nieokreślona</u>
	Astmatyczne zapalenie oskrzeli BNO
	Astma o późnym początku
<b>J46</b>	<b>Stan astmatyczny</b>
	Ostra astma o ciężkim przebiegu
<b>J47</b>	<b>Rozstrzenie oskrzeli</b>
	Rozstrzenie oskrzelików
BNO	blżej nieokreślone.

Z kolei według zaktualizowanej wersji klasyfikacji ICD-11 z 2019 r. astma oznaczona jest kodem CA23, a podział tego schorzenia został opracowany w oparciu o ciężkość objawów na: astmę łagodną (X55W), umiarkowaną (XS0T) oraz ciężką (XS25) (ICD-11 2019).

Ciężkość astmy nie jest stanem stałym i może ulegać zmianom w przebiegu choroby. Zgodnie z definicją GINA **postać łagodna** choroby dotyczy chorych z dobrze kontrolowaną astmą leczoną w stopniu 1. lub 2. – doraźne stosowanie GKS wziewnych (formoterol) z lub bez niską dawką podtrzymujących leków kontrolujących przebieg choroby jak np. wziewny GKS, antagonistą receptora leukotrienowego lub kromony. **Umiarkowana postać** astmy jest dobrze kontrolowana przy zastosowaniu leczenia stopnia 3. – np. niskich dawek wziewnych GKS LABA (z ang. *long-acting  $\beta$  agonist*). **Ciężka astma**, zgodnie z definicją GINA, stanowi postać astmy oskrzelowej wymagającej leczenia w stopniu 4. lub 5. (wg GINA) – konieczność stosowania co najmniej wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi  $\beta$ -agonistami (LABA) lub innymi lekami kontrolującymi objawy (teofilina, leki antyleukotrienowe) lub konieczność stosowania glikokortykosteroidów (GKS) doustnie (OCS, z ang. *oral corticosteroids*) przez ponad 50% dni w roku w celu prewencji utraty kontroli objawów choroby lub astma niekontrolowana pomimo powyższego leczenia (PTA 2019, GINA 2020).

Terminem **astma niekontrolowana** określa się stan, w którym spełniony zostaje co najmniej jeden z poniższych warunków:

- brak kontroli objawów w ocenie powszechnie stosowanego kwestionariusza ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*) lub ACT (z ang. *Asthma Control Test*) (opis powyższych narzędzi w rozdziale 11.2);
- częste zaostrzenia astmy (>2 w roku trwające co najmniej 3 dni);
- ciężkie zaostrzenia (wymagające hospitalizacji i/lub zastosowania glikokortykosteroidów systemowych);
- przewlekła obturacja dróg oddechowych ( $FEV_1/FVC < 70\%$  lub < 5. percentyla,  $FEV_1 < 80\%$  w teście odwracalności obturacja oskrzelowej);
- pogorszenie astmy kontrolowanej po próbie redukcji wysokich dawek ICS lub GKS systemowych (PTA 2019).

Z kolei, wg WHO astma niekontrolowana dotyczy pacjentów, u których stwierdza się ryzyko wystąpienia częstych zaostrzeń (lub zgonu) i/lub objawy niepożądane zastosowanego leczenia i/lub skutki choroby

przewlekłej, w tym nieprawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego lub nieprawidłowy rozwój płuc w przypadku pacjentów pediatrycznych. Eksperti WHO wyróżniają trzy typy ciężkiej astmy:

- ciężka, nieleczona astma – ciężki przebieg choroby wynikający z braku dostępu do odpowiednich terapii lub zaprzestania leczenia;
- ciężka postać astmy trudnej w leczeniu (z ang. *difficult-to-treat asthma*) – brak lub słaba odpowiedź na zastosowane leczenie wynikająca z innych czynników jak np. niestosowanie się do zaleceń lekarskich, czynniki środowiskowe (np. palenie papierosów, narażenie na alergenów), czynniki psychosocjalne i choroby towarzyszące;
- ciężka postać astmy odpornej na leczenie – brak kontroli objawów astmy pomimo zastosowania wysokich dawek zalecanych leków (astma oporna na leczenie, astma sterydooporna) lub kontrola objawów choroby jest możliwa wyłącznie po zastosowaniu najwyższych dawek leków (astma sterydozależna) (*PTA 2019*).

Podobnie komitet GINA wyróżnia astmę trudną do leczenia definiując tą postać jako astmę niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia stopnia 4. lub 5. (np. średnie i duże dawki GKS wziewnych z lekami kontrolującymi przebieg choroby lub podtrzymujące GKS doustne) lub astmę wymagającą takiego leczenia do podtrzymania dobrej kontroli objawów schorzenia i redukcji ryzyka zaostrzeń. Równocześnie autorzy wytycznych GINA rozróżniają przypadki trudnego leczenia astmy wynikającej z modyfikowalnych przyczyn jak nieprawidłowa technika inhalacji, niestosowanie się do zaleceń lekarskich, palenie papierosów lub występowanie chorób współistniejących. Ciężka postać astmy wg GINA uwzględnia przypadki pacjentów z niekontrolowaną chorobą pomimo właściwego leczenia maksymalnymi optymalnymi dawkami leków lub pogorszenie kontroli objawów po próbie redukcji dawkowania. Zdaniem ekspertów stosowanie terminu „ciężka oporna na leczenie astma” nie jest aktualnie właściwe z uwagi na dostępność nowych leków biologicznych. Chorzy z ciężką postacią choroby narażeni są na występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz poważnych powikłań stosowanych leków. Cięższy przebieg choroby oraz częstsze zaostrzenia rzutujące na jakość życia pacjentów nie zależą od poziomu eozynofilii (*GINA 2020*).

**Podsumowując, przedmiotem niniejszego raportu będzie przede wszystkim ciężka postać astmy eozynofilowej.**

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Astma oskrzelowa jest schorzeniem złożonym o skomplikowanej patofizjologii. Typową cechą astmy jest przewlekły odczyn zapalny w obrębie drzewa oskrzelowego. Bezpośrednią przyczyną objawów choroby jest ograniczenie przepływu powietrza, które jest wynikiem poniższych procesów:

- skurcz mięśni gładkich oskrzeli;
- obrzęk błony śluzowej oskrzeli;
- tworzenie czopów śluzowych w oskrzelach;
- przebudowa oskrzeli (trwałe zmiany strukturalne ściany oskrzeli prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe) (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Podłoże patogenetyczne astmy jest heterogenne. W klasycznym modelu choroby nadrzędną rolę odgrywa autotoksyczny proces wywołany przez przeciwciała skierowane przeciwko własnemu struktrom i tkankom, który doprowadza do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, uszkodzenia struktur tkankowych i upośledzenia procesów naprawczych. Uznaje się, że w mechanizmie chorób autoimmunologicznych kluczową rolę odgrywają limfocyty Th1 i Th2. Według niektórych źródeł wskazuje się polimorfizm genu receptora dla IL-4 jako silnie korelujący z alergią i astmą. Subpopulacja limfocytów pomocniczych wpływa na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofili i mastocytów (*Świerczyńska-Krępa 2020*). Ponadto, istnieją opinie podkreślające znaczenie miejscowych procesów autoreaktywnych w etiologii klasycznych chorób autoimmunologicznych. Tkanka limfoidalna dróg oddechowych jest miejscem produkcji autoprzeciwciał ukierunkowanych przeciwko struktrom oskrzeli, z których niektóre wykazują swoistość tożsamą ze swoistością przeciwciał w układowych chorobach zapalnych. Aktywacja tych przeciwciał doprowadza do upośledzenia procesów naprawczych, co z kolei jest bezpośrednią przyczyną ciężkiego przebiegu choroby (*Rogala 2019*).

Astma jest schorzeniem zapalnym dróg oddechowych, a mechanizm jej rozwoju uwzględnia szlaki zapalne oparte na działaniu wielu komórek zapalnych i mediatorów wpływających na charakterystyczny fenotyp, obraz kliniczny i przebieg choroby. Spektrum kliniczne objawów astmy jest bardzo różnorodne i uzależnione od komórek zapalnych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Wyróżnia się cztery podstawowe fenotypy astmy: eozynofilowa, neutrofilowa, mieszana i ubogokomórkowa (z ang. *pauci-granulocytic*). Poziom eozynofilii u pacjentów może ulegać zmianom w zależności od ekspozycji na alergeny, infekcje i zanieczyszczenia powietrza oraz odpowiedź na zastosowanie leczenia. Oprócz powyższych granulocytów wśród innych komórek zapalnych odgrywających rolę w procesie rozwoju astmy wyróżnia się

mastocyty, komórki dendrytyczne i makrofagi. Stan zapalnych dróg oddechowych wywołany przez powyższe komórki jest stanem przewlekłym i utrzymuje się nawet pomimo epizodycznego charakteru objawów. Zapalenie obejmuje cały układ oddechowy, w tym również górne drogi oddechowe, np. jamy nosowe, jednak ich efekt jest najsilniej zaznaczony w średniej wielkości oskrzelach (*GINA 2020a*). W poniższej tabeli podsumowano komórki zapalne wpływające na rozwój astmy oskrzelowej wraz z mechanizmem ich działania.

Tabela 2. Komórki zapalne uczestniczące w rozwoju astmy oskrzelowej (*GINA 2020a*).

Komórka	Funkcja
<b>MASTOCYTY</b>	Uwalniają mediatory skurczu oskrzeli: histaminę, leukotrieny oraz prostaglandyny D <sub>2</sub> po aktywacji. Mastocyty są aktywowane przez alergeny i IgE o wysokim powinowactwie, jak również poprzez niealergiczne mechanizmy w tym wrodzone mechanizmy immunologiczne, połączenia neuronowe i stymulację osmotyczną, co odpowiada za skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.
<b>EOZYNOFILE</b>	Zazwyczaj podwyższony poziom w drogach oddechowych u pacjentów z astmą. Eozynofile uwalniają podstawowe białka uszkadzające nabłonek dróg oddechowych. Ponadto produkują leukotrieny i czynniki wzrostu.
<b>LIMFOCYTY</b>	Obecne w drogach oddechowych u pacjentów z astmą. Limfocyty Th2 CD4+ uwalniają specyficzne cytokiny, w tym IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13, które rozpoczynają zapalenie eozynofilowe, nadprodukcję śluzu oraz produkcję IgE poprzez limfocyty B. Wzrost aktywności limfocytów Th2 może niekiedy wynikać z redukcji limfocytów regulatorowych, które w prawidłowych warunkach hamują działanie limfocytów Th2. W ciężkiej postaci astmy występuje również wzrost wrodzonych komórek limfoidalnych (ILCs), gdzie limfocyty Th1 i Th17 mogą być zaangażowane w rozwój neutrofilowej i mieszanej ciężkiej postaci astmy.
<b>KOMÓRKI DENDRYTYCZNE</b>	Komórki dendrytyczne (DC) stanowiące komórki prezentujące antygen alergenu i migrujące do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie podlegają interakcji z naiwnymi komórkami T CD4+. U zdrowych osób interakcja DC z komórkami T doprowadza do pobudzenia komórek regulatorowych T do produkcji immunomodulujących cytokin, jak np. IL-10 i TGFβ, podczas gdy u pacjentów astmatycznych taka interakcja doprowadza do stymulacji produkcji cytokin typu 2 przez limfocyty Th2. Ponowna ekspozycja na alergen u chorych nadwrażliwych powoduje, że DC aktywują komórki pamięci Th2 w błonie śluzowej dróg oddechowych.
<b>MAKROFAGI</b>	Makrofagi są obecne w drogach oddechowych pacjentów z astmą. Makrofagi mogą być aktywowane przez alergeny poprzez receptory IgE o niskim powinowactwie i uwalniać mediatory zapalne i cytokiny, które nasilają odpowiedź zapalną, szczególnie w ciężkiej postaci choroby.
<b>NEUTROFILE</b>	Neutrofile są obecne w drogach oddechowych oraz płwocinie pacjentów z ciężką astmą oraz nikotynizmem w wywiadzie. Patofizjologiczna rola tych komórek nie jest do końca poznana a ich wzrost może wynikać z infekcji patogenami w drogach oddechowych lub z zastosowanej terapii GKS. U pacjentów z ciężką astmą, zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (NETs) oraz pozakomórkowe DNA w płwocinie były związane z uszkodzeniem nabłonka dróg oddechowych oraz aktywacją procesu zapalnego.

ILCs	wrodzone komórki limfoidalne (z ang. <i>innate lymphoid cells</i> );
DC	komórki dendrytyczne (z ang. <i>dendritic cells</i> );
TGFβ	transformujący czynnik wzrostu beta (z ang. <i>transforming growth factor beta</i> );
NETs	zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (z ang. <i>Neutrophil extracellular traps</i> ).

W powyższych procesach uczestniczą ponadto liczne strukturalne komórki organizmu pozostające w interakcji z komórkami zapalnymi. W tabeli poniżej zestawiono komórki strukturalne dróg oddechowych,

które pełnią kluczową rolę w mechanizmie rozwoju astmy oskrzelowej wraz z pełnioną przez nie funkcją (GINA 2020a).

Tabela 3. Komórki strukturalne dróg oddechowych pełniące kluczową rolę w rozwoju astmy oskrzelowej (GINA 2020a).

Komórka	Funkcja
<b>FIBROBLASTY, MIOFIBROBLASTY</b>	Te komórki produkują składowe tkanki łącznej jak np. kolagen i proteoglikany, które są zaangażowane w remodeling dróg oddechowych.
<b>KOMÓRKI ENDOTELIALNE</b>	Komórki układu krwionośnego oskrzeli biorące udział w rekrutacji i transporcie komórek biorących udział w odpowiedzi zapalnej z układu krwionośnego do tkanek dróg oddechowych.
<b>KOMÓRKI EPITELIALNE</b>	Mają zdolność odbierania bodźców ze środowiska, ekspresji wielu białek zapalnych oraz uwalniania sygnałów alarmowych, cytokin, chemokin oraz lipidowych mediatorów w odpowiedzi na bodźce fizyczne. Wirusy oraz zanieczyszczenia powietrza również mogą wchodzić w interakcje z komórkami epitelialnymi.
<b>KOMÓRKI MIĘŚNI GŁADKICH DRÓG ODDECHOWYCH</b>	Wzrost liczby tych komórek (hiperplazja) częściowo z powodu proliferacji i rekrutacji komórek progenitorowych (fibrocyty i miofibroblasty) oraz wzrostu wielkości komórek (hipertrofia). Oprócz wpływu na kaliber dróg oddechowych poprzez rozszerzenie i skurcz oskrzeli, mięśnie gładkie dróg oddechowych podobnie jak komórki epitelialne mają zdolność do ekspresji białek zapalnych.
<b>KOMÓRKI NERWOWE</b>	Neurony cholinergiczne mogą być aktywowane na drodze odruchu w drogach oddechowych i powodować skurcz oskrzeli wraz z produkcją śluzu. Nerwy czuciowe, które mogą być pobudzone przez bodźce zapalne, w tym neutrofiliny, mogą doprowadzić do odruchowych objawów jak kaszel i ucisk w klatce piersiowej oraz mogą uwalniać zapalne neuropeptydy.

W wyniku powyższego stanu zapalnego dochodzi do stopniowej przebudowy (tzw. remodelingu) w obrębie całego drzewa oskrzelowego, w tym również małych oskrzeli. Zmiany obejmują włóknienie pozanabłonkowe, naciek komórek zapalnych, zwiększenie objętości mięśniówki gładkiej ścian oddechowych oraz obrzęk. Powyższe procesy doprowadzają do nadreaktywności i obturacji oskrzeli, co z kolei odpowiada za niewydolność oddechową (GINA 2020, Szkaradkiewicz 2013).

Wśród głównych czynników sprzyjających astmie wyróżnia się ekspozycję na alergeny zarówno znajdujące się w środowisku domowym (np. kurz, zanieczyszczenie powietrza, zwierzęta), jak i pochodzące z zewnątrz (np. pyłki, pleśń, roztocza) (Drygała 2020). Połączenie alergenów z IgE związanym z receptorem na mastocytach i bazofilach stanowi kluczową reakcję rozpoczynającą proces alergiczny w astmie. Po połączeniu dochodzi do uwolnienia mediatorów doprowadzających do obstrukcji oskrzeli (GINA 2020).

Molekularne podłoże zapalenia eozynofilowego astmy oskrzelowej jest wynikiem działania granulocytów kwasochłonnych pochodzenia szpikowego – eozynofili. W odpowiedzi na kontakt z alergenem eozynofile migrują razem z innymi komórkami zapalnymi, a następnie podlegają degranulacji i uwalniają znaczną ilość produktów cytotoksycznych. Komórki kwasochłonne odpowiadają również za produkcję



różnorodnych cytokin i chemokin, które doprowadzają do dalszego uszkodzenia nabłonka, obrzęku i nadmiernej produkcji śluzu w obrębie struktur układu oddechowego. W przypadku eozynofilowej astmy oskrzelowej niealergiczej objawy kliniczne choroby mogą pojawiać się bez związku z alergenem, co sugeruje odrębny mechanizm zapalenia eozynofilowego. Istotną rolę w tym typie schorzenia odgrywają tzw. wrodzone komórki limfoidalne (ILCs, z ang. *innate lymphoid cells*), które mogą ulec aktywacji niealergiczej w odpowiedzi na działanie odpowiednich interleukin – IL-25, IL-33 lub komórek zrębu grasicy. Powyższe mediatory są uwalniane z komórek nabłonka oskrzeli w wyniku zadziałania stymulacji wywołanej m.in. przez wirusy, grzyby lub zanieczyszczenia powietrza. Aktywowane ILCs produkują duże ilości IL-5 i IL-13 oraz posiadają umiejętności indukowania eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych niezależnego od komórek T. Wobec powyższego, u podłoża astmy oskrzelowej wyróżnia się dwie różne ścieżki pobudzone przez alergiczne komórki Th2 lub niezależne od alergenów ILCs prowadzące do produkcji IL-5, która indukuje eozynofilowy proces zapalny w drogach oddechowych (*Jantina 2015*).

Szczegółowe dane dotyczące patomechanizmu i biomarkerów ciężkiej i niekontrolowanej postaci astmy nie są do końca poznane (*PTA 2019*).

## 2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie astmy oskrzelowej jest stawiane na podstawie typowego obrazu klinicznego uwzględniającego pojawienie się takich objawów jak: świsty oddechowe, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz kaszlu wraz z występującą zmienną obturacją w drogach oddechowych. Eksperci podkreślają, że należy potwierdzić rozpoznanie przed rozpoczęciem leczenia wziewnymi GKS, jeśli to możliwe (*GINA 2020*).

W procesie diagnostycznym oprócz typowego obrazu klinicznego istotną rolę pełnią badania dodatkowe, które umożliwiają postawienie ostatecznego rozpoznania. Wśród badań dodatkowych przeprowadza się badania czynnościowe, RTG klatki piersiowej oraz niekiedy badania w kierunku alergii:

- **Badania czynnościowe:**
  - **spirometria** – służy do potwierdzenia choroby oraz monitorowania leczenia.
    - **spirometria podstawowa** - u większości pacjentów wynik spirometrii podstawowej jest prawidłowy, jednak cechy charakterystyczne, które można zaobserwować u astmatyków to obturacja, zwłaszcza o zmiennym nasileniu (istotna

zmiana pomiędzy kolejnymi badaniami lub pod wpływem zastosowanej terapii);

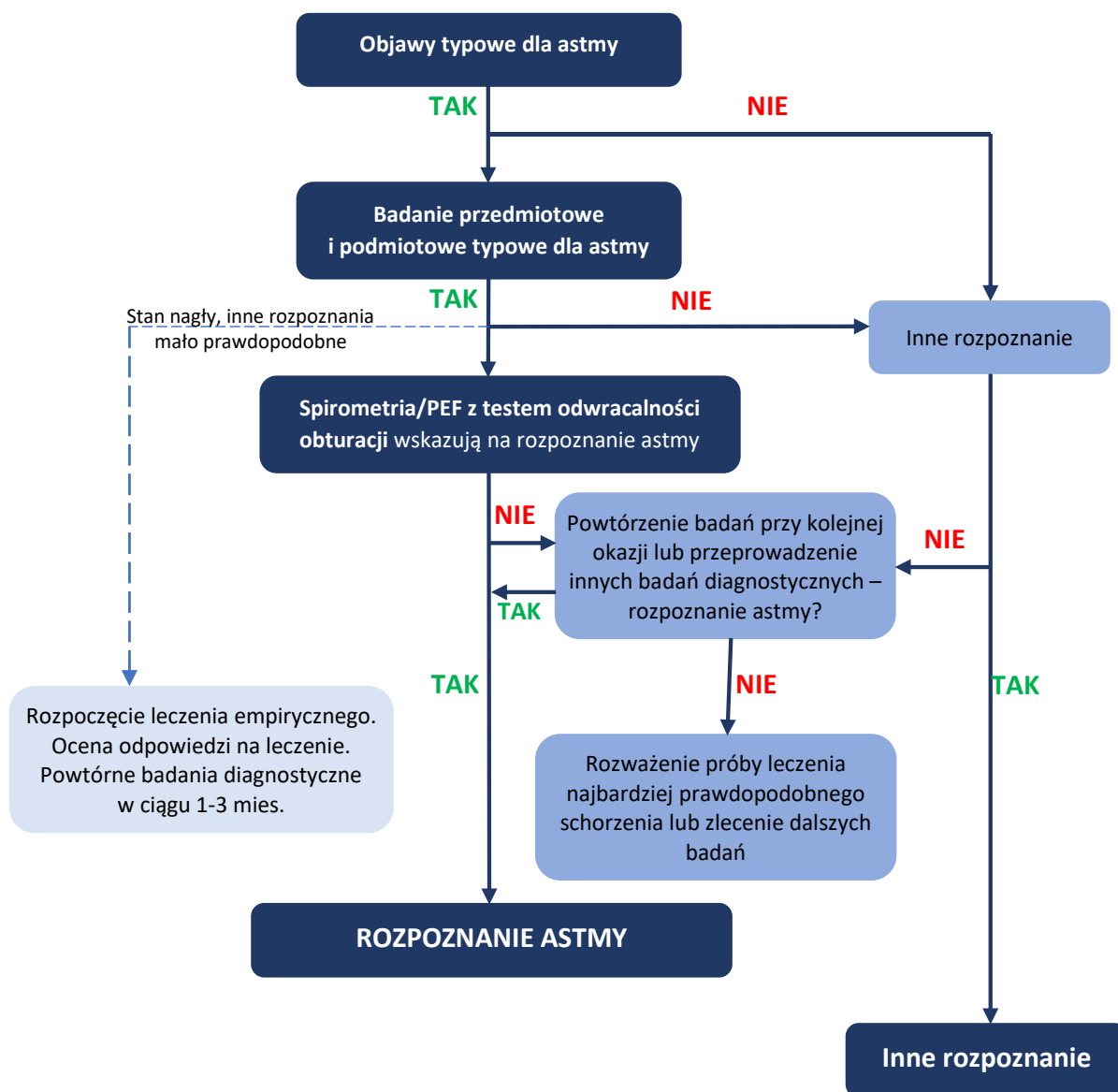
- próba rozkurczowa – istotna poprawa FEV<sub>1</sub> i/lub FVC (>12% i 200 ml), często ustąpienie obturacji. Odwracalność obturacji nie jest cechą stałą i nie musi być stwierdzana podczas każdego badania;
- próba prowokacyjna – przeprowadzana z metacholiną lub histaminą, wykonywana celem wykrycia nadreaktywności oskrzeli. Wykonanie próby prowokacyjnej rozważa się u pacjentów z objawami astmy i prawidłową spirometrią. Badanie to cechuje się ograniczoną swoistością, ponieważ wynik dodatni uzyskuje się nierzadko u chorych na inne choroby oskrzeli lub alergiczny nieżyt nosa. Z kolei uzyskanie wyniku ujemnego pozwala na wykluczenie astmy z dużą pewnością (u pacjentów nieleczonych GKS). W szczególnych sytuacjach przeprowadza się próby ze swoistym czynnikiem doprowadzającym do skurczu oskrzeli np. alergenem, kwasem acetylosalicylowym czy wysiłkiem fizycznym.
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF, z ang. *peak expiratory flow*) – wynik może być zmniejszony, charakterystyczną cechą astmy jest zwiększona dobowa zmienność PEF, a stopień tej zmienności odpowiada stopniowi kontroli choroby. Według wytycznych GINA rozpoznanie astmy potwierdza dobową zmienność parametru PEF > 10% (średnia z 2 tyg. pomiarów). Zmienność PEF może nie być obserwowana u pacjentów z astmą przebiegającą ze sporadycznymi zaostrzeniami i w bardzo ciężkiej postaci astmy. W ciężkiej postaci choroby spotyka się także ujawnienie się zmienności dobowej i wzrost PEF lub FEV<sub>1</sub> dopiero po próbnym leczeniu GKS. Krótkoterminowe pomiar PEF mają zastosowanie w wykrywaniu środowiskowych czynników wyzwalających objawy astmy (np. zawodowe przyczyny astmy). Długoterminowe monitorowanie PEF należy rozważyć u pacjentów chorych na astmę ciężką i ze słabym odczuwaniem objawów.
- **RTG klatki piersiowej** – prawidłowy obraz obserwuje się w okresie bezobjawowym. Podczas napadu astmatycznego na zdjęciu RTG płuc może być widoczne rozdęcie oraz powikłania w postaci odmy opłucnowej lub śródpiersiowej.
- **Badania w kierunku alergii** – rola testów alergicznych w procesie diagnostycznym astmy jest ograniczona, jednak badania są przydatne w identyfikacji czynników wyzwalających objawy. Wzrost stężenia IgE w surowicy jest obserwowany u około połowy chorych na astmę alergiczną.

Podstawową metodą wykrywania alergenów stanowiących czynniki zapalne objawów astmy są punktowe testy skórne.

- **Badania utlenowanej krwi tętniczej** – badania szczególnie przydatne w ciężkich zaostrzeniach astmy.
- **Badanie płwociny indukowanej** – stwierdzenie nacieku eozynofilowego w płwocinie stanowi marker eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych.
- **Badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym** – badanie przydatne w diagnostyce różnicowej POChP. U wcześniej nieleczonych pacjentów zwiększone FE<sub>NO</sub> koreluje z dobrą odpowiedzią na leczenie GKS wziewnymi (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Wykres poniżej przedstawia algorytm diagnostyczny astmy oskrzelowej.

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej (GINA 2020).



Rozpoznanie astmy oskrzelowej stawiane jest na podstawie obecności objawów z dróg oddechowych oraz potwierdzenia zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza w drogach oddechowych. Wśród objawów klinicznych, które wskazują na rozpoznanie astmy wyróżnia się występowanie > 1 objawu z górnych dróg oddechowych, w tym szczególne znaczenie mają: duszność, ucisk w klatce piersiowej, świsty i kaszel. Ponadto, objawy te pojawiają się okresowo z różnym nasileniem. Obraz kliniczny nasila się w godzinach wieczornych i po przebudzeniu. Powyższe symptomy mogą pojawić się przy okazji infekcji wirusowej, wysiłku fizycznego, śmiechu, ekspozycji na alergeny lub na zimne

powietrze. Występowanie typowych objawów astmy oskrzelowej u pacjenta silnie wskazuje na to rozpoznanie, jednak wymaga potwierdzenia w badaniach czynnościowych. Na diagnozę astmy oskrzelowej wskazuje nadmierna zmienność czynności płuc, a rozpoznanie jest tym pewniejsze im ta zmienność jest większa i częściej się ją obserwuje. W diagnostyce astmy oskrzelowej głównym celem jest potwierdzenie obturacji oskrzeli. O obturacji świadczyć będzie wynik  $FEV_1/FVC < 0,7$ . Należy jednak zaznaczyć, że w większości przypadków astmy spirometria podstawowa będzie prawidłowa. Celem diagnostyki należy wykonać próbę rozkurczową polegającą na inhalacji leku rozkurczającego i ocenie odwracalności obturacji oskrzeli. Przyrost  $FEV_1$  o  $> 12\%$  i  $> 200$  ml w porównaniu z wartością wyjściową w pomiarze wykonanym ok. 10-15 minut po inhalacji 200-400  $\mu$ g salbutamolu świadczy o teście dodatnim. O astmie oskrzelowej świadczyć będzie również zmienność PEF w pomiarach codziennych (2 razy dziennie) w ciągu 2 tygodni, która wynosi  $> 10\%$ . Rozpoznanie astmy oskrzelowej sugeruje również istotna poprawa czynności płuc po 4 tygodniu leczenia przeciwzapalnego – przyrost  $FEV_1$  o  $12\%$  i  $200$  ml w porównaniu z wartością wyjściową lub zmienność PEF o  $20\%$ . Ponadto istotne może okazać się przeprowadzenie próby prowokacyjnej po wysiłku fizycznym oraz farmakologicznej. Spadek  $FEV_1$  o  $> 10\%$  i  $> 200$  ml od wartości początkowej po wysiłku fizycznym wskazuje na rozpoznanie astmy oskrzelowej. Podobnie, spadek  $FEV_1$  o  $> 20\%$  od wartości początkowej po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub  $\geq 15\%$  podczas hiperwentylacji, po podaniu soli hipertonicznej lub mannitolu również potwierdza rozpoznanie astmy oskrzelowej (GINA 2020). Podsumowanie kryteriów diagnostycznych dla astmy oskrzelowej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat przedstawiono w tabeli poniżej.

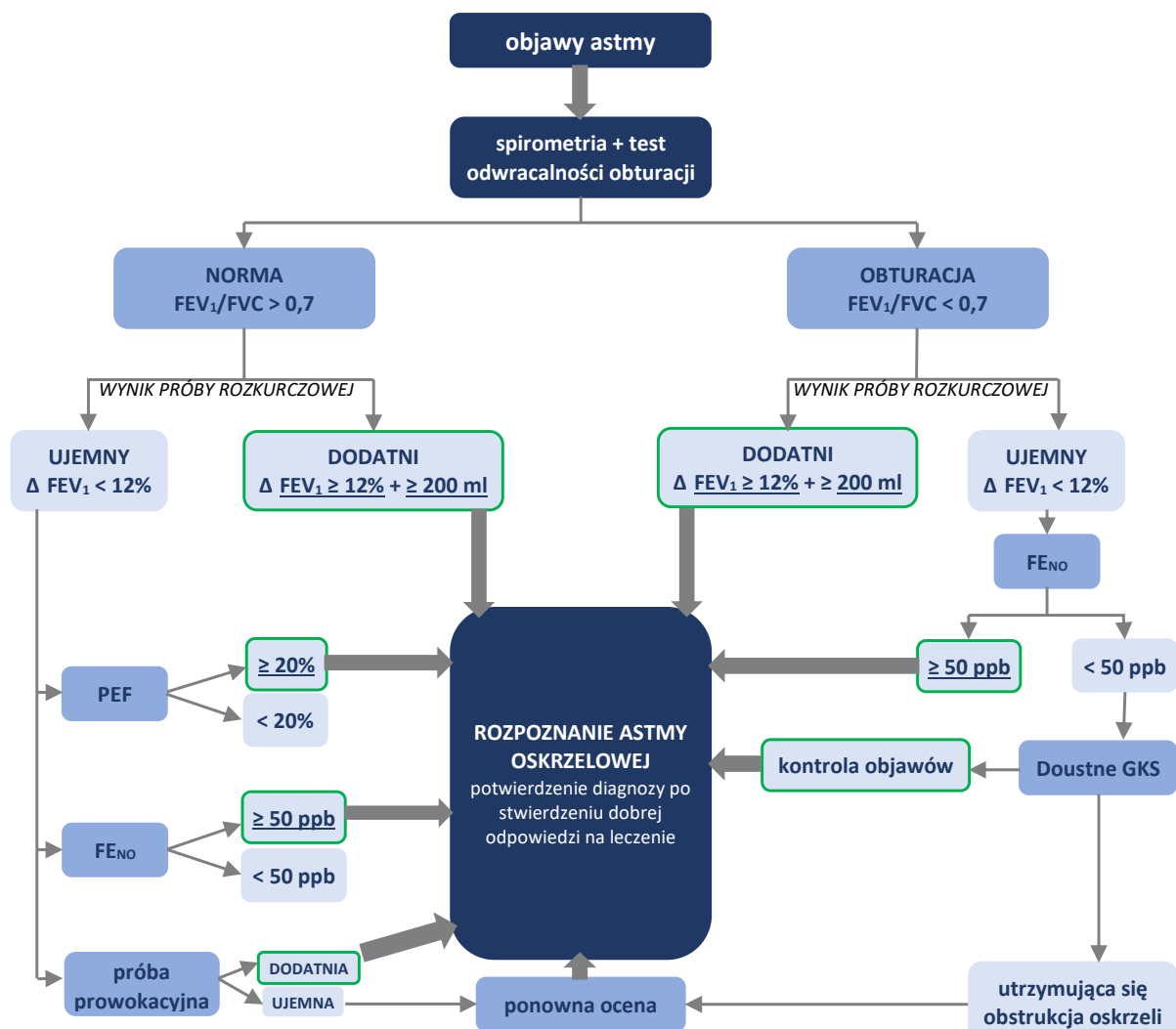
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne dla astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat (GINA 2020).

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania
<b>Objawy z dróg oddechowych w wywiadzie</b>	
<b>ŚWISTY ODDECHOWE</b> <b>DUSZNOŚĆ</b> <b>UCISK W KLATCE PIERSIOWEJ</b> <b>KASZEL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt; 1</math> objaw z dróg oddechowych (u dorosłych izolowany kaszel rzadko jest związany z astmą oskrzelową)</li> <li>• objawy pojawiają się okresowo z różnym nasileniem</li> <li>• objawy pogarszają się w nocy i po przebudzeniu;</li> <li>• objawy są często wywołane wysiłkiem fizycznym, śmiechem, ekspozycją na alergen i zimne powietrze</li> <li>• objawy pojawiają lub nasilają się z infekcją wirusową</li> </ul>
<b>Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe</b>	
<u>Potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc<sup>1</sup></u> ( $\geq 1$ z poniższych testów)	Rozpoznanie jest tym pewniejsze, im większa jest zmienność i im częściej się ją stwierdza
<b>ORAZ</b>	$\geq 1$ raz w trakcie postępowania diagnostycznego w razie stwierdzenia zmniejszonej $FEV_1$ należy potwierdzić zmniejszenie $FEV_1/FVC$ (prawidłowo $> 0,75-0,80$ u dorosłych)
<u>Potwierdzona obturacja oskrzeli</u>	

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania
Dodatni wynik próby rozkurczowej <sup>1</sup>	Przyrost <b>FEV<sub>1</sub> o &gt; 12% i &gt; 200 ml</b> w porównaniu z wartością wyjściową, 10-15 min po inhalacji 200-400 µg salbutamolu*
Nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2xdz przez 2 tyg. <sup>1</sup>	Średnia dobową zmienność <b>PEF &gt; 10%</b> <sup>2</sup>
Istotna poprawa czynności płuc po 4 tyg. leczenia przeciwzapalnego	Przyrost <b>FEV<sub>1</sub> o 12% i 200 ml</b> w porównaniu z wartością wyjściową (lub PEF o 20%) po 4 tyg. leczenia, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie
Dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej	Spadek <b>FEV<sub>1</sub> o &gt; 10% i &gt; 200 ml</b> od wartości początkowej
Dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej	Spadek <b>FEV<sub>1</sub> o &gt; 20%</b> od wartości początkowej po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub <b>≥ 15%</b> podczas hiperwentylacji, po podaniu soli hipertonicznej lub mannitolu
Nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt (rozpoznanie mniej wiarygodne) <sup>1</sup>	Zmienność <b>FEV<sub>1</sub> &gt; 12% i &gt; 200 ml</b> w pomiarach podczas kolejnych wizyt, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie.

Wykres poniżej przedstawia kryteria diagnostyczne astmy oskrzelowej (Moral 2016).

Wykres 2. Kryteria diagnostyczne astmy oskrzelowej (Moral 2016).



<sup>^</sup> prawdopodobieństwo uzyskania wyniku dodatniego jest większe, jeśli pacjent przed próbą odstawi leku rozkurczające oskrzela: SABA  $\geq 4$  h wcześniej, LABA  $\geq 15$  h wcześniej;

\* rozpoznanie jest bardziej wiarygodne jeśli poprawa  $FEV_1$  jest  $> 15\%$  i  $> 400$  ml;

<sup>1</sup> badania te można powtórzyć podczas objawów lub wcześniej rano;

<sup>2</sup> dobową zmienność PEF oblicza się na podstawie pomiarów PEF 2xdz (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;

Do pomiarów zmienności PEF należy używać tego samego pikfometru, ponieważ wyniki pomiarów wykonywanych za pomocą różnych urządzeń mogą różnić się pomiędzy sobą nawet o 20% (GINA 2020).

Należy zwrócić uwagę, że 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 pacjenta jest ujemny, dalsze postępowanie zależy od dostępności innych badań oraz konieczności włączenia leczenia. Jeżeli włączenie leczenia jest pilne, to można to zrobić i zaplanować badania diagnostyczne w następnych kilku tygodniach (*GINA 2020*).

Ze względu na powszechnie przyjętą heterogeniczność astmy, ocena fenotypu choroby wydaje się stanowić nieodłączny element diagnostyki schorzenia wszystkich pacjentów, u których nie obserwuje się satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wziewnymi GKS. Najbardziej istotne z klinicznego punktu widzenia jest prawidłowe rozpoznanie astmy eozynofilowej, ponieważ ten podtyp choroby wiąże się z cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem. Ponadto, z uwagi na dostępność celowanych leków biologicznych, prawidłowa diagnostyka tego fenotypu astmy dodatkowo zyskuje na znaczeniu (*Jantina 2015*).

Wobec powyższego, przed rozpoczęciem właściwego leczenia astmy kluczowym krokiem jest ocena fenotypu astmy. Typ 2 zapalenia w astmie dotyczy około 50% pacjentów z ciężką postacią choroby. W zapaleniu typu 2 biorą udział cytokiny, w tym IL-4, IL-5 i IL-13, które są często produkowane przez komórki układu immunologicznego w odpowiedzi na ekspozycję na alergeny. Mechanizm zapalenia typu 2 może być również indukowany przez wirusy, bakterie i substancje drażniące poprzez produkcję cytokin: IL-33, IL-25 i TSLP (z ang. *thymic stromal lymphopoietin*). Typ 2 zapalenia często cechuje się eozynofilią lub wzrostem FeNO i może towarzyszyć atopii. Z kolei w przypadku zapalenia innego niż typu 2 stwierdza się neutrofilię. W wielu przypadkach pacjentów z astmą typ 2 o umiarkowanym i łagodnym przebiegu zapalenie gwałtownie ulega poprawie po zastosowaniu wziewnych GKS przy regularnej i prawidłowej inhalacji. Natomiast zapalenie typu 2 w przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem astmy może wiązać się z względną opornością na wysokie dawki wziewnych GKS. W powyższych przypadkach skuteczne może okazać się leczenie doustnymi GKS, jednak takie postępowanie wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Typ 2 astmy oskrzelowej należy podejrzewać jeśli w trakcie terapii wysokimi dawkami wziewnych GKS lub doustnych GKS stwierdza się co najmniej jedno kryterium z poniższych:

- eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 150/\mu\text{l}$
- FeNO  $\geq 20$  ppb;
- eozynofilia w płwocinie  $\geq 2\%$ ;
- kliniczne pogorszenie astmy po kontakcie z alergenem (*GINA 2020*).



Wśród chorób, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej podkreśla się przede wszystkim różnicowanie z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i nakładaniem się tych dwóch jednostek chorobowych. W tabeli poniżej zestawiono cechy przemawiające za astmą lub POChP.

Tabela 5. Podsumowanie cech przemawiających za astmą i za POChP (Świerczyńska-Krępa 2020).

	ASTMA	POChP
POCZĄTEK OBJAWÓW	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ początek &lt; 20 rż.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ początek &gt; 40 rż.</li> </ul>
CHARAKTERYSTYKA OBJAWÓW	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nasilenie objawów może się zmienić w ciągu kilku minut, godzin lub dni</li> <li>▪ objawy nasilają się w nocy lub nad ranem</li> <li>▪ objawy są wywoływane przez wysiłek fizyczny, emocje (w tym śmiech), narażenie na pył i alergen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objawy utrzymują się pomimo leczenia</li> <li>▪ „dobre” i „złe” dni, ale objawy występują codziennie, a duszność wysiłkowa się utrzymuje</li> <li>▪ przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny poprzedzają wystąpienie duszności, objawy nie zależą od czynników wywołujących</li> </ul>
CZYNNOŚĆ PŁUC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ udokumentowanie zmiennego stopnia ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe (spirometria, PEF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ udokumentowane trwałe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (FEV<sub>1</sub>/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela &lt; 0,7)</li> </ul>
CZYNNOŚĆ PŁUC W OKRESIE BEZOBJAWOWYM WYWIAD OSOBNICZY	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prawidłowa czynność płuc pomiędzy okresami bezobjawowymi</li> <li>▪ wcześniejsze rozpoznanie astmy</li> <li>▪ astma i inne choroby alergiczne w wywiadzie rodzinnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czynność płuc w okresie bezobjawowym jest nieprawidłowa</li> <li>▪ wcześniejsze rozpoznanie POChP, przewlekłego zapalenia oskrzeli lub rozedmy</li> <li>▪ istotne narażenie na czynniki ryzyka: palenie tytoniu, używanie paliw organicznych</li> </ul>
PRZEBIEG CHOROBY	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objawy nie pogarszają się z upływem czasu; nasilenie objawów zmienia się sezonowo lub w kolejnych latach</li> <li>▪ może poprawiać się samoistnie lub pod wpływem stosowania leku rozkurczającego oskrzela (od razu) lub GKS wziewnego (w czasie kilku tyg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ objawy choroby narastają w miarę upływu czasu (choroba postępuje latami)</li> <li>▪ zastosowanie szybko działającego leku rozkurczającego oskrzela przynosi jedynie częściową poprawę</li> </ul>
RTG KLATKI PIERSIOWEJ	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prawidłowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężkiego stopnia nadmierne rozdęcie płuc</li> </ul>

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Astma może pojawić się w każdym wieku. W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa zazwyczaj pierwszymi symptomami choroby są świszczący oddech i kaszel pojawiające się po zakażeniu wirusowym układu oddechowego. Objawy te nierzadko mają charakter przejściowy. Pewne rozpoznanie zazwyczaj jest możliwe w wieku ok. 3. – 5. lat kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych, a badania dodatkowe wskazują na podłoże alergiczne. Astma ma charakter epizodyczny ze skłonnością do okresów remisji. W przebiegu schorzenia dochodzi również do występowania zaostrzeń objawów, które mogą pojawiać się stopniowo lub gwałtownie w ciągu kilku godzin. Zaostrzenia powolne najczęściej wynikają z zakażenia układu oddechowego lub nieskutecznego leczenia, a odpowiedź na leczenie jest również opóźniona. Z kolei w przypadku ostrych zaostrzeń objawy rozwijają się w ciągu minut lub godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, jednak odpowiedź na zastosowane leczenie jest

również znacznie szybsza niż w pierwszym przypadku. Zaostrzenia mogą mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, ale każde może doprowadzić do zgonu, jeśli w odpowiednim momencie nie zostanie wprowadzone właściwe leczenie. Wieloletnia, nieprawidłowo leczona astma, wraz z czasem trwania choroby doprowadza do postępujących, nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym, co skutkuje przetrwałym ograniczeniem przepływu powietrza (Świerczyńska-Krępa 2020).

Dostępnych jest niewiele informacji dotyczących naturalnego przebiegu astmy po postawieniu prawidłowego rozpoznania. Według danych literaturowych, sugeruje się, że u około 16% dorosłych pacjentów ze świeżo rozpoznaną astmą może dojść do remisji w ciągu 5 lat (GINA 2020).

Wyróżnia się szereg czynników wpływających na przebieg astmy. Część z nich stanowi czynniki szczególnie odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowania na astmę, a część odpowiada za wyzwalanie napadów i zaostrzenie przebiegu. Wyróżnia się również czynniki wpływające na ryzyko utrwalenia obturacji oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenia (PTA 2019, Świerczyńska-Krępa 2020). W tabeli poniżej zestawiono czynniki wpływające na przebieg astmy.

Tabela 6. Czynniki wpływające na przebieg astmy eozynofilowej (PTA 2019, Świerczyńska-Krępa 2020).

Kategoria	Czynnik
<b>Czynniki ryzyka zachorowania na astmę</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predyspozycja genetyczna (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 oraz Th2 i ILC2), płeć żeńska (u dorosłych) oraz płeć męska (u dzieci), rasa czarna, otyłość.</li> <li>• Alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń, alergeny środowiska zewnętrznego, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy (palenie czynne i bierne), zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń, wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie, status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia oraz dieta.</li> </ul>
<b>Czynniki wyzwalające napad i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymywanie się</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, depresja, choroba refluksowa przełyku, otyłość/nadwaga, dysfunkcja strun głosowych.</li> <li>• Alergeny domowe (kurz, zwierzęta, produkty spożywcze), alergeny w miejscu pracy (izocyjaniany, lateks, mąka), palenie papierosów (aktywne i bierne), zanieczyszczenia powietrza.</li> <li>• Nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ, <math>\beta</math>-blokery, ACEi.</li> <li>• Właściwa technika inhalacji, stosowanie się do zaleceń (z ang. <i>compliance</i>), fobia.</li> <li>• Stres, sytuacja prywatna i zawodowa, stan psychospołeczny, choroby przewlekłe.</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające ryzyko zaostrzeń astmy (niezależnie od występowania objawów)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne zużycie <math>\beta</math>2-mimetyków krótko działających, zużycie miesięczne &gt; 1 opakowania zawierającego 200 dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu).</li> <li>• Niestosowanie GKS wziewnych, nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanej dawki leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji.</li> <li>• Mała FEV1, zwłaszcza &lt; 60% wn., duża poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela.</li> <li>• Poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne.</li> <li>• Narażenie na dym tytoniowy lub alergeny (u osób uczulonych).</li> <li>• Choroby współistniejące – otyłość, przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, alergia pokarmowa.</li> <li>• Eozynofilia płwociny lub krwi.</li> <li>• Ciąża.</li> <li>• Co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</li> <li>• Przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy.</li> </ul>

Kategoria	Czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększone stężenie FE<sub>NO</sub> (u chorych leczonych GKS wziewnymi).</li> </ul>
<b>Czynniki ryzyka utrwalenia obturacji oskrzeli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niestosowanie GKS wziewnych.</li> <li>Narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe substancje chemiczne, narażenie w miejscu pracy.</li> <li>Mała wyjściowa FEV<sub>1</sub>.</li> <li>Przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych.</li> <li>Eozynofilia płwociny lub krwi.</li> <li>Przedwczesny poród, mała masa urodzeniowa, duży przyrost masy ciała w dzieciństwie.</li> </ul>
<b>Czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólnoustrojowe stosowanie GKS, długotrwała lub wysokodawkowa sterydoterapią, równoczesne stosowanie inhibitorów P450.</li> <li>Miejscowe stosowanie dużych dawek GKS, nieprawidłowa technika inhalacji.</li> </ul>

NLPZ niesteroidowe leki przeciwzapalne;

ACEi inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensine-converting enzyme inhibitor*).

Monitorowanie przebiegu astmy powinno uwzględniać ocenę **kontroli objawów choroby** oraz **ryzyka powikłań**. Ważnym elementem analizy ryzyka wystąpienia powikłań choroby jest ocena parametrów funkcjonalnych płuc, w tym szczególnie FEV<sub>1</sub>. Zaleca się przeprowadzenie takiego badania na początku leczenia, po 3-6 miesiącach terapii oraz okresowo podczas wizyt kontrolnych, co najmniej raz w ciągu 1-2 lat (częściej wśród pacjent z grupy ryzyka oraz z ciężkim przebiegiem choroby). Ocena kontroli objawów choroby powinna odnosić się do ostatnich czterech tygodni i uwzględniać częstotliwość występowania napadów, występowanie napadów wybudzających ze snu lub ograniczających codzienną aktywność i zużycie SABA (z ang. *short-acting β-agonists*). Ocena ryzyka powikłań astmy stanowi ważny element monitorowania przebiegu astmy, ponieważ umożliwia identyfikację pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zaostrzeń nawet pomimo występowania tylko kilku typowych objawów choroby (*GINA 2020*).

W tabeli poniżej zestawiono dane oceniane podczas monitorowania kontroli astmy oskrzelowej.

Tabela 7. Ocena kontroli astmy wg GINA (*GINA 2020*).

		Dobra kontrola	Częściowa kontrola	Zła kontrola
<b>Kontrola objawów</b>				
Objawy astmy > 2/tyg.				
Objawy astmy wybudzające ze snu	tak vs nie	0	1-2	3-4
Zużycie SABA > 2/tyg.				
Ograniczenie codziennej aktywności				
<b>Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań astmy</b>				
Ocena czynników ryzyka astmy w momencie postawienia rozpoznania oraz okresowa, szczególnie podczas zaostrzeń.				
Pomiar FEV <sub>1</sub> po rozpoczęciu leczenia, po 3-6 miesiącach stosowania leków kontrolujących objawy, a następnie okresowo podczas regularny wizyt kontrolnych.				

Średni spadek FEV<sub>1</sub> u niepalących dorosłych w ciągu roku wynosi 15-20 ml. U pacjentów z astmą szybsze pogorszenie funkcjonowania płuc i rozwój ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe może nie być całkowicie odwracalne, co doprowadza do przetrwałego uczucia duszności (*GINA 2020*).

Ogółem, ocena funkcjonowania płuc nie koreluje silnie z obrazem klinicznym u dorosłych. Jednak FEV<sub>1</sub> stanowi silny niezależny czynnik predykcyjny ryzyka zaostrzeń. Uzyskanie niskiego wyniku FEV<sub>1</sub> podczas kontrolnych pomiarów może wskazywać na duże ryzyko zaostrzeń u pacjenta, niezależnie od występowania objawów. Wynik FEV<sub>1</sub> zawierający się w granicach normy, szczególnie u pacjentów z częstymi objawami z układu oddechowego może sugerować inne rozpoznanie np. choroby serca lub kaszel związany z refluksem żołądkowo-przełykowym. W przypadku stwierdzenia silnie dodatniego wyniku w teście odwracalności obturacji (wzrost FEV<sub>2</sub> >12% i >200 ml) u pacjenta w trakcie terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby lub u pacjenta po zastosowaniu SABA w ciągu 4h lub LABA w ciągu 12 (lub 24h LABA stosowanego jednorazowo w ciągu dnia) wynik może sugerować astmę niekontrolowaną (GINA 2020).

Eozynofilowy fenotyp astmy jest częściej rozpoznawany u dorosłych pacjentów z astmą o późnym początku niż u dzieci. Średni wiek rozpoznania schorzenia to 25-35 lat. Astma eozynofilowa występuje równie często o obu płci. U pacjentów z eozynofilową astmą oskrzelową nie stwierdza się co prawda nadwrażliwości na powszechne alergeny wziewne, jednak u wielu chorych obserwuje się podwyższone wartości IgE, które mogą być powiązane z alergenami takimi jak superantygeny przeciwko *Staphylococcus aureus*. Wobec powyższego, astma eozynofilowa typowo pojawia się w wieku dorosłym, z tą samą częstością u obu płci. W wywiadzie brak lub nieznaczna nadwrażliwość na powszechne alergeny. We krwi obwodowej obserwuje się eozynofilię, a u części chorych prawidłowy lub umiarkowanie podniesiony poziom IgE. Pacjenci z tym fenotypem choroby należą do grupy ryzyka występowania zaostrzeń. W spirometrii obserwuje się obniżony parametr FEV<sub>1</sub> oraz przetrwałą obturację oskrzeli. Częstym zjawiskiem jest również pułapka powietrza oraz dynamiczna hiperinflacja. Wśród chorób współistniejących z astmą eozynofilową często obserwuje się przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, polipy nosa oraz nadwrażliwość na aspirynę. Pacjenci dobrze odpowiadają na GKS podawane ogólnoustrojowo oraz na leczenie celowane anty-IL-5 (Jantina 2015).

Doniesienia naukowe wskazują, że rozpoznaniem astmy eozynofilowej jest związane z gorszym rokowaniem w porównaniu do astmy nieeozynofilowej. Wysoki poziom eozynofili w płwocinie lub biopsji oskrzeli jest związany z gorszą kontrolą objawów choroby i cięższym przebiegiem, a także poważniejszymi zaostrzeniami. Wykazano, że wśród chorych z ciężką postacią astmy, pacjenci z fenotypem eozynofilowym prawie 20 razy częściej wymagali intubacji w porównaniu do astmy o podłożu zapalnym innym niż eozynofilowe (Jantina 2015).

## 2.5 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny astmy oskrzelowej wynika z obturacji dróg oddechowych związanej z przewlekłym stanem zapalnym w tej okolicy. Wśród najczęściej spotykanych objawów wyróżnia się **duszność, świsty oddechowe, kaszel** oraz **uczucie ucisku w klatce piersiowej**. Podstawowym objawem typowym dla astmy jest duszność, głównie wydechowa, która ma tendencję do pojawiania się niezależnie od pory dnia, jednak najczęściej największe nasilenie występuje nocą i w godzinach porannych. Niektórzy pacjenci odczuwają duszność jako ucisk w klatce piersiowej. Typowy kaszel astmatyczny ma charakter kaszlu suchego, napadowego, najczęściej towarzyszącego uczuciu duszności, jednak może również występować jako objaw izolowany (tzw. „wariant kaszlowy astmy”). Wraz z czasem trwania choroby dochodzi do postępującej przebudowy drzewa oskrzelowego i trwałej obturacji dróg oddechowych (Drygała 2020, Świerczyńska-Krępa 2020). Występowanie wyżej wymienionych objawów klinicznych oraz przejściowej obturacji dróg oddechowych zazwyczaj obserwuje się okresowo i z różnym nasileniem. Typowe dolegliwości astmy mogą pojawić się i ustępować spontanicznie lub w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wśród niektórych pacjentów brak objawów utrzymuje się przez kilka tygodni lub nawet miesięcy. Z kolei, inni doświadczają epizodycznych zaostrzeń astmy, które mogą doprowadzić do stanów zagrożenia życia i wiązać się ze znacznym obciążeniem dla pacjenta i systemu ochrony zdrowia. Astma jest zazwyczaj związana z nadreaktywnością dróg oddechowych na pośrednie lub bezpośrednie bodźce oraz przewlekłym stanem zapalnym (GINA 2020).

Występowanie wyżej wymienionych czterech głównych objawów zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania astmy oskrzelowej szczególnie jeśli:

- występuje > 1 objaw u dorosłego;
- objawy pogarszają się nocą oraz w godzinach porannych;
- objawy są zmienne w czasie i występują w różnym nasileniu;
- objawy choroby są wywoływane przez infekcje wirusowe (przeziębienia), wysiłek fizyczny, ekspozycję na alergeny, zmiany pogody, śmiech lub substancje drażniące jak np. opary, silne zapachy (GINA 2020).

Z kolei występowanie poniższych cech przemawia przeciwko rozpoznaniu astmy oskrzelowej:

- izolowany kaszel bez innych objawów z dróg oddechowych;
- przewlekła produkcja plwociny;

- duszność związana z zawrotami głowy i mrowieniem kończyn (parestezje);
- ból w klatce piersiowej;
- duszność związana z wysiłkiem (*GINA 2020*).

Wśród objawów przedmiotowych stwierdza się występowanie zmian osłuchowych najczęściej w postaci **świsłów** (rozlanych, obustronnych, głównie wydechowych), **furczeń** oraz **wydłużonego wydechu**. Niekiedy powyższe zjawiska osłuchowe są słyszalne podczas natężonego wydechu, a w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń mogą nie występować (tzw. „cicha klatka piersiowa”). U pacjentów z zaostrzeniem astmy można zaobserwować również pracę dodatkowych mięśni oddechowych z zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych oraz tachykardię (*Świerczyńska-Krępa 2020*). W przypadku chorych z eozynofilową astmą oskrzelową częściej dominują objawy duszności szczególnie odczuwalnej podczas wysiłku niż zjawisko świszczącego oddechu. Jest to prawdopodobnie związane z dynamiczną hiperinflacją płuc wynikającą z stanu zapalnego w dystalnych odcinkach dróg oddechowych (*Jantina 2015*).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

Astma oskrzelowa jest schorzeniem występującym powszechnie na całym świecie. Szacuje się, że ogółem około 358 mln osób dotyczy to rozpoznanie, a do 2025 r. liczba ta może powiększyć się o kolejne 100 mln chorych. Z uwagi na brak precyzyjnych i powszechnie akceptowalnych definicji astmy szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące tej jednostki chorobowej w poszczególnych krajach są trudne do porównania. Jednakże, przybliżone obliczenia wskazują, że globalna chorobowość na astmę zawiera się w zakresie od 1 do 22% populacji (*GINA 2020a, NFZ 2020*). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez CDC (z ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) 1 na 13 osób w USA ma astmę oskrzelową. Oszacowano, że populacji w Amerykanów rozpoznanie astmy dotyczy 25 milionów, co stanowi około 7,7% dorosłych i 8,4% dzieci. W krajach Unii Europejskiej liczby te wynoszą odpowiednio 8,2% oraz 9,4%. Ponadto, schorzenie to jest częściej obserwowane wśród dorosłych kobiet niż mężczyzn (*AAFA 2019, Rogala 2020*). Wg danych CDC w 2018 r. co najmniej 1 atak astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił u ponad 8 milionów osób (43%) oraz prawie 3 milionów dzieci (53,8%) (*CDC 2018*). Według danych literaturowych chorobowość ogółem na astmę wśród pacjentów w Szwecji wynosi około 8% (*Larsson 2018*). Według oszacowań GBD (z ang. *Global Burden of Disease*) nie tylko stwierdza się częstsze występowanie choroby wśród kobiet, ale także zaobserwowano wśród nich szybsze tempo wzrostu zachorowań. W 1990 roku na astmę chorowało 110 mln kobiet i 100 mln mężczyzn, a w 2017 r. liczba kobiet chorych

na astmę wzrosła o ponad 33%, podczas gdy liczba mężczyzn z tą jednostką chorobową w tym samym czasie wzrosła o niewiele ponad 25%. W 2017 r. najwyższy wskaźnik chorobowości na astmę odnotowano wśród pacjentów w grupie wiekowej 70 lat (NFZ 2020).

Astma oskrzelowa jest rzadką przyczyną śmierci i odpowiada za mniej niż 1% zgonów w większości krajów na świecie. Powyższa jednostka cechuje się stosunkowo niską umieralnością, jednak jest równocześnie istotnym czynnikiem rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), która z kolei pod względem liczby zgonów lokalizuje się na czwartym miejscu na świecie (NFZ 2020). Według danych WHO astma jest przyczyną 495 000 zgonów rocznie na świecie (GINA 2020a). Około 100 osób dziennie umiera z powodu astmy na świecie, w tym około 10 w USA (Ellwood 2017, AAFA 2019). W 2017 r. liczba zgonów z powodu tej jednostki chorobowej w USA wynosiła 3 564 (AAFA 2019). Według danych CDC w 2018 roku stwierdzono 3 248 zgonów wśród dorosłych pacjentów, co odpowiada wskaźnikowi umieralności na poziomie 12,8:100 000. Z kolei, wśród dzieci < 18 rż liczba zgonów w 2018 r. w USA wynosiła 192, co odpowiada wskaźnikowi umieralności 2,6:100 000 (CDC 2018). W 2017 r. najwyższy poziom umieralności odnotowano w Oceanii – ponad 30 osób na 100 tys. (NFZ 2020). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wskaźniki chorobowości i umieralności w różnych regionach świata w 2017 r.

Tabela 8. Wartości wskaźników chorobowości oraz umieralności z powodu astmy w regionach świata w 2017 r. (NFZ 2020).

Region	Wskaźnik chorobowości (na 100 000)	Wskaźnik umieralności (na 100 000)
Oceania	10 026,2	31,8
Europa Zachodnia	5 742,7	1,4
Ameryka Północna	4 993,1	1,2
Afryka Północna i Bliski Wschód	4 950,6	4,5
Ameryka Łacińska i Karaiby	4 301,6	1,4
Europa Centralna	4 261,3	1,4
Afryka	4 027,1	5,0
Azja Środkowa	3 349,8	2,2
Europa Wschodnia	3 166,3	1,1
Azja Południowa	2 352,7	16,2
Azja Wschodnia	2 238,6	1,7
<b>Świat</b>	<b>3 568,9</b>	<b>6,5</b>

Częstość występowania ciężkiej postaci astmy szacuje się na 5-10% wszystkich pacjentów z astmą (PTA 2019, von Bülow 2014). Nieco niższy odsetek uzyskano w badaniu wśród populacji holenderskiej, gdzie ciężka postać astmy oskrzelowej stanowiła około 3,7% przypadków (GINA 2020). Według badania przeprowadzonego w 2011 r. wśród pacjentów z holenderskiego rejestru 17,4% wszystkich pacjentów z astmą stanowią chorzy z postacią trudną do leczenia (z ang. *difficult-to-control*) pomimo terapii wysokimi dawkami leków. Autorzy podkreślają jednak, że jedynie 20,5% z nich stosowało się do zaleceń

lekarskich, co odpowiada około 3,6% wszystkich pacjentów z astmą. Wobec powyższego rzeczywisty odsetek chorych z oporną na leczenie astmą jest prawdopodobnie niższy. Chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej spełniającej kryteria ERS/ATS wynosi 4,5%. Jednocześnie, w badaniu wykazano, że odsetek pacjentów spełniających kryteria ciężkiej, odpornej na leczenia astmy wynosił 3,6%, co odpowiada wskaźnikowi chorobowości na poziomie 10,4:10 000 (*Hekking 2015*). Zdaniem duńskich ekspertów dane epidemiologiczne dotyczące ciężkiej postaci astmy oskrzelowej są zróżnicowane i rozbieżne w zależności od regionu ze względu na różnorodne kryteria diagnostyczne. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z Danii wykazano, że chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej wynosiła 8,1% (*Von Bülow 2014*). Z kolei, w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie danych uzyskanych z 36 placówek medycznych w Szwecji odnotowano, że ciężka postać astmy oskrzelowej dotyczy około 4,2% wszystkich chorych. Zaobserwowano, że zaostrzenia częściej występowały w tej grupie chorych, a ponadto brak kontroli objawów dotyczył ponad połowy pacjentów z ciężką postacią (*Larsson 2018*). Odnaleziono duże badanie będące analizą elektronicznej bazy danych przeprowadzonej wśród 351 799 osób w wieku 20-70 lat celem oszacowania chorobowości i charakterystyki pacjentów z ciężką astmą. 19 991 (5,68%) pacjentów miało rozpoznanie astmy oskrzelowej, z czego 4,65% dotyczyło ciężkiej postaci. Wśród chorych z ciężką postacią choroby u około 1/3 odnotowano brak kontroli objawów choroby (astma niekontrolowana). W badaniu wykazano, że wśród pacjentów z niekontrolowaną astmą istotnie częściej odnotowywano konieczność hospitalizacji w porównaniu do chorych z astmą kontrolowaną. Autorzy podkreślili, że osiągnięcie kontroli objawów stanowi kluczowy element zmniejszenia obciążenia systemu ochrony zdrowia (*Varsano 2017*).

Szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące astmy eozynofilowej nie są znane. Według danych literaturowych szacuje się, że około 5% dorosłych pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej będzie spełniało kryteria eozynofilowego fenotypu choroby (*Jantina 2015*). Z kolei, w badaniu oceniającym częstość nakładania się poszczególnych fenotypów astmy oskrzelowej (atopowej, eozynofilowej oraz Th2-zależnej) wykazano, że w zależności od przyjętego punktu odcięcia astma eozynofilowa dotyczyła od 31 do 78% dzieci oraz od 21 do 69% dorosłych (*Tran 2016*). Podobnie wg autorów badania *Chipps 2018* u około 50% chorych z astmą oskrzelową stwierdza się zapalenie o charakterze eozynofilowym, co wiąże się z cięższym przebiegiem, częstszymi zaostrzeniami i bardziej uciążliwymi objawami oraz pogorszeniem funkcji płuc (*Chipps 2018*). Definicja astmy eozynofilowej uwzględniała pacjentów, u których poziom eozynofili wynosił  $\geq 150$ , 300 lub 400 kom./ $\mu\text{l}$ . Według innych doniesień częstość występowania eozynofilowej astmy oskrzelowej wśród dorosłych zawiera się w zakresie od 42 do 79% pacjentów



z ciężką postacią choroby (*Tran 2016*). W tabeli poniżej zestawiono odpowiednie odsetki w zależności od poziomu eozynofilii.

Tabela 9. Częstość eozynofilowej astmy oskrzelowej w zależności od przyjętego progu eozynofilii (*Tran 2016*).

	EOS $\geq$ 150 kom./ $\mu$ l	EOS $\geq$ 300 kom./ $\mu$ l	EOS $\geq$ 400 kom./ $\mu$ l
Mężczyźni, %	76	49	69
Kobiety, %	65	37	41
Ogółem, %	69	16	21

Autorzy powyższego badania zwracają uwagę, że analizowane fenotypy astmy mogą nakładać się u pacjentów. Szczególnie jest to widoczne w przypadku przyjęcia niższych progowych wartości eozynofilii obwodowej wśród chorych z astmą eozynofilową. Znaczna część tych pacjentów równocześnie może spełniać kryteria rozpoznania astmy atopowej lub Th2-zależnej, co istotnie wpływa na dobór odpowiedniej terapii biologicznej. Około 1/3 chorych z astmą będzie równocześnie spełniała kryteria rozpoznania wszystkich trzech fenotypów. W badaniu *Tran 2016* wykazano, że u około 68-78% dorosłych pacjentów z astmą atopową stwierdza się równocześnie eozynofilię krwi obwodowej na poziomie co najmniej 150 kom./ $\mu$ l (*Tran 2016*). Z uwagi na możliwość nakładania się powyższych postaci astmy, na potrzeby rozważanej populacji pacjentów podjęto próbę oszacowania odsetka chorych z astmą eozynofilową kwalifikujących się do leczenia benralizumabem, którzy jednocześnie spełniają kryteria włączenia leczenia omalizumabem. Poszukiwane dane odnaleziono w badaniu *DREAM*, w którym wśród pacjentów kwalifikujących się do terapii benralizumabem 50,49% chorych miało astmę alergiczną, spośród których 88,6% miało IgE powyżej 30 IU/ml (kryterium uwzględnione w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.44: 30-1500 IU/ml). Wobec powyższego odsetek pacjentów z astmą eozynofilową spełniających kryteria leczenia omalizumabem (IgE  $>$ 30 IU/ml) wynosił 44,73% (*Pavord 2012*). Odsetek ten jest bardzo zbliżony do uzyskanego w badaniu *Chipps 2018* powstałym w oparciu o dane zawarte w badaniach *CALIMA* i *SIROCCO*. Odsetek pacjentów z astmą eozynofilową, którzy równocześnie spełniali kryteria włączenia omalizumabem poprzez obecność atopii i stężenie IgE w przedziale 30-700 IU/ml wynosił 36,5%. Należy zwrócić uwagę, że uwzględniony zakres poziomu IgE był niższych niż 1500 IU/ml, dlatego należy oczekiwać, że rzeczywisty odsetek pacjentów będzie wyższy niż 36,5% (*Chipps 2018*).

## Polska

Szacuje się, że około 4 milionów osób w Polsce cierpi z powodu objawów astmy oskrzelowej. Z tego około 50% chorych wie o swojej chorobie (*Kupryś-Lipińska 2015*). Według szacunków GBD w Polsce w 2017 r. na astmę chorowało 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób (*NFZ 2020*).

Dane dotyczące epidemiologii ciężkiej astmy w Polsce pochodzą z badań ogólnopolskich – PMSEAD (z ang. *Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases*) przeprowadzonego w latach 1999-2008 wśród pacjentów w wieku od 3 do 80 lat oraz z badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w latach 2006-2008. Według danych przedstawionych w badaniu PMSEAD pod koniec XX wieku chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej w Polsce wynosiła około 8,6% wśród dzieci oraz 5,4% wśród dorosłych. Kilka lat później wskaźnik chorobowości na powyższą jednostkę chorobową w Polsce był wyższy i osiągnął 9% w grupie dzieci w wieku 6-7 lat, 10% w przedziale wiekowy 13-14 lat oraz 7% wśród dorosłych w wieku 20-44 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że w Polsce nie przeprowadzono do tej pory ogólnopolskiego rejestru pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, ani nie było takich badań epidemiologicznych. Wobec powyższego, liczba chorych na ciężką astmę oskrzelową w Polsce nie jest dokładnie znana. Według danych uzyskanych z jednej z łódzkich poradni specjalistycznych chorób płuc i alergologii, odsetek rozpoznań ciężkiej astmy wśród chorych na astmę oskrzelową wynosił 5,4%. W 2014 r. grupa ekspertów, na podstawie danych epidemiologicznych chorych z ciężką astmą oszacowała liczbę chorych, którzy spełniają wskazania rejestracyjnej omalizumabu i mogą zostać włączeni do programu lekowego B.44 na ok. 1000 osób (*Kupryś-Lipińska 2015*).

W dokumencie stanowiący Mapy Potrzeb Zdrowotnych z 2017 r. odnaleziono dane dotyczące wskaźników zapadalności i chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności w Polsce. Wśród chorób przewlekłych układu oddechowego odnotowano dane epidemiologiczne dla astmy oskrzelowej. Współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności w 2017 r. wynosił 548,8. Z kolei współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności wynosił w tym samym roku 4 878,3. W dokumencie podkreślono, że istotny ciężar opieki nad pacjentami w zakresie diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych widoczny jest w lecznictwie stacjonarnym. Około 120 hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców. Wobec powyższego, sugeruje się, że Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna oraz Podstawowa Opieka Zdrowotna mogą być zaangażowane w niewystarczającym zakresie w opiekę nad pacjentem z rozpoznaniem astmy oskrzelowej (*MPZ 2017*). Wskaźnik umieralności z powodu astmy oskrzelowej w Polsce w 2017 r. wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Podkreśla się, że dane epidemiologiczne dotyczące astmy w Polsce mogą być znacznie niedoszacowane. Jak pokazuje badanie ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce)

spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do analizy jedynie 30% miało wcześniej rozpoznaną astmę oskrzelową. Oznacza to, że skala niedodiagnozowania może sięgać nawet 70% (NFZ 2020).

Na portalu statystyk NFZ odnaleziono informacje dotyczące liczebności pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej”. W 2017 r. ogółem 503 chorych spełniło kryteria włączenia do programu, w tym 500 było leczonych omalizumabem, a 3 mepolizumabem. Z kolei, w 2018 r. ogółem 761 przystąpiło do programu lekowego, z czego 579 uzyskała refundację leku omalizumab, a 186 mepolizumab (NFZ 2020a). Dane NFZ z 2019 r. uwzględniają ponadto liczbę pacjentów leczonych benralizumabem w ramach programu B.44. Według szacunków przedstawionych na portalu statystyk NFZ liczba chorych leczonych omalizumabem w ramach programu lekowego w 2019 r. wyniosła 589, mepolizumabem 429, a benralizumabem 42 (NFZ 2021).

Odnaleziono dokument stanowiący Analizę Weryfikacyjną przygotowaną przez AOTMiT dla produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) ocenianego we wskazaniu do leczenia ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej. Eksperci Agencji przedstawili opinię eksperta klinicznego odnośnie do liczebności wnioskowanej populacji. Zdaniem eksperta aktualna liczba chorych z Polsce wynosi około 2-4% i wynosi w przybliżeniu 2 miliony osób. Zapadalność na astmę ciężką nie jest do końca poznana, ale liczba hospitalizacji z powodu tego rozpoznania wynosi około 138 tys. Rocznie. Według eksperta liczba osób spełniających kryteria włączenia do leczenia benralizumabem (rozpoznanie ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej identyfikowalnej poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu$ l) wynosi 200-500 pacjentów rocznie (AWA Fasnera 2018).

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dla polskich pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej astmy eozynofilowej.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Nieodłącznym elementem opieki nad pacjentami z rozpoznaniem astmy oskrzelowej jest uwzględnienie czynników socjalnych i ekonomicznych z perspektywy indywidualnej chorego oraz płatnika opieki zdrowotnej. Zarówno koszty pośrednie jak i bezpośrednie odgrywają istotną rolę. Wśród kosztów bezpośrednich w przypadku astmy największy udział ma leczenie zaostrzeń choroby oraz zapobieganie tym napadom. Z kolei w przypadku kosztów pośrednich należy mieć na uwadze koszty wynikające z utraty produktywności. Absencja w szkole oraz nieobecność w pracy w wyniku objawów choroby istotnie

wpływają na socjalne i ekonomiczne konsekwencje astmy. Ekspertki podkreślają jednak, że koszty wynikające z opieki nad pacjentem z astmą oskrzelową zależą przede wszystkim od chorobowości na to schorzenie w danym regionie. Ponadto, istotnym aspektem jest stopień kontroli objawów. Brak kontroli objawów astmy wiąże się z większymi kosztami wynikającymi z zastosowanych terapii farmakologicznych, absencją w pracy oraz istotnym obniżeniem jakości życia chorego. (*GINA 2020a*).

Według danych amerykańskich w latach 2008-2013 roczny koszt leczenia astmy wynosił ponad 81,9 bilionów dolarów. Największy odsetek kosztów (ponad 50 bilionów dolarów) związany był z kosztami medycznymi. W dalszej kolejności (29 bilionów dolarów) koszty związane ze śmiertelnością z powodu astmy. 3 biliony dolarów pochłonęły koszty wynikające z utraty produktywności i nieobecności w pracy lub szkole. Roczny inkrementalny wskaźnik kosztów przypadający na jednego pacjenta w 2015 r. w USA wynosił 3 266 dolarów (*AAFA 2019*).

Astma oskrzelowa, a w szczególności jej ciężka postać ma znaczny wpływ na życie pacjenta, a także stanowi istotny czynnik obciążający społeczeństwo i system opieki zdrowotnej. Uciążliwe objawy choroby oraz kosztowne leczenie wpływają na codzienne funkcjonowanie chorych obniżając jakość ich życia, jak również ograniczając zawodowo i społecznie. Z perspektywy systemu opieki zdrowotnej ciężka postać astmy oskrzelowej wiąże się z licznymi zaostrzeniami choroby wymagającymi nierzadko hospitalizacji, dodatkowych konsultacji medycznych i nieplanowanych kosztownych terapii dodatkowych. Według danych opracowanych w Finlandii wykazano, że koszty terapii ciężkiej postaci astmy wzrastają 13-krotnie w porównaniu do mniej nasilonych postaci choroby (*PTA 2019, Rogala 2020*). Według innego źródła oszacowano, że 50-80% całkowitych kosztów związanych z leczeniem pacjentów z astmą oskrzelową pochłania opieka nad pacjentami z ciężką postacią choroby (*Varsano 2017, Rogala 2020*). Dane pochodzące z USA sugerują, że ponad 50% kosztów związanych z leczeniem pacjentów z ciężką postacią astmy wynika z kosztów hospitalizacji. W warunkach polskich koszty leczenia ambulatoryjnego (z ang. *out-patient*) zaostrzeń astmy oszacowano na 247 zł, podczas gdy hospitalizacja związana z zaostrzeniem choroby wynosi prawie 4 000 zł. Podkreśla się, że ciężka postać astmy wiąże się ze znaczącymi kosztami pośrednimi wynikającymi z absencji chorobowej, obniżonej produktywności, leczenia komplikacji oraz konsekwencji terapii (GKS systemowe) jak również długotrwałej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów (*PTA 2019*).

Pomimo stosunkowo niskiej umieralności, szczególnie w krajach o wysokim dochodzie, astma oskrzelowa pod względem liczby utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, z ang. *disability adjusted life-year*) plasuje się na 16. miejscu wśród wszystkich chorób (*NFZ 2020*).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na astmę oskrzelową stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Astma oskrzelowa jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania astmy oskrzelowej (ICD-10 J45) w 2019 roku wydano 68 233 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 664 711. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2020*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej ICD-10 J45 (*ZUS 2020*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	664 711	68 233
2018	718 978	69 478
2017	755 612	71 717
2016	741 095	69 412
2015	758 591	70 019
2014	713 979	65 564
2013	748 474	67 664
2012	735 410	66 373

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania J45 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 249 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 301 osób. Zanotowano, że w 2017 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (*ZUS 2020*).

Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: J45 (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	249	113	136	-	301	135	166	
2018	311	148	163	-	259	100	159	-
2017	288	126	162	-	277	112	165	-
2016	332	136	196	-	314	114	200	-
2015	322	125	197	-	293	109	184	-
2014	340	152	188	-	305	135	170	-
2013	324	153	170	1	353	147	206	-
2012	328	138	190	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	301	113	188	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 114 pierwszorazowych i 1 247 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane astmą oskrzelową (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
	<b>ogółem</b>							
2019	114	56	57	1	1 247	700	547	-
2018	131	74	54	3	1 516	811	703	2
2017	148	61	87	-	1 867	982	885	-
2016	133	66	67	-	1 818	962	854	2
2015	150	73	77	-	2 285	1 185	1 099	1

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2014	181	84	94	3	2 782	1 504	1 277	1
2013	217	112	104	1	3 134	1 566	1 567	1
2012	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2019	-	-	-	-	14	8	6	-
2018	2	2	-	-	19	4	14	1
2017	2	1	1	-	14	4	10	-
2016	-	-	-	-	21	11	10	-
2015	-	-	-	-	15	6	9	-
2014	-	-	-	-	26	10	16	-
2013	1	1	-	-	23	12	11	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2019	9	4	5	-	160	82	78	-
2018	19	8	9	2	212	117	95	-
2017	19	9	10	-	256	120	136	-
2016	8	3	5	-	235	134	101	-
2015	15	8	7	-	292	151	140	1
2014	23	12	8	3	386	206	180	-
2013	23	12	10	1	369	193	176	-
2012	20	10	8	2	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	19	10	8	1	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2019	105	52	52	1	1 073	610	463	-
2018	110	64	45	1	1 285	690	594	1
2017	127	51	76	-	1 597	858	739	-
2016	125	63	62	-	1 562	817	743	2
2015	135	65	70	-	1 978	1 028	950	-
2014	158	72	86	-	2 370	1 288	1 081	1
2013	193	99	94	-	2 742	1 361	1 380	1
2012	164	81	83	-	bd.	bd.	bd.	bd.

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2011	149	82	67	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem astmy oskrzelowej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania J45 przyznano 63 osobom, w tym 36 kobietom i 27 mężczyznom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2020).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	63	27	36	-
2018	63	23	40	-
2017	50	19	31	-
2016	62	24	38	-
2015	70	22	48	-
2014	75	27	48	-
2013	98	37	61	-
2012	103	32	69	2
2011	100	37	61	2

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę P – choroby dziecięce. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę P01 – astma lub trudności w oddychaniu, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem astmy oskrzelowej u dzieci. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.



Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu astmy lub trudności w oddychaniu (NFZ 2017c).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 J45	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 J45
2016	4 570	4 822	1 893,75	1 760	8 486 720,00
2015	4 669	4 958	1 859,88	2 021	10 020 118,00
2014	4 864	5 225	1 853,43	2 193	11 458 425,00
2013	5 289	5 640	1 863,54	2 301	12 977 640,00
2012	6 016	6 437	1 832,92	2 847	18 326 139,00
2011	5 879	6 256	1 830,97	2 906	18 179 936,00
2010	6 307	6 680	1 815,11	2 933	19 592 440,00
2009	6 534	6 979	1 844,01	2 979	20 790 441,00

Należy mieć na uwadze, że niniejszy raport dotyczy pacjentów dorosłych, a powyższe informacje dotyczą populacji pediatrycznej – przedstawienie powyższych danych ma charakter orientacyjny i powinno być traktowane z ostrożnością.

Na portalu statystyk NFZ odnaleziono dane dotyczące liczebności oraz kosztów leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej” (NFZ 2020a, NFZ 2021). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione informacje.

Tabela 15. Dane ogólne o kosztach leków w programie lekowych B.44 (NFZ 2020a, NFZ 2021).

Lek	Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ [zł]	Suma całkowita kwoty refundacji NFZ [zł]
OMALIZUMAB	2017	500	25 600 490,44	25 609 628,44
MEPOLIZUMAB		3	9 138,00	
OMALIZUMAB	2018	579	23 451 760,10	26 348 808,50
MEPOLIZUMAB		186	2 897 048,40	
OMALIZUMAB	2019	589	27 591 441,21	39 137 155,89
MEPOLIZUMAB		429	11 054 218,86	
BENRALIZUMAB		42	491 495,82	

Zgodnie z danymi odnotowanymi przez NFZ w latach 2013-2019 r. 1 322 pacjentów z rozpoznaniem astmy (J45, J46 wg ICD-10) zostało objętych programem leczenia ciężkiej astmy alergicznej. Łączna wartość refundacji świadczeń do końca 2019 r. wyniosła 156,8 mln zł, a całkowity koszt związany z realizacją programu 178,1 mln zł. Łączna wartość refundacji zrealizowanych świadczeń z rozpoznaniem astmy wyniosła w 2019 r. 257,1 mln zł i kwota ta była o 9% wyższa w porównaniu do roku 2018 r. Prawie 60% kosztów stanowiło leczenie szpitalne – łącznie 147,6 mln zł, w tym 42 mln zł stanowiła wartość refundacji związana z realizacją programu lekowego. Leczenie w ramach ambulatoryjnej opieki

specjalistycznej wyniosło w 2019 r. 106,3 mln zł i było o 5,6% wyższe niż w roku 2013 r. 1,3 mln zł stanowiły koszty związane z rehabilitacją pacjentów (NFZ 2020).

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, a możliwe leczenie ma charakter objawowy i nie doprowadza do całkowitego wyleczenia. Wobec powyższego schorzenie towarzyszy chorym przez całe życie wpływając negatywnie na codzienne funkcjonowanie. Pacjenci z ciężką postacią astmy oskrzelowej są szczególnie obciążeni z uwagi na częste występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz konsekwencje stosowanych leków (GINA 2020). Pacjenci z ciężką postacią astmy oskrzelowej są częściej narażeni na uporczywe objawy choroby wymagające doraźnej pomocy pogotowia ratunkowego i szpitalnych oddziałów ratunkowych. Ciężka astma doprowadza do nieodwracalnych zaburzeń wentylacji, które z kolei odpowiadają za inwalidztwo oddechowe. Trwała przebudowa układu oddechowego znacznie upośledza funkcję płuc i jest czynnikiem prognostycznym przeżycia (Kupryś-Lipińska 2015). Wobec powyższego, rozpoznanie astmy oskrzelowej istotnie wpływa na codzienne funkcjonowanie chorych i doprowadza do znacznego obniżenia jakości życia. Doniesienia naukowe wskazują, że jakość życia pacjentów z astmą jest obniżona. W szczególności obserwuje się to w sytuacji utraty kontroli nad obawami choroby. Pogorszenie jakości życia jest tym gorsze im więcej obserwuje się zaostrzeń w ciągu roku. Ponadto, chorzy z tą jednostką chorobową skarżą się na dokuczliwe objawy, które uniemożliwiają im normalne funkcjonowanie. Najczęstszymi objawami odpowiadającymi za obniżoną jakość życia chorych są: duszność, lęk i depresja (Bateman 2004, Nowobilski 2002). Należy zwrócić uwagę, że przewlekły proces chorobowy uruchamia różne mechanizmy adaptacyjne, w tym zaburzenia lękowe. Badania nad występowaniem objawów psychopatologicznych u pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej wskazują, że około 50% chorych prezentuje takie symptomy (Nowobilski 2002).

Na podstawie badań naukowych sugeruje się, że jakość życia pacjentów z astmą oskrzelową zależy od stopnia kontroli objawów. Obserwuje się, że gorsza kontrola objawów choroby niekorzystnie wpływa na ogólną jakość życia pacjentów oraz na jej wszystkie poszczególne aspekty (Chelmińska 2007).

W badaniu TENOR (z ang. *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*) wykazano, że zwiększone nasilenie zaostrzeń (uszeregowane wzrastająco począwszy od braku zaostrzeń, poprzez zaostrzenie wymagające podania kortykosteroidów systemowych lub wizyty na oddziale ratunkowym po zaostrzeniu z koniecznością hospitalizacji) wpływa istotnie na obniżenie jakości życia chorych z astmą ciężką lub trudną do leczenia (*difficult-to-treat*) w każdej z domen ocenianej

za pomocą kwestionariusza mini-AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Care Questionnaire*) ( $p < 0,001$ ). Analogiczną zależność obserwowano wraz ze zwiększającą się liczbą zaostrzeń ( $p < 0,001$ ) (Luskin 2014).

Dodatkowo jakość życia chorych z astmą ciężką obniżają stosowane w czasie zaostrzeń doustne kortykosteroidy, znane ze swojego negatywnego wpływu zarówno na komponentę psychiczną (tj. wywołanie zaburzeń nastroju czy depresji) jak i fizyczną (np. przybieranie na wadze) stanu chorych. Jak wykazano stosowanie kortykosteroidów ma większy ujemny wpływ na jakość życia chorych niż inne stosowane terapie (Gamble 2007, Hyland 2015, Stevenson 1999). Brak leczenia efektywnie zmniejszającego zużycie kortykosteroidów systemowych stanowi więc kolejną niezaspokojoną klinicznie potrzebę pacjentów z astmą ciężką.

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Ciężka astma eozynofilowa występuje rzadko, jednak jej przebieg jest obciążający i wiąże się z najważniejszymi powikłaniami oraz najgorszym rokowaniem. Pacjenci z astmą niekontrolowaną doświadczają uporczywych objawów pojawiających się zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy, które istotnie wpływają i ograniczają ich codzienną aktywność życiową (Kupryś-Lipińska 2015).

Ostatnią opcją terapeutyczną w przypadku leczenia pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej jest wdrożenie GKS systemowych. Należy jednak pamiętać, że pomimo skuteczności takiego postępowania jest ono równocześnie obciążone niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Długotrwałe leczenie GKS systemowymi wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścieńczenia skóry, łatwego siniaczenia się, infekcji (w tym grzybiczych), depresji, miopatii, zaćmy, jaskry, osteoporozy, złamań oraz bezsenności. U części chorych po długotrwałym lub częstym stosowaniu GKS rozwija się tzw. jatrogeny zespół Cushinga. Wobec powyższego, według *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego* intensyfikacja leczenia u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej powinna w pierwszej kolejności uwzględniać leczenie biologiczne, a nie systemową terapię GKS (PTA 2019). W warunkach polskich obecnie dla pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej postaci astmy oskrzelowej dostępne jest leczenie oparte na terapiach biologicznych. W leczeniu chorych z eozynofilową postacią choroby możliwe jest zastosowanie mepolizumabu lub benralizumabu, jednak treść programu zakłada konieczność spełnienia kryterium eozynofilii krwi obwodowej na poziomie  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$ .

W przypadku tych chorych możliwe jest ewentualne leczenie omalizumabem (w sytuacji nakładania się postaci alergicznej i eozynofilowej, po spełnieniu szczegółowych kryteriów włączenia do

programu) lub postępowanie standardowe (MZ 21/12/2020). Punkty odcięcia przyjęte w obowiązującym programie lekowym mogą wynikać z powszechnego założenia o większych korzyściach z zastosowania terapii anty-IL5 u chorych z wyższym poziomem eozynofilii we krwi. Należy jednak podkreślić, że dane naukowe wskazują, iż określone poziomy eozynofili nie stanowią bezwzględnych progów odpowiedzi na leczenie, a korzyści kliniczne mogą być obserwowane u pacjentów z wynikami poniżej przyjętych wartości (ERS/ATS 2020). Wobec powyższego, wydaje się, że niezaspokojoną potrzebą pacjentów z ciężką postacią eozynofilowej astmy są skuteczne i bezpieczne terapie biologiczne, szczególnie przewidziane dla pacjentów z eozynofilią krwi obwodowej w zakresie 150-350 kom./ $\mu$ l, dla których obecnie refundowane możliwości terapeutyczne są bardzo ograniczone.

Eozynofilowa postać astmy oskrzelowej nierzadko wiąże się z cięższym przebiegiem, częstszymi zaostrzeniami i obciążającymi objawami klinicznymi wpływającymi na codzienną aktywność oraz rzutującymi na jakość życia pacjentów. W przypadku ciężkiej postaci choroby po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych pozostaje włączenie glikokortykosteroidów podawanych doustnie. Efekt działania doustnych glikokortykosteroidów uwzględnia zahamowanie stanu zapalnego i wpływa na wiele procesów metabolicznych uzyskując często zadowalające efekty. Jednak działanie OCS jest nie tylko bardzo silnie, jak i wielokierunkowe, dlatego przewlekłe podawanie jest obarczone różnorodnymi, często poważnymi, a nawet zagrażającymi życiu konsekwencjami. Doniesienia naukowe sugerują, że dodanie terapii biologicznych (benralizumab) u chorych, u których stwierdza się eozynofilię krwi obwodowej na poziomie co najmniej 150 komórek/ $\mu$ l może przyczynić się do redukcji dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów w przypadku chorych przyjmujących przewlekłe OCS (Chippis 2018). Powyższy wniosek wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej [REDACTED] którzy z uwagi na brak dostępu do skutecznych terapii biologicznych narażeni są na leczenie obarczone ryzykiem poważnych powikłań.

Istotnym aspektem w kontekście niezaspokojonych potrzeb populacji docelowej niniejszego raportu jest fakt konieczności przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów, których pośrednim efektem działania jest również redukcja poziomu eozynofilii we krwi. W powyższej sytuacji, pomimo eozynofilowego podłoża choroby i potencjalnej możliwości satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie biologiczne anty-IL5, pacjenci są narażeni na ryzyko dyskwalifikacji z aktualnie obowiązującego programu lekowego. Zgodnie z obecnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia terapie mepolizumabem i benralizumabem są finansowane wyłącznie wśród pacjentów spełniających kryterium eozynofilii  $\geq 350$  kom./ $\mu$ l.

Wobec powyższego, chorzy, u których obserwuje się ciężki przebieg choroby, przewlekłe zastosowanie OCS doprowadza do obniżenia poziomu eozynofilii obwodowej, a tym samym w wielu przypadkach, uniemożliwia spełnienie wymaganego kryterium włączenie do programu leków biologicznych anti-IL5 (*Ortega 2019, MZ 21/12/2020*).

Odpowiedzą na powyższe niezaspokojone potrzeby pacjentów może być benralizumab, który w bezpośredni i szybki sposób doprowadza do praktycznie całkowitego zredukowania zapalenia eozynofilowego poprzez zależną od przeciwciał reakcję cytotoksyczną. Przeciwnie, inne terapie anti-IL5 działają poprzez pasywny mechanizm doprowadzając jedynie do częściowego obniżenia poziomu eozynofilii. Podkreśla się ponadto, że benralizumab cechuje się znaczną skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa, a wśród chorych stosujących przewlekłe OCS daje możliwość obniżenia dawki glikokortykosteroidów, i tym samym zmniejsza ryzyko poważnych powikłań takiej terapii. Korzyści kliniczne benralizumabu zostały potwierdzone u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej z eozynofilią krwi obwodowej od 150 kom./ $\mu$ l (*Chippes 2018*).

## 2.10 Leczenie astmy eozynofilowej

Astma jest chorobą przewlekłą, a jej leczenie nie ma na celu całkowitego wyleczenia, a raczej uzyskanie satysfakcjonującej kontroli objawów i minimalizację ryzyka zaostrzeń, powikłań astmatycznych, obstrukcji oskrzeli oraz konsekwencji działania leków. Postępowanie z pacjentami z astmą eozynofilową uwzględnia leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne (*GINA 2020*). Opieka nad chorym z astmą polega na wypracowaniu partnerskiej relacji i właściwej edukacji chorego, identyfikacji czynników ryzyka zaostrzeń i utrwalenia obturacji oskrzeli oraz wyeliminowania lub zmniejszenia ekspozycji na te czynniki, leczeniu prowadzącym do osiągnięcia kontroli objawów oraz monitorowanie osiągniętego efektu, identyfikacji i leczeniu chorób współistniejących oraz leczeniu zaostrzeń choroby (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Ogólne zasady leczenia farmakologicznego astmy polegają na stosowaniu **leków kontrolujących przebieg choroby** (stosowanych regularnie), **leków stosowanych doraźnie** oraz **dotychczasowych metod leczenia stosowanych u chorych na astmę ciężką** (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Leki zaliczane do grupy kontrolujących przebieg choroby są stosowane celem redukcji stanu zapalnego w drogach oddechowych, kontroli objawów astmy oraz zmniejszenia przyszłego ryzyka np. zaostrzeń i ograniczenia funkcjonalności płuc. U pacjentów z łagodną postacią astmy rolę terapii kontrolującej przebieg choroby może pełnić zastosowanie doraźne niskich dawek wziewnych GKS (formoterol)

podawanych w momencie wystąpienia objawów lub przed wysiłkiem fizycznym. Zazwyczaj, celem uzyskania najlepszych efektów, terapię astmy rozpoczyna się od niskich dawek wziewnych GKS, co u większości chorych pozwala na osiągnięcie pożądanej poprawy (*Świerczyńska-Krępa 2020*). W tabeli poniżej podsumowano leki stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej.

Tabela 16. Leki stosowane w leczeniu astmy u dorosłych (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Grupa	Lek	Działanie	Postać
<b>Leki stosowane doraźnie</b>			
<b>B-MIMETYKI WZIEWNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE (SABA)</b>	FENOTEROL	Bezpośredni lek sympatykomimetyczny, który w dawkach terapeutycznych działa wybiórczo na receptory beta. Fenoterol działa rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń krwionośnych chroniąc je przed bodźcami zwężającymi oskrzela jak histamina, metacholina, zimne powietrze czy alergen. W następstwie szybkiego podawania hamowaniu ulega również uwalnianie z komórek tłuszcznych mediatorów prozapalnych i zwężających oskrzela ( <i>ChPL Berotec N 2014</i> ).	Wziewna
	SALBUTAMOL	Selektywny $\beta_2$ -agonista powodujący krótkotrwałe, szybko występujące rozszerzenie oskrzeli w przypadku odwracalnej obturacji dróg oddechowych. W dawkach leczniczych pobudza również receptory w mięśniach gładkich oskrzeli ( <i>ChPL Aspulmo 2018</i> ).	
<b>LEKI PRZECIWC HOLI- NERGICZNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE</b>	IPRATROPIUM	Ipratropium to czwartorzędowa pochodna amonowa o właściwością przeciwocholinergiczną (parasympatykolityczną). Efekt działania ipratropium polega na hamowaniu uwalniania neuroprzekaźnika acetylocholino z nerwu błędnego, a tym samym zahamowania odruchów przewodzonych tą ścieżką. W wyniku zablokowania działania acetylocholino na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli dochodzi do rozszerzenia oskrzeli ( <i>ChPL Berodual 2005</i> ).	
<b>DOUSTNE GKS</b>	PREDNIZON	Syntetyczne glikokortykosteroidy, pochodne kortyzolu cechujące się silnym działaniem przeciwzapalnym. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w regionie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń krwionośnych ( <i>Korbut 2012</i> ).	Doustna
	PREDNIZOLON		
	METYLOPREDNIZOLON		
<b>Leki kontrolujące przebieg choroby</b>			
<b>B-MIMETYKI WZIEWNE DŁUGO- DZIAŁAJĄCE (LABA)</b>	FORMOTEROL	Lek silnie pobudzający wybiórczo receptory $\beta_2$ -adrenergiczne. Wywiera działanie rozszerzające oskrzela. Formoterol hamuje uwalnianie histaminy i leukotrienów, które powstają w płucach w wyniku reakcji alergicznej ( <i>ChPL Foradil 2018</i> ).	Wziewna
	SALMETEROL	Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych. Salmeterol zapobiega wywołanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej 12 godzin ( <i>ChPL Pulmoterol 2013</i> ).	
<b>GKS WZIEWNE</b>	BEKLOMETAZON	Miejscowo działający glikokortykosteroid oddziałujący przeciwzapalnie i przeciwo proliferacyjnie w płucach. Posiada też działanie kurczące naczynia i hamuje późną reakcję zapalną na prowokację antygenową ( <i>ChPL Cortare 2014</i> ).	

Grupa	Lek	Działanie	Postać
	BUDEZONID	Glikokortykosteroid o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym poprzez hamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin ( <i>ChPL Nebbud 2017</i> ).	
	CYKLEZONID <sup>^</sup>	Cyklezonid wykazuje małe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Podawany wziewnie ulega konwersji enzymatycznej w płucach do swojego głównego metabolitu, który wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne ( <i>ChPL Alvesco 2014</i> ).	
	FLUTYKAZON	Glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym w obrębie płuc po podaniu wziewnym ( <i>ChPL Flutixon 2015</i> ).	
	MOMETAZON	Glikokortykosteroid o miejscowym działaniu przeciwzapalnym. Zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. Blokuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Silna zdolność do hamowania syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF $\alpha$ ( <i>ChPL Asmanex Twisthaler 2013</i> ).	
LEKI PRZECIWLĘKOTRIENOWE (LTRA)	MONTELUKAST	Antagoniści receptora leukotrienowego CysLT1 w mięśniach gładkich oskrzeli, a także w innych komórkach. Hamują uwalnianie mastocytów i eozynofiliów. Efekt przeciwzapalny jest mniejszy niż GKS wziewnych stosowanych w małych dawkach.	Doustna
	ZAFIRLUKAST		
	ZILEUTON		
PREPARATY ZŁOŻONE	BUDEZONID + FORMOTEROL	Połączenie działania dwóch leków – glikokortykosteroidu o silnym działaniu przeciwzapalnym w obrębie płuc w przypadku podawania wziewnego oraz długodziałającego agonisty receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych rozszerzających oskrzela poprzez rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli ( <i>ChPL Flutiform 2017, ChPL Fostex 2020, ChPL Symbicort Turbohaler 2020</i> ).	Wziewna
	FLUTYKAZON + SALMETEROL		
	BEKLOMETAZON + FORMOTEROL		
	FLUTYKAZON + FORMOTEROL		
	FENOTEROL + IPRATROTIUM	Preparat złożony zawierający dwie substancje wykazujące działanie rozszerzające oskrzela. Bromek ipratropium o działaniu przeciwcholinergicznym i fenoterol pobudzający receptory $\beta_2$ -adrenergiczne ( <i>ChPL Berodual 2005</i> ).	
DŁUGODZIAŁAJĄCY ANTAGONIŚCI MUSKARYNOWI (LAMA)	TIOTROPIUM	Wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) ( <i>ChPL Braltus 2019</i> ).	Wziewna
<b>Leki o działaniu immunomodulującym</b>			
LEKI BIOLOGICZNE	OMALIZUMAB	Przeciwciało monoklonalne przeciwko IgE uniemożliwiające wiązanie się tego przeciwciała z mastocytami i bazofilami oraz degranulację tych komórek ( <i>ChPL Xolair 2020</i> ).	Podskórna
	MEPOLIZUMAB	Przeciwciało monoklonalne wiążące IL-5 przeciwciała jej łączeniu z receptorami na powierzchni eozynofiliów, co hamuje dojrzewanie eozynofiliów i skraca ich przeżycie ( <i>ChPL Nucala 2020, ChPL Cinquero 2019</i> ).	Dożylna
	RESLIZUMAB		
		BENRALIZUMAB	Przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi IL-5 znacznie zmniejszające liczbę eozynofiliów w płucach indukowane i ścianie oskrzeli wskutek zjawiska cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał ( <i>ChPL Fasnera 2020</i> ).

Grupa	Lek	Działanie	Postać
STABILIZATORY KOMÓREK TUCZNYCH	DUPILUMAB	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4. Działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie działania IL-4 i IL-13, a tym samym zapalenia Th2-zależne ( <i>ChPL Dupixent 2020</i> ).	Podskórnie
	NEDOKROMIL	Leki stabilizują błonę komórkową mastocytów i hamują przepływ jonów wapnia do wnętrza komórki, co prowadzi do efektu przeciwzapalnego poprzez zmniejszonego uwalniania mediatorów zapalnych z tych komórek pod wpływem stymulacji IgE ( <i>Korbut 2012</i> ).	Wziewna
	KROMOGLIKAN		
METYLOKSANTYNY	TEOFILINA	W mechanizmie działania tych leków dominuje bronchodylatacja, jednak podkreśla się też działanie przeciwzapalne. Efekt działania teofiliny polega na zahamowaniu fosfodiesterazy, antagonizmie względem receptorów adenozynowych, zablokowaniu napływu jonów wapnia do wnętrza komórki i wzmożeniu wydzielania aminokatecholowych ( <i>Korbut 2012</i> ).	Doustna

<sup>^</sup> GKS wziewny w postaci proleku aktywowanego w płucach – mniejsze działania niepożądane miejscowe.

W ramach **leczenia doraźnego** zastosowanie znajdują szybko działające  $\beta$ 2-mimetyki będące równocześnie leczeniem z wyboru w sytuacji, kiedy konieczne jest szybkie działanie. Efekt tych leków pojawia się do 5 minut od przyjęcia. W postępowaniu doraźnym można alternatywnie stosować leki przeciwcholinergiczne, ponieważ wykazują działanie rozszerzające oskrzela, ale mają słabsze działanie. Ponadto, efekt ich zastosowania pojawia się znacznie później. W stanach ciężkich zaostrzeń i anafilaksji skuteczne jest podanie doustnych glikokortykosteroidów, które skracają nasilenie i czas trwania napadu, a także zapobiegają późnej fazie anafilaksji. Należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku częstego stosowania – np. osteoporoza (*GINA 2020*).

W ramach postępowania **kontrolującego przebieg choroby** zastosowanie znajdują wziewne leki glikokortykosteroidowe, długodziałające  $\beta$ 2-mimetyki, leki przeciwlukotrienowe oraz preparaty złożone. Za najskuteczniejsze leki kontrolujące przebieg choroby uważa się glikokortykosteroidy wziewne. Należy jednak pamiętać, że aby osiągnąć zamierzony efekt inhalacje muszą być stosowane regularnie, a ich działanie będzie widoczne po pewnym czasie po stopniowym zmniejszaniu się stanu zapalnego w oskrzelach. Ponadto, w przypadku przerwania terapii następuje stopniowe pogorszenie stanu zdrowia. Niskie dawki GKS wziewnych nie powodują poważnych zdarzeń niepożądanych, mogą jednak być przyczyną podrażnień miejscowych np. w jamie ustnej. Długodziałające  $\beta$ 2-mimetyki o działaniu rozszerzającym oskrzela oraz zapobiegającym skurczowi oskrzeli w wyniku zadziałania alergenu również cechują się znaczną skutecznością w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową. Preparaty te nie są jednak stosowane w monoterapii. Z uwagi na ryzyko napadów duszności i zgonu konieczne jest równoczesne stosowanie LABA z wziewnymi GKS. Bezpieczeństwo stosowania skojarzonej terapii zostało poparte wieloma badaniami naukowymi. Ponadto, takie połączenie umożliwia jednoczesne utrzymanie kontroli



objawów oraz obniżenie dawki stosowanych leków (*GINA 2020, Dissanayake 2015*). Wobec powyższego, w leczeniu astmy popularność zyskują preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze wziewny glikokortykosteroid oraz długodziałający  $\beta$ 2-mimetyk. Połączenie tych dwóch preparatów jest bezpieczne, a z perspektywy chorego bardzo wygodne. Uproszczenie schematu inhalacji wpływa na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich przez pacjenta, co bezpośrednio rzutuje na efekty terapeutyczne. W leczeniu astmy oskrzelowej możliwe jest również zastosowanie terapii lekami należącymi do grupy leków antyleukotrienowych (LTRA) o działaniu przeciwzapalnym, ale słabszym od wziewnych glikokortykosteroidów. W łagodnych postaciach choroby LTRA mogą stanowić jedyne leki kontrolujące przebieg choroby, podczas gdy w cięższych przypadkach mogą być traktowane jako uzupełnienie leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami. Jako lek dodatkowy do terapii podstawowej lekami przeciwzapalnymi i rozszerzającymi oskrzela czasami dołącza się również teofilinę. Powyższa technologia cechuje się słabym działaniem i częstymi zdarzeniami niepożądanymi, dlatego wybierana jest rzadko, jednak w niektórych cięższych przypadkach choroby może okazać się skuteczna. W leczeniu ciężkiej astmy, w której inne leki kontrolujące przebieg choroby okazały się nieskuteczne zastosowanie znajdują doustne glikokortykosteroidy. Leczenie OCS może doprowadzić do opanowania objawów, jednak należy mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie grozi wystąpieniem poważnych konsekwencji zdrowotnych taki jak zaćma, jaskra, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca itd. Stosowanie powyższych leków ma uzasadnienie, gdy istnieje bezwzględna konieczność (*GINA 2020*). Ponadto, doniesienia literaturowe wskazują, że nawet krótkotrwałe kursy leczenia steroidami doustnymi z powodu zaostrzeń choroby mogą doprowadzić do wystąpienia poważnych działań niepożądanych (*Waljee 2017*).

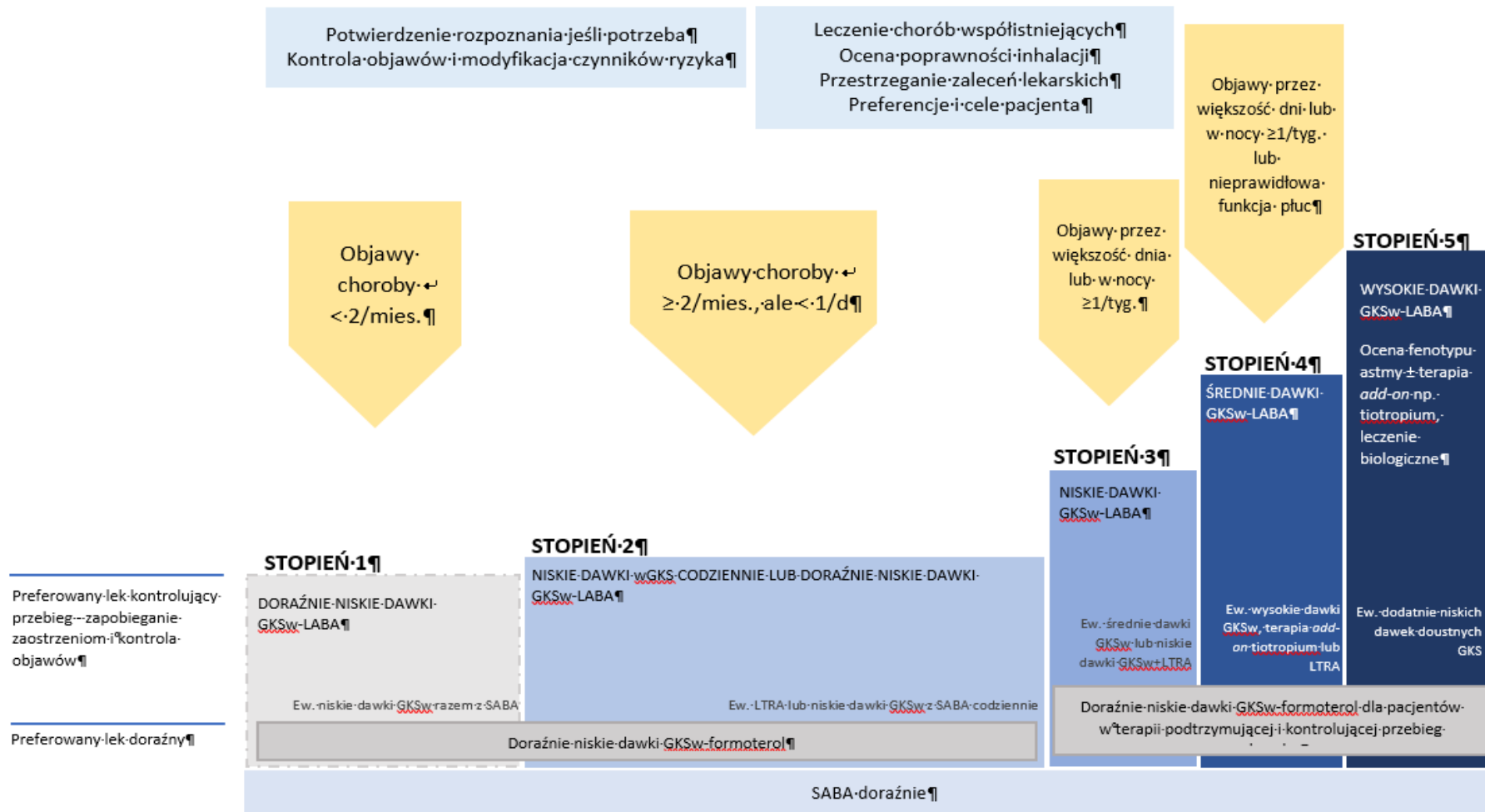
W większości przypadków pacjentów udaje się uzyskać kontrolę astmy przy zastosowaniu standardowych schematów leczenia. Istnieje jednak grupa chorych, u których pomimo prawidłowego zastosowania odpowiednich leków nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli objawów choroby. Według kryteriów GINA z ciężką postacią astmy oskrzelowej mamy do czynienia, gdy nie udaje się uzyskać kontroli choroby pomimo stosowania się do zaleceń leczenia maksymalnymi optymalnymi dawkami leków stopnia 4. lub 5. wg klasyfikacji GINA. W przypadku takich pacjentów leczenie opiera się na dołączeniu dodatkowych leków do terapii podstawowej. Wśród technologii, które można dodać wyróżnia się tiotropium, LTRA i niskie dawki makrolidów oraz leczenie biologiczne. Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie zaleca się kontynuowania leczenia doustnymi GKS. Jeśli to możliwe to w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania co najmniej wysokich dawek ICS-LABA oraz markery alergiczne lub eozynofilowe albo istnieje konieczność podtrzymującej terapii doustnymi GKS zaleca się wdrożenie leków biologicznych (*GINA 2020*).

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez EMA leczenie biologiczne dotyczy leków, które zostały wyprodukowane przez żywe organizmy. Niekiedy w szerszym ujęciu tego terminu uwzględnia się zarówno produkty pochodzące z żywych organizmów wytworzonych z użyciem metod biotechnologicznych, jak i do tych, które zostały pobrane od dawcy, a następnie poddane obróbce umożliwiającej podanie biorcy. W kontekście astmy oskrzelowej leczenie biologiczne dotyczy substancji wytworzonych przez żywe komórki organizmów, które poddane odpowiedniej modyfikacji mają zdolność łączenia się z określonymi cząsteczkami i modulowania ich funkcji. Celem działania leków biologicznych jest więc precyzyjna eliminacja określonego elementu kaskady procesów regulujących reakcję zapalną w drogach oddechowych. Dotychczas kluczowymi punktami uchwytu leków biologicznych w terapii astmy oskrzelowej są przeciwciała (IgE), interleukiny (IL-4, IL-5, IL-9, TSLP) oraz receptory komórkowe (receptory dla IL-2, IL-4, IL-5, IL-13) (Rogala 2020).

Eksperymentalną metodą w trakcie badań u pacjentów z najcięższą postacią astmy jest termoplastyka oskrzeli polegająca na niszczeniu mięśni ściany oskrzeli za pomocą ablacji prądem o dużej częstotliwości wykonywanej podczas bronchoskopii (Świerczyńska-Krępa 2020).

Większość leków stosowanych w astmie ma postać wziewną, dzięki czemu docierają bezpośrednio do dróg oddechowych, czyli do miejsca zajętego procesem zapalnym. Takie podanie umożliwia szybsze działanie miejscowe i mniejsze konsekwencje ogólnoustrojowe. Należy jednak podkreślić, że przy takim podawaniu leku niezwykle istotna jest technika inhalacji. Przy błędnej aplikacji leku skuteczność jego działania jest niewielka. Wybór poszczególnych leków zależy od stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i dotychczas stosowanych terapii. Wyróżnia się 5 stopni leczenia astmy odzwierciedlających jego intensywność (GINA 2020). Na wykresie poniżej przedstawiono poszczególne stopnie leczenia astmy.

Wykres 3. Stopnie leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA (GINA 2020).



Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Leczenie 1. stopnia polega na stosowaniu wyłącznie leku doraźnego – najlepiej preparatu zawierającego **GKS wziewny i formoterol** – przyjmowanego wyłącznie w razie potrzeby. Takie postępowanie jest zarezerwowane przede wszystkim dla chorych nieleczonych, u których objawy w ciągu dnia występują sporadycznie (< 2x/mies.), nie obserwuje się objawów nocnych, nie ma czynników ryzyka zaostrzeń ani zaostrzeń w wywiadzie, a czynność płuc jest prawidłowa. Jeśli objawy mają większe nasilenie lub obecne są czynniki ryzyka zaostrzenia, chory wymaga dołączenia do leczenia doraźnego leków kontrolujących – stopień 2. leczenia astmy. U większości pacjentów dotychczas nieleczonych z utrzymującymi się objawami astmy terapię rozpoczyna się od stopnia 2., którzy uwzględnia zazwyczaj stosowanie **GKS w małych dawkach**. Jeżeli objawy astmy występują przez większość dni lub objawy nocne wybudzają chorego ze snu co najmniej raz w tygodniu zaleca się rozpoczęcie leczenia od stopnia 3. – **GKS wziewny w średniej lub dużej dawce** albo **GKS wziewny w małej dawce + LABA**. Na każdym stopniu leczenia powinno stosować się leki doraźne w celu szybkiego doraźnego zniesienia objawów astmy, jednak zbyt częste stosowanie leków doraźnych wskazuje na niepełną kontrolę astmy i konieczność zintensyfikowania leczenia kontrolującego chorobę. Większość leków kontrolujących chorobę doprowadza do poprawy stanu klinicznego po około 1-2 tygodniach, natomiast pełny efekt kliniczny może być zaobserwowany dopiero po upływie 3-4 miesięcy. W niektórych ciężkich przypadkach astmy nawet jeszcze później. W przypadku braku uzyskania kontroli po zastosowaniu 3. stopnia leczenia sugeruje się weryfikację poprawności rozpoznania i rozważenie możliwości innych chorób o podobnym obrazie oraz przyczyn astmy ciężkiej. Z kolei, w przypadku uzyskania kontroli objawów astmy konieczne jest ciągle monitorowanie w celu utrzymania tego efektu i określenia najniższego stopnia oraz najmniejszych skutecznych dawek leków. Jeśli udaje się utrzymać kontrolę astmy przez co najmniej 3 miesiące, można rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że taką redukcję trzeba przeprowadzać po uwzględnieniu wszystkich indywidualnych aspektów, np. nie powinno się zmniejszać intensywności w czasie trwającej infekcji dróg oddechowych czy w ciąży) (*Świerczyńska-Krępa 2020*). W tabeli poniżej przedstawiono proponowane postępowanie mające na celu zmniejszenie intensywności leczenia.

Tabela 17. Proponowane postępowanie mające na celu zmniejszenie intensywności leczenia astmy (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

Leczenie	Proponowane zmniejszenie intensywności leczenia
GKS wziewny w monoterapii lub z LABA	Zmniejszenie dawki GKS o 50% albo zmiana dawkowania GKS na 1xdz (u pacjentów przyjmujących GKS wziewny w małej dawce [sam lub z LABA]); u chorych przyjmujących GKS wziewny w małej dawce dołączenie leku przeciwleukotrienowego ułatwia dalszą redukcję GKS.
GKS wziewny i formoterol (przyjmowane regularnie i doraźnie)	Zmiana preparatu na zawierający mniejszą o 50% dawkę GKS wziewnego.

Leczenie	Proponowane zmniejszenie intensywności leczenia
GKS doustne (oprócz GKS wziewnego w dużej dawce i LABA)	Stopniowe zmniejszanie dawki GKS doustnego, a następnie podawanie go co drugi dzień (ocena odsetka eozynofilii w płwocinie indukowane ułatwia dostosowywanie dawki GKS doustnego).

W większości przypadków redukcja dawki GKS doustnego o 25-50% co 3 miesiące jest możliwa i bezpieczna. Jeśli astma jest dobrze kontrolowana i nie występują objawy podmiotowe przy zastosowaniu małych dawek GKS wziewnego lub leku leukotrienowego przez ostatnie 6-12 miesięcy i nie stwierdza się czynników ryzyka zaostrzeń – można podjąć próbę całkowitego odstawienia leku kontrolującego. Należy jednak pamiętać, że astma oskrzelowa jest chorobą o zmiennym nasileniu i nawet przy całkowitym odstawieniu leczenia konieczne są okresowe kontrole choroby (*Świerczyńska-Krępa 2020*).

## 2.11 Wytyczne praktyki klinicznej

Na potrzeby niniejszego dokumentu przeprowadzono przegląd dostępnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania z pacjentami z astmą oskrzelową. Przedmiotem raportu jest ciężka postać astmy eozynofilowej, wobec powyższego informacje przedstawione w poniższych podrozdziałach odnoszą się przede wszystkim do tej grupy chorych. Celem przedstawienia wyłącznie aktualnych danych naukowych w poniższych podrozdziałach zawarto jedynie dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 10 dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej:

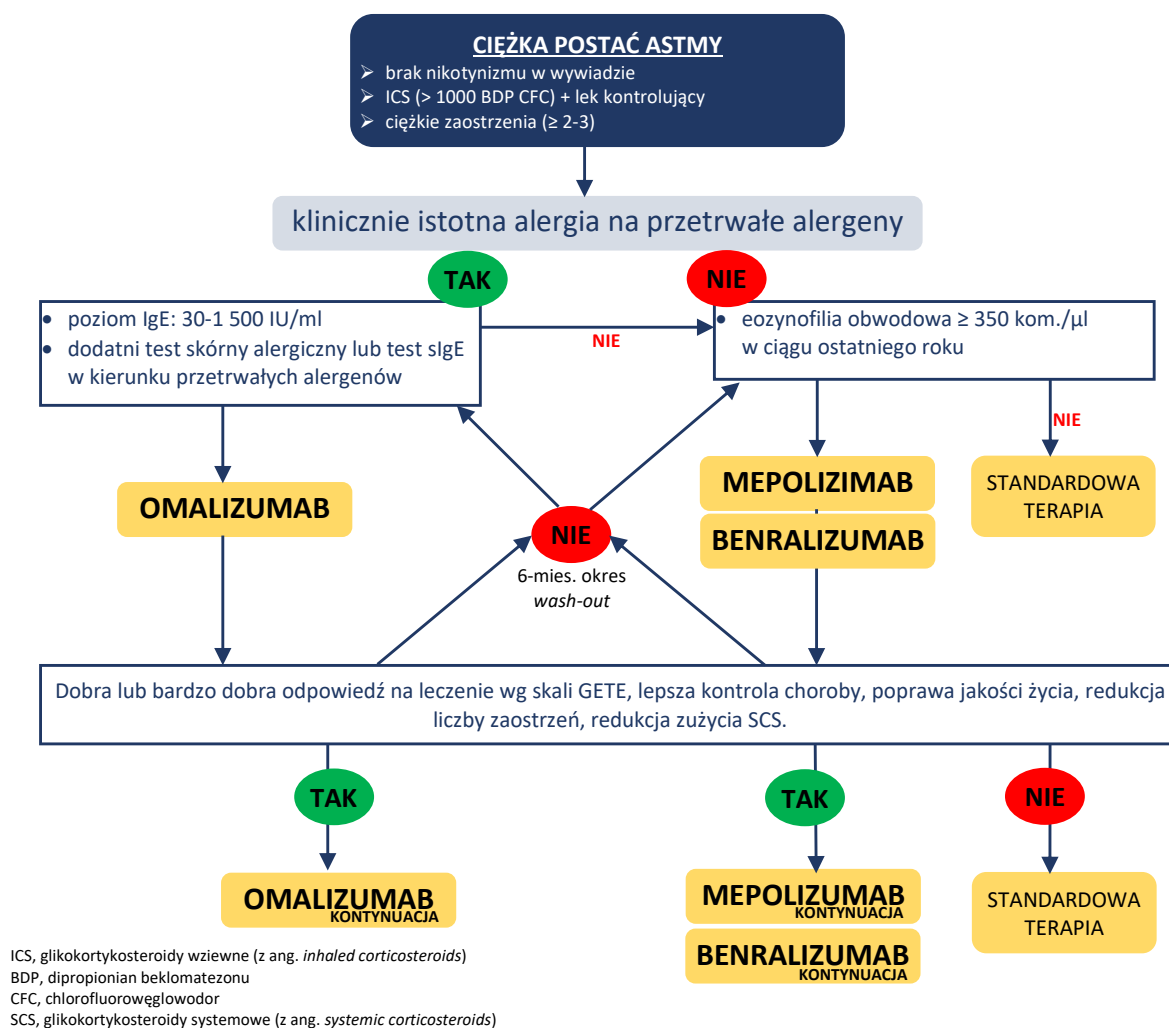
- Krajowe wytyczne kliniczne:
  - *Polskie Towarzystwo Alergologiczne*
- Zagraniczne wytyczne kliniczne:
  - *Global Initiative for Asthma*
  - *Asthma and Respiratory Foundation New Zealand*
  - *British Thoracic Society – Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
  - *National Institute for Health and Care Excellence*
  - *National Asthma Council Australia*
  - *European Respiratory Society i American Thoracic Society*
  - *The Swiss Guidelines*
  - *Canadian Thoracic Society*
  - *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery*

Data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2021 r.

### 2.11.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono stanowisko *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego* dotyczące terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce. Głównym celem dokumentu było przedstawienie możliwości terapeutycznych wśród pacjentów z ciężką, trudną do leczenia (z ang. *difficult-to-treat*) astmą eozynofilową. Autorzy niniejszych wytycznych opracowali zalecenia dotyczące astmy eozynofilowej w oparciu o obowiązujące w momencie tworzenia dokumentu kryteria włączenia do programów lekowych. Autorzy dokumentu wyróżniają możliwość leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej przy zastosowaniu terapii biologicznej ukierunkowanej na IgE (omalizumab), IL-5 (reslizumab, mepolizumab), receptor dla IL-5 (benralizumab) oraz receptor dla IL-4 (dupilumab). Dla pacjentów w Polsce dostępne są preparaty omalizumab, mepolizumab oraz benralizumab w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm postępowania (*Rogala 2020*).

Wykres 4. Algorytm postępowania w leczeniu ciężkiej postaci astmy wg PTA (Rogala 2020).



Zgodnie z zaleceniami ekspertów w przypadku ciężkiej postaci astmy eozynofilowej, na 5. stopniu drabiny terapeutycznej (po nieskuteczności leczenia 4. stopnia – pośrednie i wysokie dawki ICS + LABA) pacjenci powinni być skierowani do specjalistycznego ośrodka celem dalszego postępowania. Dostępne opcje zintensyfikowanego leczenia na tym etapie uwzględniają dodanie tiotropium, terapii anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anti-IL-5Rα (benralizumab). Wśród pozostałych metod terapeutycznych wyróżnia się możliwość przeprowadzenia termoplastyki oskrzeli. Ostatnią opcją leczniczą jest włączenie GKS w postaci systemowej. Ekspertsi podkreślają jednak, że intensyfikacja leczenia u chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej powinna w pierwszej kolejności uwzględniać terapie biologiczne, a nie systemową terapię GKS (Rogala 2020).

Długość trwania leczenia nie jest jednoznacznie określona. Według ekspertów rekomenduje się przewanie leczenia biologicznego po 24 miesiącach skutecznej terapii i podtrzymanie wizyt kontrolnych co 4-6 tygodni przez okres co najmniej 6 miesięcy celem oceny kontroli objawów astmy.

## 2.11.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

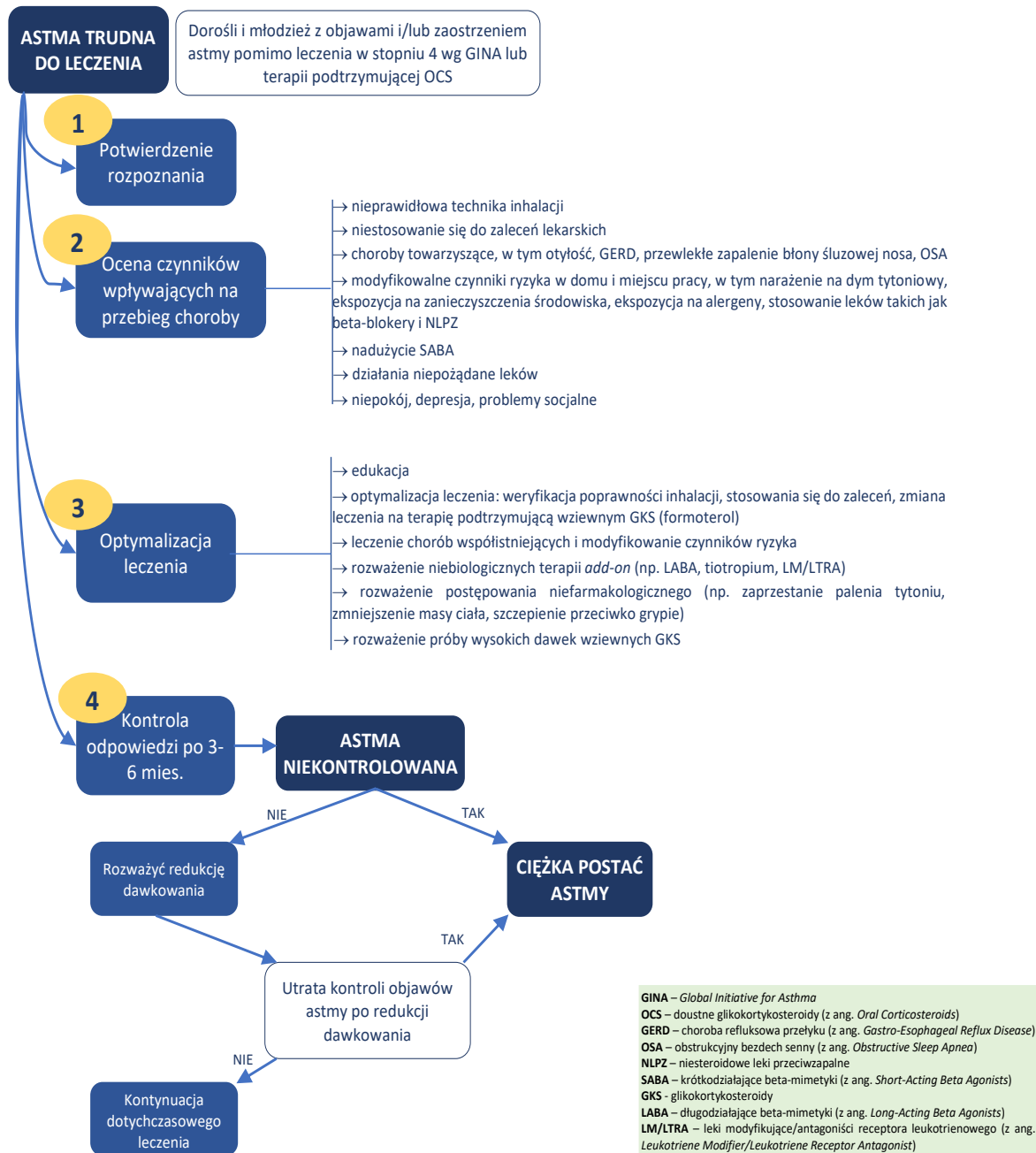
### 2.11.2.1 *Global Initiative for Asthma (GINA)*

Odnaleziono wytyczne GINA zaktualizowane w 2020 r., w których zawarto zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z ciężką oraz trudną do leczenia (z ang. *difficult-to-treat*) astmą u dorosłych i młodzieży. Jak wspomniano w powyższych rozdziałach, definicja ciężkiej astmy zdaniem ekspertów GINA dotyczy pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania się do zaleceń zawartych na 4 lub 5 stopniu leczenia i zwalczania czynników wpływających na przebieg choroby lub z pogorszeniem objawów po próbie redukcji wysokich dawek leków (*GINA 2020*).

Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm rozpoznania ciężkiej postaci astmy oskrzelowej.

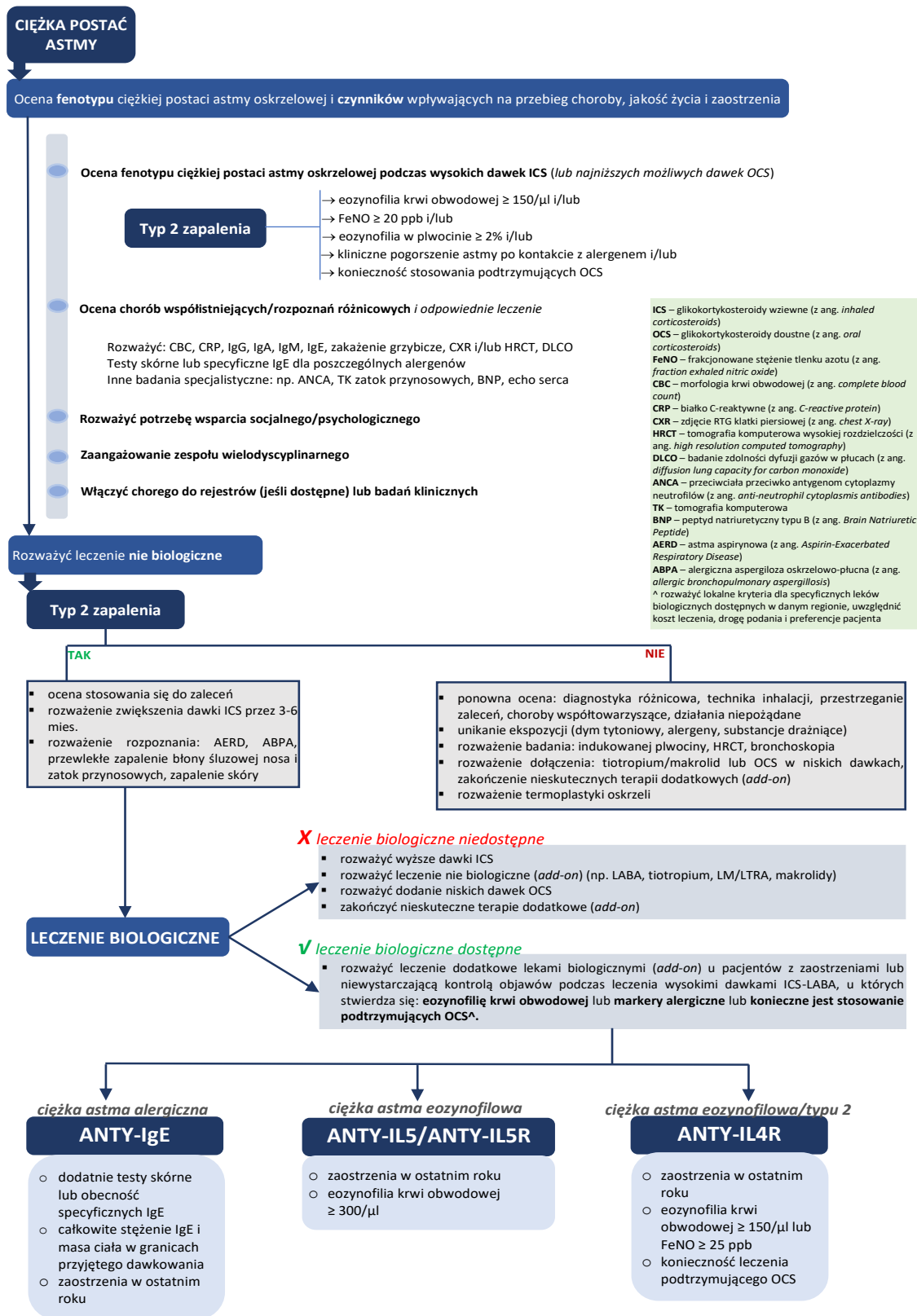


Tabela 18. Algorytm rozpoznawania ciężkiej postaci astmy oskrzelowej (GINA 2020).



Na wykresie poniżej przedstawiono algorytm postępowania w przypadku ciężkiej postaci astmy oskrzelowej z uwzględnieniem fenotypu choroby.

Tabela 19. Algorytm postępowania w ciężkiej postaci astmy oskrzelowej (GINA 2020).



Podsumowując, w przypadku leczenia pacjentów spełniających kryteria ciężkiej astmy oskrzelowej zastosowanie znajdują: **tiotropium, LTRA, niskie dawki makrolidów** oraz **leczenie biologiczne** (w terapii ciężkiej alergicznej postaci astmy lub ciężkiej astmy 2 typu). Eksperci zalecają unikanie podtrzymującej terapii doustnymi GKS, jeśli dostępne są inne metody terapeutyczne. Po każdej modyfikacji leczenia konieczna jest cykliczna ocena skuteczności. W przypadku braku obserwacji korzystnych efektów terapii należy rozważyć inną opcję leczniczą (GINA 2020).

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zalecanego przez GINA postępowania w ciężkiej i trudnej do leczenia (z ang. *difficult-to-treat*) astmy u dorosłych i młodzieży wraz z uwzględnieniem poziomu dowodów naukowych.

Tabela 20. Wytyczne GINA leczenia ciężkiej i trudnej do leczenia (z ang. *difficult-to-treat*) astmy oskrzelowej (GINA 2020).

Technologia	Wytyczne stosowania	Poziom dowodów <sup>A</sup>
Skojarzenie wysokich dawek GKS wziewnych z LABA	Zaleca się rozważenie takiego postępowania u pacjentów dorosłych i młodzieży, podkreśla się jednak niewielką korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania wzrastających dawek wziewnych GKS.	A
	Wysokie dawki GKS zalecane wyłącznie w ramach badań klinicznych przez 3-6 miesięcy w przypadkach, gdy nie udaje się osiągnąć kontroli objawów astmy przy zastosowaniu średnich dawek GKS wziewnych z LABA i/lub trzecim lekiem kontrolującym przebieg (LTRA lub teofilina o powolnym uwalnianiu).	B
Dołączenie tiotropium	Zaleca się dołączenie tiotropium u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat, u których leczenie skojarzone wziewnym GKS z LABA nie pozwala na zadowalającą kontrolę objawów. Dołączenie tego leku umiarkowanie poprawia funkcjonowanie płuc.	A
	Dołączenie tiotropium umiarkowanie wydłuża czas do ciężkiego zaostrzenia astmy wymagającego GKS doustnych.	B
Dołączenie azytromycyny*	Zaleca się u dorosłych z przetrwałą astmą objawową pomimo umiarkowanych do wysokich dawek wziewnych GKS i LABA. Dołączenie tego leku redukuje liczbę zaostrzeń astmy i poprawia jakość życia chorych.	B
Dołączenie omalizumabu	Zaleca się u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat z umiarkowaną lub ciężką alergiczną astmą niekontrolowaną po zastosowaniu leczenia stopnia 4-5.	A
Dołączenie mepolizumabu	Zaleca się u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5.	A
Dołączenie reslizumabu	Zaleca się u pacjentów w wieku $\geq 18$ lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5.	A
<b>Dołączenie benralizumabu</b>	<b>Zaleca się u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5.</b>	<b>A</b>
Dołączenie dupilumabu	Zaleca się u pacjentów w wieku $\geq 12$ lat z ciężką astmą typu 2 lub astmą wymagającą podtrzymującego leczenia GKS doustnymi.	A
Leczenie na podstawie badania płwociny indukowanej	Zaleca się u pacjentów dorosłych z utrzymującymi się objawami choroby i/lub zaostrzeniami pomimo zastosowania wysokich dawek wziewnych GKS lub wziewnych GKS z LABA. Leczenie może być dostosowane do poziomu eozynofilii ( $>3\%$ ) w indukowanej płwocinie.	A
Dołączenie termoplastyki oskrzeli	Postępowanie może być rozważone u niektórych dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy. Długotrwała skuteczność takiego postępowania nie jest znana.	B

Technologia	Wytyczne stosowania	Poziom dowodów <sup>^</sup>
Dołączenie niskich dawek GKS doustnych	Dołączenie niskich dawek doustnych GKS ( $\leq 7,5$ mg/d ekwiwalentu prednizonu) może przynieść korzyści niektórym pacjentom,	D
	Często takie postępowanie jest związane z istotnymi zdarzeniami niepożądanymi	A
	Takie leczenie powinno być rozważone <u>wyłącznie</u> u chorych dorosłych z astmą niekontrolowaną i/lub częstymi zaostrzeniami pomimo prawidłowej techniki inhalacji i stosowania się do zaleceń 4 stopnia leczenia, po wykluczeniu innych czynników wpływających na przebieg choroby w przypadkach gdy pozostałe terapie (w tym biologiczne) nie są dostępne.	

**GKS** – glikokortykosteroidy, **LABA** – długodziałające  $\beta 2$ -mimetyki (z ang. *long-acting beta-agonists*), **LTRA** – leki przeciwleukotrieniowe (z ang. *leukotriene receptor antagonists*)

<sup>^</sup> szczegóły dotyczące klasyfikacji poziomu dowodów zostały zamieszczone w rozdziale 11.1;

\* przed dołączeniem azytromycyny pacjent powinien mieć przeprowadzone badanie EKG oraz badanie płwociny na obecność atypowych bakterii. Leczenie powinno trwać co najmniej 6 miesięcy.

W momencie tworzenia wytycznych GINA wśród terapii *add-on* zaliczanych do grupy leków biologicznych anty-IL-5 i anty-IL5R wyróżniano mepolizumab i reslizumab (anty-IL-5) oraz benralizumab (anty-IL5R). Kryteria włączenia powyższego leczenia zakładają występowanie ciężkich zaostrzeń astmy w ostatnim roku oraz eozynofilii we krwi obwodowej (np.  $\geq 300/\mu\text{l}$ ). Zaznaczono, że w niektórych przypadkach punkt odcięcia dla poziomu eozynofilii może być inny. Wśród czynników, które potencjalnie wskazują na lepszą odpowiedź astmy na zastosowane leczenie wyróżniono: wysoki poziom eozynofilii we krwi obwodowej, duża liczba ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku, astma o początku w wieku dorosłym, polipy nosa oraz leczenie podtrzymujące doustnymi GKS (GINA 2020).

Według GINA u pacjentów z ciężką postacią choroby, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA lub podtrzymującej terapii doustnymi GKS, zaleca się wdrożenie leczenia biologicznego oraz redukcję lub całkowite odstawienie doustnych GKS z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa (GINA 2020).

### 2.11.2.2 *Asthma and Respiratory Foundation New Zealand (ARFNZ)*

Autorzy wytycznych opublikowanych w 2020 r. przez towarzystwo ***Asthma and Respiratory Foundation New Zealand*** wśród terapii dodatkowych (*add-on*) w leczeniu astmy wyróżniają korzyści ze stosowania leczenia biologicznego. Podkreśla się rolę przeciwciał monoklonalnych szczególnie w populacji pacjentów z ciężką, niekontrolowaną postacią choroby. W szczególności efekty leczenia mogą być widoczne u chorych z ciężką astmą i podwyższonym stężeniem IgE i markerów zapalenia typu 2 (eozynofilia krwi obwodowej). Autorzy zwracają uwagę, że w momencie tworzenia rekomendacji na terenie Nowej Zelandii dostępne są trzy preparaty do podawania podskórnego – omalizumab, mepolizumab i benralizumab. Omalizumab jest objęty finansowaniem we wskazaniu do leczenia pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat

a mepolizumab w wieku  $\geq 12$  lat. Wybór odpowiedniej terapii jest zależny od punktu na ścieżce zapalnej, na którą ma zadziałać oraz możliwości refundacyjnych. Autorzy zwracają uwagę, że w momencie opracowania rekomendacji nie ma wystarczających danych porównawczych dotyczących skuteczności powyższych technologii (ARFNZ 2020).

### 2.11.2.3 National Asthma Council Australia (NACA)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono portal australijskiego towarzystwa *National Asthma Council Australia*, gdzie zawarto wytyczne dotyczące postępowania z chorymi z ciężką postacią astmy oskrzelowej. Zgodnie z zaleceniami z 2020 r. wyróżnia się możliwość zastosowania trzech preparatów przeciwciał monoklonalnych stanowiących leczenie biologiczne dedykowane pacjentom z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo leczenia standardowymi schematami w tym wysokimi dawkami GKS wziewnych i LABA. Wśród możliwości terapeutycznych na terenie Australii w momencie opracowania wytycznych dostępne są: omalizumab, mepolizumab i benralizumab (NACA 2020). W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące terapii biologicznych dostępnych na terenie Australii.

Tabela 21. Terapie biologiczne dostępne na terenie Australii w leczeniu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej (NACA 2020).

Lek	Opis	Wskazanie	Dawkowanie
<b>BENRALIZUMAB</b> [Fasenra]	Przeciwciało anty-IL-5R	Terapia dodatkowa ( <i>add-on</i> ) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy eozynofilowej u dorosłych i młodzieży $\geq 12$ rż	Podawanie podskórne. 30 mg s.c. co 4 tygodnie przez 3 kolejne wstrzyknięcia, a następnie co 8 tygodni
<b>MEPOLIZUMAB</b> [Nucala]	Przeciwciało anty-IL-5	Terapia dodatkowa ( <i>add-on</i> ) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy eozynofilowej u dorosłych i młodzieży $\geq 12$ rż	Podawanie podskórne. 100 mg s.c. co 4 tygodnie.
<b>OMALIZUMAB</b> [Xolair]	Przeciwciało anty-IgE	Terapia dodatkowa ( <i>add-on</i> ) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci $\geq 6$ rż	Podawanie podskórne. Dawka dostosowana do wyjściowego poziomu IgE i masy ciała. Standardowa dawka podawana co 2-4 tygodnie.

### 2.11.2.4 European Respiratory Society (ERS) i American Thoracic Society (ATS)

W wytycznych towarzystwa *European Respiratory Society/American Thoracic Society* z 2020 r. zawarto rekomendacje dotyczące ciężkiej postaci astmy. Autorzy sugerują, aby leczenie uwzględniające zastosowanie leczenia biologicznego anty-IL5 (mepolizumab, reslizumab) i anty-IL5R (benralizumab) stosować w ramach terapii dodatkowej (*add-on*) u dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą o eozynofilowym fenotypie. Autorzy podkreślają, że zastosowanie anty-IL5 doprowadza do redukcji zaostrzeń

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

u pacjentów. Dane literaturowe sugerują, że mepolizumab i benralizumab są skuteczne w redukcji dawki doustnych GKS u pacjentów z astmą steroidozależną. Ponadto, w dokumencie analizowano punkty odcięcia dla markerów (eozynofilia obwodowa) wskazujących na konieczność włączenia poszczególnych terapii biologicznych. Pomimo powszechnie przyjętej strategii wskazującej na większe korzyści z zastosowania terapii anty-IL5 wśród pacjentów z wyższym poziomem eozynofilów we krwi obwodowej, przeanalizowane doniesienia naukowe nie wykazują, że określony poziom eozynofilii we krwi  $\geq 150/\mu\text{l}$  dla mepolizumabu,  $\geq 300/\mu\text{l}$  dla benralizumabu i  $\geq 400/\mu\text{l}$  dla reslizumabu jest bezwzględnym progmem odpowiedzi na leczenie, ponieważ korzyści kliniczne można nadal obserwować u pacjentów z wynikami poniżej tych wartości (*ERS/ATS 2020*).

#### 2.11.2.5 British Thoracic Society - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS-SIGN)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2019 r. przez towarzystwa **British Thoracic Society** oraz **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** dotyczące postępowania z pacjentami z rozpoznaniem astmy oskrzelowej. W rekomendacjach uwzględniono zalecenia dotyczące stosowania leków biologicznych. Pacjenci, u których rozważa się podanie leczenia biologicznego powinni zostać poddani badaniom potwierdzającym prawidłowe rozpoznanie astmy oskrzelowej oraz ocenie poprawności dotychczasowego leczenia. Zdaniem ekspertów omalizumab podawany podskórnie należy rozważyć u chorych z ciężką postacią astmy leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS (siła rekomendacji: B). Mepolizumab, reslizumab i benralizumab mogą zostać rozważone w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy u pacjentów leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS (siła rekomendacji: A) (*BTS-SIGN 2019*).

Szczegóły dotyczące siły rekomendacji i poziomu dowodów zostały opisane w rozdział 11.1.

#### 2.11.2.6 The Swiss Guidelines

Zgodnie z narodowymi wytycznymi szwajcarskimi opublikowanymi w 2018 r. w ramach 4. stopnia leczenia u młodzieży ( $\geq 12$  lat) i osób dorosłych, którzy doświadczyli  $\geq 1$  zaostrzenia w ciągu ostatniego roku należy zastosować, zarówno w ramach leczenia podtrzymującego jak i doraźnego, skojarzenie niskiej dawki wziewnych GKS i formoterolu. Terapia ta jest bardziej efektywna niż utrzymanie zastosowanie skojarzenia wziewnych GKS i LABA w tej samej dawce lub wyższych dawek wziewnych GKS. Alternatywnie można rozważyć podanie tiotropium za pomocą inhalatora typu miękkiej mgły w dawce 5  $\mu\text{g}$ /dzień (*Rothe 2018*).

W ramach 5. stopnia leczenia, u pacjentów, którzy doświadczają nawracających objawów lub zaostrzeń pomimo zastosowania leczenia 4. stopnia można rozważyć:

- dodanie do schematu leczenia omalizumabu u osób z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną,
- dodanie do schematu leczenia tiotropium podawanego za pomocą inhalatora typu miękkiej mgły w dawce 5 µg/dzień u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z zaostrzeniami w wywiadzie,
- dodanie do schematu leczenia mepolizumabu u pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat z ciężką astmą eozynofilową,
- dodanie do schematu leczenia niskich dawek doustnych GKS,
- termoplastykę oskrzeli wybranym chorym (*Rothe 2018*).

#### 2.11.2.7 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Zgodnie z zaleceniami **National Institute for Health Care Excellence** opublikowanymi w 2017 r. u dzieci w wieku 5-16 lat i osób w wieku  $\geq 17$  lat, u których nie osiągnięto kontroli objawów astmy za pomocą niskich dawek wziewnych kortykosteroidów stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego należy rozważyć dodanie do schematu leczenia LTRA a następnie ocenić odpowiedź na leczenie po upływie 4-8 tygodni. W przypadku dalszego braku kontroli objawów astmy należy przerwać zamienić LTRA na LABA, a jeśli terapia ta nie przyniesie oczekiwanych rezultatów należy rozważyć zastosowanie schematu MART (wziewny kortykosteroid i szybkodziałający LABA np. formoterol w pojedynczym inhalatorze stosowane zarówno w leczeniu podtrzymującym jak i doraźnie), z niską dawką wziewnych kortykosteroidów (w przypadku dzieci z pediatryczną niską dawką; należy upewnić się, że pacjent rozumie i jest zdolny do prawidłowego zastosowania schematu MART). W przypadku braku kontroli objawów astmy podczas stosowania schematu MART można rozważyć zwiększenie dawki wziewnych kortykosteroidów do średnich, a jeśli objawy nadal się utrzymują należy przeprowadzić konsultację z lekarzem specjalizującym się w leczeniu astmy i rozważyć zwiększenie dawki wziewnego kortykosteroidu do wysokiej lub próbę leczenia dodatkowym lekiem (np. teofiliną) (*NICE 2017*).

Na portalu brytyjskiej agencji **National Institute for Health and Care Excellence** odnaleziono raporty dotyczące rekomendacji terapeutycznych ciężkiej postaci astmy oskrzelowej. W tabeli poniżej podsumowano zalecenia.

Tabela 22. Rekomendacje NICE dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej.

Lek	Rekomendowane wskazanie
<b>BENRALIZUMAB</b> <sup>#</sup> (NICE 2019)	<p>Rekomenduje się dołączenie benralizumabu (<i>add-on therapy</i>) w leczeniu ciężkiej eozynofilowej astmy oskrzelowej po niepowodzeniu terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby u dorosłych pomimo stosowania terapii podtrzymującej uwzględniającej wysokie dawki wziewnych GKS i LABA po spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ eozynofilia krwi obwodowej <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l + <math>\geq 4</math> zaostrzenia choroby wymagające podania systemowo GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub pacjent przewlekłe stosuje doustne GKS (ekwiwalent prednizonu w dawce 5 mg) przez ostatnie 6 miesięcy* lub</li> <li>■ eozynofilia krwi obwodowej <math>\geq 400</math> kom./<math>\mu</math>l + <math>\geq 3</math> zaostrzenia choroby wymagające podania systemowego GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy<sup>^</sup></li> </ul>
<b>RESLIZUMAB</b> (NICE 2017b)	<p>Rekomenduje się dołączenie reslizumabu (<i>add-on therapy</i>) w leczeniu ciężkiej eozynofilowej astmy po niepowodzeniu terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby u dorosłych pomimo stosowania terapii podtrzymującej uwzględniającej wysokie dawki wziewnych GKS skojarzone z innym lekiem po spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ eozynofilia krwi obwodowej <math>\geq 400</math> kom./<math>\mu</math>l;</li> <li>■ <math>\geq 3</math> ciężkie zaostrzenia astmy wymagające systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</li> </ul>
<b>MEPOLIZUMAB</b> (NICE 2017a)	<p>Rekomenduje się dołączenie mepolizumabu (<i>add-on therapy</i>) w leczeniu pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową u dorosłych po spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ eozynofilia krwi obwodowej <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>■ <math>\geq 4</math> zaostrzenia astmy wymagające systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub przewlekłe stosowanie GKS doustnych w dawce odpowiadającej ekwiwalentowi 5 mg/d prednizonu w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> </ul>
<u>Produkt leczniczy w trakcie oceny</u>	
<b>DUPILUMAB</b> (NICE 2019a, NICE 2020)	<p>Dupilumab w trakcie oceny słuszności finansowania w zarejestrowanym wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy po niepowodzeniu stosowania leków kontrolujących przebieg choroby (w tym umiarkowanymi i wysokimi dawkami wziewnych GKS i LABA/LTRA/teofiliną lub agonistami receptorów muskarynowych) u dorosłych i dzieci <math>\geq 12</math> r.</p> <p style="text-align: center;">Wstępna rekomendacja: negatywna</p>
<b>OMALIZUMAB</b> (NICE 2013)	<p>Rekomenduje się dołączenie omalizumabu (<i>add-on therapy</i>) jako opcji terapeutycznej w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej u pacjentów w wieku <math>\geq 6</math> lat, którzy wymagają przewlekłej lub częstej terapii doustnymi GKS (<math>\geq 4</math> kursy GKS w poprzednim roku).</p>
*	pacjent spełnia kryteria włączenia leczenia mepolizumabem;
^	pacjent spełnia kryteria włączenia leczenia reslizumabem;
#	w rekomendacjach podkreślono, że jeśli spełnione zostają kryteria włączenia leczenia benralizumabem, mepolizumabem i reslizumabem decyzja dotycząca właściwej terapii powinna uwzględniać najtańszą opcję.

### 2.11.2.8 Canadian Thoracic Society (CTS)

Zalecenia opracowane w 2017 r. przez **Canadian Thoracic Society** odnoszące się m.in. do terapii astmy ciężkiej, niekontrolowanej u dzieci ( $\geq 6$  lat) i młodzieży (12-17 lat) oraz dorosłych wskazują, że u osób w wieku  $\geq 12$  lat stosujących wziewne kortykosteroidy/LABA możliwe jest dodanie do schematu leczenia bromku tiotropium w dawce 5  $\mu$ g (2 inhalacje po 2,5  $\mu$ g) 1  $\times$  dziennie, gdyż wykazano, że postępowanie takie jest bezpieczne i dobrze tolerowane (CTS 2017).



Zastosowanie omalizumabu można rozważać u osób w wieku  $\geq 6$  lat z ciężką astmą, które jest niewystarczająco kontrolowana pomimo wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i przynajmniej jednego innego leku i które są uczulone na przynajmniej jeden alergen całoroczny z stężeniem IgE w surowicy między 30-1300 IU/ml (osoby w wieku 6-11 lat) lub 30-700 IU/ml ( $\geq 12$  lat). Ze względu na znane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem wziewnych kortykosteroidów w wysokich dawkach u dzieci, stosowanie omalizumabu powinno być rozważone u dzieci i młodzieży, u których odnotowano wielokrotnie zaostrzenia lub słabą kontrolę po przerwaniu terapii wziewnymi kortykosteroidami w umiarkowanych do wysokich dawkach oraz co najmniej jednym innym lekiem (CTS 2017).

W odniesieniu do terapii anti-IL5 leczenie może być rozważone u dorosłych pacjentów  $\geq 18$  rż z ciężką eozynofilową postacią astmy oskrzelowej, u których obserwuje się nawracające zaostrzenia choroby pomimo optymalnego leczenia uwzględniającego wysokie dawki wziewnych GKS i co najmniej jednym lekiem kontrolującym przebieg choroby. Ponadto, terapia ta jest zalecana również u dorosłych z astmą eozynofilową steroidozależną. Autorzy zaznaczają, że analiza poziomu eozynofili we krwi obwodowej może wskazać chorych, którzy odpowiedzą na zastosowane leczenie anti-IL5. Większą redukcję w liczbie zaostrzeń astmy obserwowano wśród pacjentów z wyższymi wartościami eozynofilii krwi obwodowej. Dla benralizumabu określono wartość progową eozynofilii na poziomie  $\geq 300$  kom./ $\mu$ l (CTS 2017).

### 2.11.2.9 Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)

Odnaleziono wytyczne hiszpańskiego towarzystwa *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery* opublikowane w 2015 roku dotyczące leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy. Wśród terapii biologicznych autorzy wyróżniają możliwość leczenia omalizumabem wskazanym w terapii dodatkowej (*add-on*) dorosłych i dzieci  $\geq 6$  rż. z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i przewlekłą alergią, upośledzoną funkcją płuc i potwierdzonymi ciężkimi zaostrzeniami pomimo prawidłowego leczenia (B-R2). W dokumencie wspomniano również o mepolizumabie, którego skuteczność w momencie opracowywania zaleceń nie była do końca poznana. Podkreślono jednak obiecujące wyniki zastosowania w leczeniu astmy eozynofilowej (A-R1, B-R2). Dodatkowo, autorzy wspomnieli o zachęcających doniesieniach dotyczących skuteczności reslizumabu i benralizumabu (B-R2). Należy mieć na uwadze, że rekomendacje zostały opublikowane w 2015 r., a zawarte tam informacje nie są aktualne i powinny być traktowane orientacyjnie (SEPAR 2015).

### 2.11.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Astma oskrzelowa to choroba przewlekła i nieuleczalna. Głównym założeniem leczenia tej jednostki chorobowej jest kontrola częstości oraz intensywności objawów. W leczeniu astmy zastosowanie znajduje kilka grup leków, a wybór odpowiedniej terapii uzależniony jest od indywidualnych preferencji pacjenta oraz historii przebiegu choroby. W postępowaniu standardowym najbardziej efektywną metodą leczenia jest terapia wziewnymi glikokortykosteroidami. W przypadku większości chorych zastosowanie przewlekłe niewielkich dawek są skuteczne i wystarczające. W terapii chorych nierzadko stosuje się również leki rozszerzające oskrzela w postaci krótko lub długodziałających  $\beta_2$ -mimetyków. Należy jednak zaznaczyć, że preparaty te są zazwyczaj stosowane doraźnie i nie powinny być podstawą terapii farmakologicznej (NFZ 2020). Ponadto, w terapii chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej zastosowanie znajdują ponadto doustne glikokortykosteroidy (GINA 2020).

Istnieje grupa chorych, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów astmy za pomocą standardowego postępowania. Według kryteriów GINA z ciężką postacią astmy oskrzelowej mamy do czynienia, gdy nie udaje się uzyskać kontroli choroby pomimo stosowania się do zaleceń leczenia maksymalnymi optymalnymi dawkami leków stopnia 4. lub 5. wg klasyfikacji GINA. W przypadku takich pacjentów leczenie opiera się na dołączeniu dodatkowych leków do terapii podstawowej. Wśród technologii, które można dodać wyróżnia się tiotropium, LTRA i niskie dawki makrolidów oraz leczenie biologiczne (GINA 2020).

Przedmiotem niniejszego opracowania jest leczenie pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej wobec powyższego w niniejszym podsumowaniu przedstawiono głównie zalecenia dotyczące leczenia biologicznego.

Tabela 23. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.

Towarzystwo	Rok	Rekomendacja
<b>Wytyczne krajowe</b>		
<i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne</i>	2020	<b>OMALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu pacjentów z ciężką astmą alergiczną, IgE 30-1500 IU/ml i dodatkimi terami skórnymi alergicznymi lub testem sIgE w kierunku przetrwałych alergenów. <b>MEPOLIZUMAB, BENRALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy z eozynofilią obwodową $\geq 350$ kom./ $\mu$ l w ciągu ostatniego roku
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
<i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i>	2020	<b>ANTY-IgE</b> – leczenie ciężkiej astmy alergiczej jako terapia <i>add-on</i> u pacjentów, u których stwierdza się dodatnie testy skórne lub obecność specyficznych IgE, całkowite stężenie IgE i masa ciała w granicach normy oraz w ostatnim roku występowały zaostrzenia.

Towarzystwo	Rok	Rekomendacja
		<p><b>ANTY-IL5/ANTY-IL5R</b> – leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów, u których występowały zaostrzenia w ostatnim roku oraz eozynofilia krwi obwodowej wynosi <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l.</p> <p><b>ANTY-IL4R</b> – leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej lub typu 2 u pacjentów, u których występowały zaostrzenia w ostatnim roku, eozynofilia krwi obwodowej wynosiła <math>\geq 150</math> kom./<math>\mu</math>l lub FeNO <math>\geq 25</math> ppb lub występuje konieczność podtrzymującego stosowania doustnych GKS.</p> <p><b>Benralizumab jest rekomendowany do stosowania u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5.</b></p>
Asthma and Respiratory Foundation New Zealand (ARFNZ)	2020	<p>Autorzy podkreślają rolę przeciwciał monoklonalnych w leczeniu populacji pacjentów z ciężką, niekontrolowaną postacią astmy.</p> <p><b>OMALIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu pacjentów z wieku <math>\geq 6</math> lat.</p> <p><b>MEPOLIZUMAB</b> – rekomendowany w leczeniu pacjentów z wieku <math>\geq 12</math> lat.</p>
National Asthma Council Australia (NACA)	2020	<p><b>BENRALIZUMAB</b> – terapia dodatkowa (<i>add-on</i>) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy eozynofilowej u dorosłych i młodzieży <math>\geq 12</math> rż.</p> <p><b>MEPOLIZUMAB</b> – terapia dodatkowa (<i>add-on</i>) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy eozynofilowej u dorosłych i młodzieży <math>\geq 12</math> rż.</p> <p><b>OMALIZUMAB</b> – terapia dodatkowa (<i>add-on</i>) w leczeniu ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci <math>\geq 6</math> rż.</p>
British Thoracic Society – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS-SIGN)	2019	<p><b>OMALIZUMAB, MEPOLIZUMAB, RESLIZUMAB, BENRALIZUMAB</b> – zaleca się rozważenie terapii u pacjentów z ciężką postacią astmy, leczonych wysokimi dawkami GKS doustnych.</p>
European Respiratory Society – American Thoracic Society (ERS-ATS)	2019	<p>Rekomenduje się zastosowaniu terapii biologicznych – anty-IL5 (<b>mepolizumab, reslizumab</b>) oraz anty-IL5R (<b>benralizumab</b>) – w ramach terapii dodatkowej (<i>add-on</i>) u dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą o eozynofilowym fenotypie</p>
The Swiss Guidelines	2018	<p>U pacjentów, u których obserwuje się nawracające objawy lub zaostrzenia pomimo zastosowania leczenia 4. Stopnia, w ramach 5. stopnia leczenia należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dodanie <b>omalizumabu</b> u pacjentów z astmą alergiczną umiarkowaną do ciężkiej;</li> <li>▪ dodanie <b>tiotropium</b> za pomocą inhalatora typu miękkiej mgły u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat z zaostrzeniami w wywiadzie</li> <li>▪ dodanie <b>mepolizumabu</b> u pacjentów w wieku <math>\geq 12</math> lat z ciężką astmą eozynofilową</li> <li>▪ termoplastykę oskrzeli.</li> </ul>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2013 - 2020	<p><b>BENRALIZUMAB</b> – leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l + <math>\geq 4</math> zaostrzenia choroby wymagające podania systemowo GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub pacjent przewlekłe stosuje doustne GKS (ekwiwalent prednizonu w dawce 5 mg) przez ostatnie 6 miesięcy lub eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 400</math> kom./<math>\mu</math>l + <math>\geq 3</math> zaostrzenia choroby wymagające podania systemowego GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p><b>RESLIZUMAB</b> – leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej u pacjentów z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 400</math> kom./<math>\mu</math>l oraz <math>\geq 3</math> ciężkimi zaostrzeniami astmy wymagającymi systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p><b>MEPOLIZUMAB</b> – leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej, odpornej na leczenie u pacjentów z eozynofilią krwi obwodowej <math>\geq 300</math> kom./<math>\mu</math>l w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz <math>\geq 4</math> zaostrzeniami astmy wymagającymi systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub przewlekłe stosowanie GKS doustnych w dawce odpowiadającej ekwiwalentowi 5 mg/d prednizonu w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</p> <p>DUPILUMAB* - wstępnie nie rekomendowany w leczeniu ciężkiej astmy po niepowodzeniu stosowania leków kontrolujących przebieg choroby (w tym umiarkowanymi i wysokimi dawkami</p>

Towarzystwo	Rok	Rekomendacja
		wziewnych GKS i LABA/LTRA/teofiliną lub agonistami receptorów muskarynowych) u dorosłych i dzieci $\geq 12$ rż. <b>OMALIZUMAB</b> – leczenie ciężkiej postaci astmy alergicznej IgE-zależnej u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat, którzy wymagają przewlekłej lub częstej terapii doustnymi GKS ( $\geq 4$ kursy GKS w po-przednim roku).
Canadian Thoracic Society (CTS)	2017	<b>OMALIZUMAB</b> – zalecany u pacjentów osób w wieku $\geq 6$ lat z ciężką astmą, które jest niewystarczająco kontrolowana pomimo wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i przynajmniej jednego innego leku i które są uczulone na przy-najmniej jeden alergen całoroczny z stężeniem IgE w surowicy między 30-1300 IU/ml (osoby w wieku 6-11 lat) lub 30-700 IU/ml ( $\geq 12$ lat). <b>ANTY-IL5</b> – zalecane u dorosłych pacjentów $\geq 18$ rż z ciężką eozynofilową postacią astmy oskrzelowej, u których obserwuje się nawracające zaostrzenia choroby pomimo optymalnego leczenia uwzględniającego wysokie dawki wziewnych GKS i co najmniej jeden lek kontrolujący przebieg choroby. Ponadto, terapia ta jest zalecana również u dorosłych z astmą eozynofilową steroidozależną.
Spanish Society of Pulmonary and Thoracic Surgery (SEPAR)	2015	<b>OMALIZUMAB</b> – leczenie dorosłych i dzieci $\geq 6$ rż. z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i przewlekłą alergią, upośledzoną funkcją płuc i potwierdzonymi ciężkimi zaostrzeniami pomimo prawidłowego leczenia.

\* w momencie tworzenia niniejszego raportu produkt leczniczy poddawany ocenie NICE.

Podsumowując, w leczeniu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej w ramach terapii dodatkowej (*add-on*) eksperci wyróżniają możliwość zastosowania leczenia biologicznego. Wśród wspomnianych technologii w zależności od mechanizmu działania wyróżnia się omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab. Autorzy wytycznych zgodnie rekomendowali zastosowanie omalizumabu w terapii pacjentów z ciężką postacią astmy alergicznej. Z kolei, mepolizumab, reslizumab i benralizumab były wskazywane jako skuteczne terapie w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. W zależności od źródła, autorzy podawali różne progi odcięcia poziomu eozynofilii we krwi obwodowej uprawniające do wdrożenia leczenia konkretnym preparatem anti-IL5. Należy jednak zwrócić uwagę, że według doniesień naukowych pomimo powszechnie przyjętej strategii wskazującej na większe korzyści z zastosowania terapii anti-IL5 wśród pacjentów z wyższym poziomem eozynofilów we krwi obwodowej, sugeruje się, że określony poziom eozynofilii we krwi  $\geq 150/\mu\text{l}$  dla mepolizumabu,  $\geq 300/\mu\text{l}$  dla benralizumabu i  $\geq 400/\mu\text{l}$  dla reslizumabu nie jest bezwzględnym progiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ korzyści kliniczne można nadal obserwować u pacjentów z wynikami poniżej tych wartości (*ERS/ATS 2020*).

#### 2.11.4 Leczenie refundowane w Polsce

Do niedawna w Polsce jedynym dostępnym leczeniem finansowanym ze środków publicznych dla grupy pacjentów z ciężką astmą oskrzelową były systemowe GKS, które poprawiały kontrolę astmy za cenę występowania niekorzystnych, nierzadko poważnych objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Pojawienie się terapii biologicznych stworzyło szansę poprawy kontroli objawów astmy u pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej postaci, u których standardowe leczenie nie przynosiło oczekiwanego efektu,

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

konieczne było stosowanie systemowych glikokortykosteroidów, często w wysokich dawkach (*Kupryś-Lipińska 2015*).

W tabeli poniżej przedstawiono grupy leków refundowanych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej wraz z wskazaniami rejestracyjnymi i refundacyjnymi.

Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej (*MZ 21/12/2020*).

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
<b>Leki stosowane doraźnie</b>				
<b>B-MIMETYKI WZIEWNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE (SABA)</b>	<b>FENOTEROL</b> [Berotec N]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie objawowe ostrych napadów astmy oskrzelowej oraz innych stanów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych, np. przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli. U pacjentów z napadami astmy oskrzelowej lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), reagującą na leczenie steroidami, należy brać pod uwagę jednoczesne leczenie przeciwzapalne.</li> <li>▪ Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej (<i>ChPL Berotec N 2014</i>).</li> </ul>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wziewna
	<b>SALBUTAMOL</b> [Aspulmo, Buventol easyhaler, Sabumalin, Salbutamol hasco, Ventolin]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie skurczu oskrzeli lub odwracalnej obturacji dróg oddechowych.</li> <li>▪ Zapobiegawczo przed wysiłkiem fizycznym u pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami wywołującymi zwykle napady duszności.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy szczególnie zalecany w leczeniu astmy o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych glikokortykosteroidów. (<i>ChPL Aspulmo 2018</i>).</p>		
<b>LEKI PRZECIWCHELI- NERGICZNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE</b>	<b>IPRATROPIUM</b> [Atrodil, Atrovent, Atrovent N]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany jako produkt rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym stanów skurczowych oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc) oraz w astmie oskrzelowej (<i>ChPL Atrodil 2014</i>).</li> </ul>	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	
<b>DOUSTNE GKS</b>	<b>PREDNIZON</b> [Encorton]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Astma oskrzelowa (<i>ChPL Encorton 2013</i>).</li> </ul>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	Doustna
	<b>PREDNIZOLON</b> [Encortolon, Predasol]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Astma oskrzelowa (<i>ChPL Encortolon 2013</i>).</li> </ul>		

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
	<b>METYLOPREDNIZOLON</b> [Depo-medrol, Medrol, Meprelon, Metypred, Solu-medrol]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Astma oskrzelowa (<i>ChPL Metypred 2019</i>).</li> </ul>	wydania decyzji	
<b>Leki kontrolujące przebieg choroby</b>				
<b>B-MIMETYKI WZIEWNE DŁUGO- DZIAŁAJĄCE (LABA)</b>	<b>FORMOTEROL</b> [Foradil, Foramed, Zafiron, Oxodil PPH, Atimos, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Rasyhaler, Oxis Turbohaler]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową, jako uzupełnienie terapii kortykosteroidami podawanymi wziewnie (<i>ChPL Foradil 2018</i>).</li> </ul>		
	<b>SALMETEROL</b> [Pulmoterol, Pulveril, Serevent, Serevent Dysk]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</li> <li>▪ Wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami).</li> <li>▪ Wskazany u pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem.</li> <li>▪ U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dotychczasowe stosowanie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby. (<i>ChPL Pulmoterol 2013</i>).</li> </ul>	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Wziewna
	<b>BUDEZONID</b> [BDS N, Benodil, Budelin Novolizer, Budesonide Easyhaler, Budezonid LEK-AM, Budiair, Budixon Neb, Miflonide Breezhaler, Nebbud, Pulmicort, Pulmicort Turbohaler, Ribuspir]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane (<i>ChPL Nebbud 2017</i>).</li> </ul>		
<b>GKS WZIEWNE</b>	<b>CYKLEZONID</b> [Alvesco]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) (<i>ChPL Alvesco 2014</i>).</li> </ul>		
	<b>FLUTYKAZON</b> [Flutixon Neb, Flixotide, Flixotide Dysk, Flutixon]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany u dorosłych w zapobiegawczym leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ astmy łagodnej – u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela;</li> <li>○ astmy umiarkowanej – niestabilna lub nasilająca się astma, mimo</li> </ul> </li> </ul>		

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
		<p>regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o astmy ciężkiej – u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy.</li> </ul> <p>Rozpoczęcie stosowania propionianu flutykazonu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki steroidów stosowanych doustnie albo całkowicie je odstawić (<i>ChPL Flutixon 2015</i>).</p>		
	<b>MOMETAZON</b> [Asmanex Twisthaler]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu podtrzymującym przewlekłej astmy oskrzelowej (<i>ChPL Asmanex Twisthaler 2013</i>).</li> </ul>		
<b>LEKI PRZECIWLEUKOTRIE- NOWE (LTRA)</b>	<b>MONTELUKAST</b> [Asmenol, Astmodil, Milukante, Monkasta, Montelukast Bluefish, Montelukast Sandoz, Orilukast, Promonta, Romilast]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi <math>\beta</math>-agonistami są niezadowolające.</li> <li>▪ Może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych.</li> <li>▪ Stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny. (<i>ChPL Asmenol 2016</i>).</li> </ul>		Doustna
<b>DŁUGODZIAŁAJĄCY ANTAGONIŚCI MU- SKARYNOWI (LAMA)</b>	<b>TIOTROPIUM</b> [Braltus, Spiriva, Srivasso, Spiriva Respimat]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (<i>ChPL Braltus 2019</i>).</li> </ul>	Brak refundacji w leczeniu astmy oskrzelowej	Wziewna
<b>PREPARATY ZŁO- ŻONE</b>	<b>BUDEZONID + FORMOTEROL</b> [Airbufo Forspiro, Symbicort Turbohaler, Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeznaczony do systematycznego leczenia pacjentów z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych, gdy:</li> </ul>	<p>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.</p>	Wziewna

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub</li> <li>○ objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych stosowanych osobno. (<i>ChPL Symbicort Turbohaler 2020</i>).</li> </ul>		
	<p><b>FLUTYKAZON + SALMETEROL</b> [AirFluSal Forspiro, Asaris, Combaterol, Salfumix Easyhaler, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Symfusal]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego <math>\beta_2</math>-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego <math>\beta_2</math>-mimetyku, stosowanego doraźnie, lub</li> <li>○ u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym <math>\beta_2</math>-mimetykiem. (<i>ChPL Asaris 2012</i>).</li> </ul> </li> </ul>		
	<p><b>BEKLOMETAZON + FORMOTEROL</b> [Fostex]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego <math>\beta_2</math>-agonisty lub</li> <li>○ u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających <math>\beta_2</math>-agonistów. (<i>ChPL Fostex 2020</i>).</li> </ul> </li> </ul>		
	<p><b>FENOTEROL + IPRATROTIIUM</b> [Berodual, Berodual N]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych: astmy oskrzelowej oraz przewlekłego</li> </ul>		



Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc. ( <i>ChPL Berodual 2005</i> ).				
<b>Leki o działaniu immunomodulującym</b>				
<b>LEKI BIOLOGICZNE</b>	<b>OMALIZUMAB</b> [Xolair]	<p>Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat). Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważyć jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).</p> <p><u>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)</u></p> <p>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 &lt;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 <math>\beta</math>-2.</p> <p><u>Dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat)</u></p> <p>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, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów <math>\beta</math>-2. (<i>ChPL Xolair 2020</i>).</p>	B.44	Podskórna
	<b>MEPOLIZUMAB</b> [Nucala]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (<i>ChPL Nucala 2020</i>).</li> </ul>		Podskórna

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
	<b>BENRALIZUMAB</b> [Fasenra]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi <math>\beta</math>-mimetykami (<i>ChPL Fasenra 2020</i>).</li> </ul>		Podskórna
<b>METYLOKSANTYNY</b>	<b>TEOFILINA</b> [Euphyllin Long, Theospirex Retard, Theovent]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie i zapobieganie skurczom oskrzeli w przewlekłych chorobach układu oddechowego, takich jak: astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozedma płuc). Teofilina nie powinna być stosowana jako pierwszy wybór w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). (<i>ChPL Theovent 2010</i>).</li> </ul>	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>	Doustna

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu astmy oskrzelowej objęte są preparaty stosowane w ramach leczenia doraźnego, kontrolującego przebieg choroby oraz immunomodulującego. Wśród terapii stosowanych doraźnie wyróżnia się możliwość zastosowania  $\beta$ -mimetyków krótkodziałających, leków przeciwcholinergicznych oraz doustnych glikokortykosteroidów. W ramach długotrwałej terapii kontrolującej przebieg choroby refundacją w Polsce objęte są grupy leków:  $\beta$ -mimetyki długodziałające, wziewne glikokortykosteroidy, leki przeciwcholinergiczne oraz preparaty złożone w tym połączenie budesonidu z formoterolem, flutykazonu z salmeterolem, beklometazonu z formoterolem lub fenoterolu z ipratropium. Z kolei wśród leków należących do preparatów immunomodulujących wyróżnia się leki biologiczne oraz metyloksantyny. Doustnie podawana teofilina z grupy metyloksantyn jest objęta finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w leczeniu i zapobieganiu skurczom oskrzeli w przewlekłych chorobach układu oddechowego, w tym w astmie oskrzelowej. Wśród leków biologicznych objętych refundacją w Polsce wyróżnia się omalizumab, mepolizumab i benralizumab. Wszystkie trzy technologie są dostępne w ramach programu lekowego B.44 (MZ 21/12/2020).

Od 2013 roku w Polsce Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje leczenie ciężkiej postaci astmy oskrzelowej w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”. Szczegóły dotyczące programu lekowego w rozdziale 11.10. Pacjenci z rozpoznaniem astmy oskrzelowej, po spełnieniu kryteriów włączenia, mogą być leczeni

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

w ramach refundowanego programu lekowego finansującego trzy technologie lekowe: omalizumab, mepolizumab i benralizumab. Chorzy o udokumentowanym ciężkim przebiegu choroby kwalifikowani są na podstawie kryteriów określonych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Pełnia terapia trwa co najmniej 24 miesiące. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może podjąć decyzję o ponownym rozpoczęciu leczenia (tą samą substancją czynną) stosowanego przed zawieszeniem terapii. W przypadku zajścia w ciążę leczenie również pozostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia obowiązuje obserwacja i kontrola astma (wizyty co 4-6 tygodni), a po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli objawów. U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu. Chory może być ponownie zakwalifikowany do powyższego programu lekowego o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia (MZ 21/12/2020). W tabeli poniżej podsumowano kryteria włączenia i wykluczenia uwzględnione w powyższym programie lekowym.

Tabela 25. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.44 "Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)" (MZ 21/12/2020).

Lek	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Dawkowanie
	<b>LECZENIE CIĘŻKIEJ ASTMY ALERGICZNE IgE-ZALEŻNEJ</b>		
<b>OMALIZUMAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 6</math> rż. z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergenów całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;</li> <li>• konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt; 1000</math> <math>\mu\text{g}</math> dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 12</math> lat, u dzieci w wieku 6-11 lat <math>&gt; 400</math> <math>\mu\text{g}</math> lub innego wziewnego GKS w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi GINA w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę [długodziałający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długodziałający blocker receptora muskarynowego]);</li> <li>• <math>\geq 2</math> epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych GKS lub zwiększania ich dawki u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 12</math> lat, które stosują je przewlekłe, u dzieci w wieku 6-11 lat – <math>\geq 2</math> epizodów zaostrzeń w roku mimo stosowania wziewnych GKS;</li> <li>• całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;</li> <li>• stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> na alergenów całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy <math>&lt; 76</math> j.m./ml;</li> <li>• spełnienie <math>\geq 2</math> z poniższych kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ <math>&gt; 1,5</math> pkt)</li> <li>o hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzeń astmy</li> <li>o incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości</li> <li>o utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> <math>&lt; 80\%</math> wartości należytnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF <math>&gt; 30\%</math>)</li> <li>o pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini AQLQ <math>&lt; 5,0</math> punktów u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 12</math> lat lub mini PAQLQ <math>&lt; 5,0</math> punktów u dzieci w wieku 6-11 lat)</li> </ul> </li> <li>• masa ciała 20-150 kg</li> <li>• niepalenie tytoniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;</li> <li>• niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o poprawa kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o <math>\geq 0,5</math> punktu (w porównaniu z wizytę w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem)</li> <li>o poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ o <math>\geq 0,5</math> punktu u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 12</math> lat, miniPAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (w porównaniu z wizytę w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem)</li> <li>o zmniejszenie dawki doustnego GKS o <math>\geq 5</math> mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytę w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem)</li> </ul> </li> <li>• palenie tytoniu;</li> <li>• niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</li> <li>• podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</li> <li>• wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu.</li> </ul>	<p>Omalizumab podawany jest w dawce <b>75 do 600 mg</b> w 1-4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg przy schemacie podawania co 2 tygodnie.</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania określony jest na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml) oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg). Tabele dawkowania zawarte w ChPL.</p>

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Lek	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Dawkowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.</li> </ul>		

#### LECZENIE CIĘŻKIEJ ASTMY EOZYNOFILOWEJ

MEPOLIZUMAB \ BENRALIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci &gt; 18 rż. z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili w krwi na poziomie <math>\geq 350</math> kom./<math>\mu</math>l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację choroby do udziału w programie;</li> <li>konieczność stosowania wysokich dawek GKS (&gt; 1000 <math>\mu</math>g dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego GKS w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi GINA w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę [długodziałający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długodziałający bloker receptora muskarynowego]);</li> <li><math>\geq 2</math> epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych GKS lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;</li> <li>natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> &lt; 80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ &gt; 1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini AQLQ &lt; 5,0 pkt), mimo stosowanego leczenia;</li> <li>wykluczenie innych zespołów hipereozynofilii;</li> <li>niepalenie tytoniu;</li> <li>wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</li> <li>wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie zaostrzenia astmy w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;</li> <li>u pacjentów, których przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekłe systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o <math>\leq 30\%</math>;</li> <li>ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);</li> <li>brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o <math>\geq 0,5</math> pkt [w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem]);</li> <li>brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o <math>\geq 0,5</math> pkt [w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowana pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem]);</li> <li>palenie tytoniu;</li> <li>niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</li> <li>podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</li> <li>wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabu;</li> </ul>	<p>Mepolizumab podawany w dawce <b>100 mg podskórnie</b> co 4 tygodnie.</p> <p>Zalecana dawka benralizumabu wynosi <b>30 mg</b> we wstrzyknięciu <b>podskórnym</b> co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z ChPL).</p> <p>Zalecana dawka dla pacjentów, którzy kontynuują leczenie po zawieszeniu w programie wynosi 30 mg we wstrzyknięciach podskórnych co 8 tygodni, jeśli czas od ostatniej dawki leku przed zawieszeniem był <math>\leq 8</math> tygodni. Jeśli czas od ostatniej dawki leku wynosił &gt; 8 tygodni to zalecana dawka wynosi 30 mg co 4 tyg. w przypadku</p>
----------------------------	---	---	---

Lek	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Dawkowanie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia.</li> </ul>	<p>pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.</p>

**GKS** – Glikokortykosteroidy; **GINA** – *The Global Initiative for Asthma*; **ACQ** – *Asthma Control Questionnaire*; **FEV<sub>1</sub>** – natężona pierwszosekundowa objętość wydechu (z ang. *Forced Expiratory Volume in the first second*); **PEF** – szczytowy przepływ wydechowy (z ang. *Peak Expiratory Flow*); **ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

### 3 Wybór populacji docelowej

Wybór populacji docelowej zostanie oparty na wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) oraz obowiązujących i proponowanych zapisach programu lekowego dla ciężkiej astmy eozynofilowej.

Produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) jest zarejestrowany w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami (*ChPL Fasnera 2020*).

Benralizumab jest aktualnie finansowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej”. Kryteria kwalifikacji do leczenia tym lekiem spełniają pacjenci dorośli z rozpoznaniem ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej identyfikowanej poprzez liczbę eozynofili w krwi na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu$ l w ciągu ostatniego roku (szczegółowe kryteria aktualnie obowiązującego programu lekowego zostały przedstawione w rozdziale 11.10) (*MZ 21/12/2020*).

Pomimo powszechnie przyjętej strategii wskazującej na większe korzyści z zastosowania terapii anti-IL5 wśród pacjentów z wyższym poziomem eozynofili w krwi obwodowej, dostępne doniesienia naukowe nie wykazują, że określone poziomy eozynofili w krwi są bezwzględnym progiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ korzyści kliniczne można nadal obserwować u pacjentów z wynikami poniżej tych wartości (*ERS/ATS 2020*). Dotyczy to zwłaszcza podgrupy chorych wymagających przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów, u których można oczekiwać dodatkowych korzyści klinicznych związanych z możliwością zakończenia ich przewlekłego stosowania i związanych z tym powikłań.

Wobec powyższego populację docelową dla ocenianej interwencji stanowią [REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted header text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 5 Opis ocenianej interwencji – Fasentra (benralizumab)

Produkt leczniczy Fasentra zawiera substancję aktywną – benralizumab – stanowiącą humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko eozynofilom. Mechanizm działania benralizumabu polega na łączeniu się z wysokim powinowactwem z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla IL-5R $\alpha$  (interleukina 5), znajdującym się na powierzchni eozynofili i bazofili, oraz indukcji apoptozy tych komórek na drodze cytotoksycznej reakcji mediowanej przeciwciałami (ADCC, z ang. *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*). Celem powyższej technologii jest redukcja eozynofilowego zapalenia stanowiącego podłoże astmy eozynofilowej (CHMP 2017).

9 listopada 2017 r. produkt leczniczy Fasentra (benralizumab) uzyskał pozytywną opinię komitetu *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dotyczącą rejestracji technologii w leczeniu ciężkiej, eozynofilowej astmy (CHMP 2017). Początkiem stycznia 2018 r. produkt Fasentra został zarejestrowany na terenie UE do stosowania we wskazaniu: **podtrzymujące leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta$ -mimetykami** (ChPL Fasentra 2020). Podobnie, na terenie USA produkt leczniczy Fasentra uzyskał rejestrację FDA we wskazaniu do dodatkowego (z ang. *add-on*) leczenia podtrzymującego ciężkiej postaci astmy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z podtypem eozynofilowym choroby (FDA Fasentra 2019). W Polsce od listopada 2019 r. benralizumab jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego B.44 we wskazaniu do leczenia pacjentów dorosłych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową z liczbą eozynofili na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu$ l (szczegóły w rozdziale 11.10) (MZ 21/12/2020).

Produkt leczniczy Fasentra podawany jest w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. Benralizumab przeznaczony jest do długotrwałego leczenia. W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej wznowić podawanie leku według ustalonego schematu. Zabronione jest podawanie podwójnej dawki leku. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podawania podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości, u pacjentów bez reakcji anafilaktycznej w wywiadzie, możliwe jest samodzielne podawanie przez pacjenta lub opiekuna. Samodzielne podawanie leku Fasentra jest dopuszczalne jedynie, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe u chorych poprzednio leczonych benralizumabem (ChPL Fasentra 2020).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fasenna (benralizumab) z dnia 18.02.2020 r. (*ChPL Fasenna 2020*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Fasenna (benralizumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1252/001 1 ampułko-strzykawka EU/1/17/1252/002 1 wstrzykiwacz
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18.08.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych
Kod ATC		R03DX10
Dostępne preparaty		Fasenna 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Fasenna 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R<math>\alpha</math>). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów</p>

Fasenna® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

FcγRIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (z ang. *natural killer*). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, z ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

#### *Wpływ na eozynofile we krwi*

Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitej deplecji eozynofilów we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez całe leczenie. Deplecji eozynofilów we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozynofilów (*eosinophil granule protein*) neurotoksyny eozynofilowej (EDN, z ang. *eosinophil derived neurotoxin*) w surowicy oraz białka kationowego eozynofilów (ECP, z ang. *eosinophil cationic protein*), a także zmniejszenie liczby bazofilów we krwi.

#### *Wpływ na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych*

Wpływ benralizumabu na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych pacjentów z astmą z podwyższoną liczbą eozynofilów w płwocinie (co najmniej 2,5%) oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym I fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym benralizumab podawano podskórnie w dawce 100 lub 200 mg. W tym badaniu mediana zmniejszenia liczby eozynofilów w błonie śluzowej dróg oddechowych w porównaniu z wartością początkową wyniosła 96% w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu ze zmniejszeniem o 47% w grupie placebo ( $p=0,039$ ).

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne benralizumabu były proporcjonalne do dawki u pacjentów z astmą, po podaniu podskórnym, w zakresie dawek od 2 do 200 mg.

#### *Wchłanianie*

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z astmą, okres półtrwania w fazie wchłaniania wyniósł 3,5 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowana całkowita biodostępność wyniosła około 59% i nie obserwowano klinicznie istotnych różnic we względnej biodostępności po podaniu w brzuch, udo lub górną część ramienia

#### *Dystrybucja*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji benralizumabu w kompartmentach centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,1 l i 2,5 l dla osoby o masie 70 kg.

#### *Metabolizm*

Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie; ich występowanie nie jest ograniczone do tkanki wątrobowej.

#### *Eliminacja*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej benralizumab wykazywał farmakokinetykę liniową i brak jest dowodów na szlak klirensu zależny od receptorów docelowych. Szacowany klirens ogólnoustrojowy benralizumabu wyniósł 0,29 l/dobę. Po podaniu podskórnym okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 15,5 dnia.

#### Specjalne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)*

**Wskazanie**

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie wpływa na klirens benralizumabu. Brak jest jednak dostępnych danych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

*Dzieci i młodzież*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne benralizumabu u młodzieży w wieku 12 do 17 lat odpowiadały właściwościom farmakokinetycznym u dorosłych. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania benralizumabu u dzieci (w wieku 5 do 11 lat).

*Płeć, rasa*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens benralizumabu.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na benralizumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens benralizumabu był porównywalny u pacjentów z wartościami klirensu kreatyniny od 30 do 80 ml/min i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania produktu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min; jednak benralizumab nie jest usuwany przez nerki.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na benralizumab. Przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie oczekuje się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens benralizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że początkowa wartość biomarkerów czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubiny) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens benralizumabu.

*Interakcje typu lek-lek*

Nie należy spodziewać się, by benralizumab wpływał na właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych podawanych jednocześnie. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że produkty lecznicze często podawane równocześnie (montelukast, paracetamol, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki makrolidowe i teofilina/aminofilina) nie wpływały na klirens benralizumabu u pacjentów z astmą.

Produkt leczniczy Fasnera jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β-mietykami.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4) pacjenci bez anafilaksji w wywiadzie i ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Fasnera, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe, a w razie konieczności będzie prowadził obserwację medyczną pacjenta. Samodzielne podanie produktu należy rozważyć jedynie u pacjentów poprzednio leczonych produktem Fasnera.

**Dawkowanie i sposób podawania****Dawkowanie**

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku.

**Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Faserna jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować przynajmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli zaostrzeń i liczby eozynofiliów we krwi.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku

*Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Faserna u dzieci w wieku od 6 lat do 18 lat. Brak jest dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 6 do 11 lat.

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy Faserna jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w udo lub brzuch. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje fachowy pracownik służby zdrowia lub opiekun, produkt można również wstrzyknąć w górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Produktu leczniczego Faserna nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, należy zasięgnąć porady lekarskiej. Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Faserna. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

*Reakcje nadwrażliwości*

Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka). Wymienione reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin po podaniu produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach). Czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu produktu Faserna może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem. Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Faserna należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Faserna i rozpocząć odpowiednie leczenie.

*Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe)*

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Faserna wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Faserna, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia produktem leczniczym Faserna i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciwpasożytnicze, leczenie produktem leczniczym Faserna należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Leczenie produktem leczniczym Fasnera powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ciężkiej astmy.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej” (MZ 21/12/2020). Kryteria włączenia ograniczają jednak pacjentów do podgrupy z eozynofilią  $\geq 350$  komórek/ $\mu\text{l}$  we krwi.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) był do tej pory trzykrotnie oceniany przez AOTMiT. W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wnioski refundacyjne wraz z rekomendacjami.

Tabela 28. Rekomendacje AOTMiT dotyczące słuszności finansowania produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) (na dzień: 11.01.2021 r.).

Data	Wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości	Opinia Prezesa Agencji
2020 (AOTMiT 146/2020)	Leczenie ciężkiej postaci eozynofilowej astmy oskrzelowej w ramach RDTL	RP uważa za <b>zasadne</b> objęcie finansowaniem dostępu do leku Fasnera (benralizumab) we wnioskowanym wskazaniu	Prezes AOTMiT opiniuje <b>pozytywnie</b> zasadność finansowania produktu Fasnera we wnioskowanym wskazaniu
2018 (AOTMiT 144/2018)	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10: J45)”	RP uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Fasnera we wnioskowanym wskazaniu <u>pod warunkiem</u> obniżenia kosztów leczenia.	Prezes AOTMiT opiniuje <b>pozytywnie</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Fasnera we wnioskowanym wskazaniu <u>pod warunkiem</u> obniżenia kosztów leczenia do niższych niż koszty terapii mepolizumabem i pogłębienia mechanizmów dzielenia ryzyka.
2020 (AOTMiT 46/2020)	Leczenie zespołu hipereozynofilowego (HES) (ICD-10: D72) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	RP uważa za <b>zasadne</b> objęcie finansowaniem dostępu do leku Fasnera (benralizumab) we wnioskowanym wskazaniu	Prezes AOTMiT opiniuje <b>pozytywnie</b> zasadność finansowania produktu Fasnera we wnioskowanym wskazaniu

RDTL ratunkowy dostęp do technologii lekowych.

Należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) jest objęty finansowaniem w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.44. Zlecenie 146/2020 dotyczące objęcia refundacją benralizumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczyło terapii jednego pacjenta, który od 2010 roku z przerwami leczony był omalizumabem (początkowo z bardzo dobrym efektem). Z uwagi na brak możliwości włączenia pacjenta do leczenia biologicznego dostępnego w danym momencie w warunkach polskich z powodu niespełnienia kryterium dotyczącego 6 miesięcznej przerwy po poprzednim leczeniu biologicznym, zlecono przygotowanie opinii AOTMiT w sprawie zasadności objęcia finansowaniem powyższego postępowania. W opinii Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT wnioskowane wskazanie jest rekomendowane (AOTMiT 146/2020). Ponadto, benralizumab był oceniany w 2018 r. w zakresie słuszności objęcia finansowaniem tej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Kryteria kwalifikacji do włączenia leczenia benralizumabem uwzględniały pacjentów dorosłych

z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili w krwi na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu\text{l}$ . W opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT refundacja wnioskowanego wskazania była zasadna, a produkt leczniczy Fasnera został uwzględniony w programie lekowym B.44 w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. (MZ 23/10/2019, AOTMiT 144/2018). Benralizumab uzyskał również pozytywną opinię w sprawie finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových w leczeniu zespołu hipereozynofilowego (AOTMiT 46/2020).

## 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w leczeniu ciężkiej postaci, niekontrolowanej astmy oskrzelowej (ICD-10 J45) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania benralizumabu odnaleziono na stronach: PBAC, CADTH, HAS, SMC, NICE oraz IQWiG. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.01.2021 r.

Tabela 29. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Faserna (benralizumab).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) jest w trakcie oceny we wskazaniu do leczenia ciężkiej postaci astmy eozynofilowej (PTAC 2020).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2018 2020	pozytywna	Rekomenduje się finansowanie benralizumabu w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną, ciężką postacią astmy eozynofilowej u chorych z eozynofilią obwodową $\geq 300$ kom./ $\mu$ l (PBAC 2018, PBAC 2018a, PBAC 2020).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	-	-	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) został poddany pełnej ocenie farmakoekonomicznej we wskazaniu do stosowania jako terapia podtrzymująca <i>add-on</i> u dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej niekontrolowanej pomimo wysokich dawek wziewnych GKS i LABA. Komitet HSE (z ang. <i>Health Services Executive</i> ) zatwierdził finansowanie po negocjacji kosztów leczenia (NCPE 2019). Ponadto dla benralizumabu wnioskowano o refundację w tym samym wskazaniu w ramach finansowania zaawansowanych technologii lekowych. Komitet NCPE nie rekomenduje przeprowadzenia analizy w przedstawionej cenie (NCPE 2020).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) spełnił kryteria wyłączenia z oceny przez AWMSG z uwagi na analizę NICE (AWMSG 2017).
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2019	pozytywna	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) uzyskały pozytywną rekomendację w sprawie słuszności objęcia finansowaniem we wskazaniu do leczenia w ramach terapii podtrzymującej <i>add-on</i> dorosłych z ciężką postacią astmy eozynofilowej pod warunkiem modyfikacji kosztów (CADTH 2019).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2019	pozytywna	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą słuszności objęcia refundacją we wskazaniu do leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej po spełnieniu szczegółowych kryteriów (HAS 2019).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2019	pozytywna	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) uzyskał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania we wskazaniu jako terapia <i>add-on</i> u dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy niekontrolowanej pomimo wysokich dawek wziewnych GKS i LABA (SMC 2019).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2019	pozytywna	Produkt leczniczy Faserna (benralizumab) uzyskał pozytywną opinię w sprawie słuszności objęcia refundacją we wskazaniu do leczenia w ramach podtrzymującej terapii <i>add-on</i> u pacjentów dorosłych z ciężką astmą eozynofilową niekontrolowaną pomimo leczenia wysokimi dawkami wziewnych GKS i LABA (NICE 2019).
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2018	niejednoznaczna	Nie udowodniono dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania benralizumabu w porównaniu do ACT w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej (IQWiG 2018). Produkt leczniczy jest jednak finansowany w Niemczech w analizowanym wskazaniu (GKV 2018).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

ACT aдекватna terapia porównawcza (z ang. *appropriate comparative therapy*).

Na australijskim portalu agencji **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** odnaleziono wniosek dotyczący oceny słuszności finansowania benralizumabu w leczeniu pacjentów dorosłych  $\geq 18$  rż z ciężką, niekontrolowaną postacią astmy eozynofilowej. W szczegółowych kryteriach kwalifikacji do leczenia wyróżniono konieczność osiągnięcia poziomu eozynofilii krwi obwodowej  $\geq 300$  kom./ $\mu$ l w ciągu ostatnich 6 tygodni. Decyzją ekspertów PBAC finansowanie benralizumabu we wnioskowanym wskazaniu uznano za zasadne. Zaznaczono, że wskazanie refundacyjne benralizumabu powinno być analogiczne co mepolizumabu, dlatego zgodnie z rekomendacją TGA (z ang. *Therapeutics Goods Administration*) zdecydowano o uwzględnieniu w populacji docelowej wszystkich chorych w wieku  $\geq 12$  lat. Powyższą decyzję wydano w oparciu o doniesienia naukowe wskazujące, że benralizumab jest tak samo skuteczny i bezpieczny (*non-inferior*) jak mepolizumab. Komitet zaznacza, że oceniana interwencja powinna być stosowana wymiennie z mepolizumabem w zależności od cech indywidualnych. Powyższa rekomendacja dotyczyła produktu Faserna w postaci ampułkostrzykawki (z ang. *pre-filled syringe*) (PBAC 2018, PBAC 2018a). W 2020 r. komitet wydał również pozytywną decyzję w sprawie objęcia refundacją w identycznym wskazaniu produktu Faserna w postaci wstrzykiwacza Faserna Pen (z ang. *pre-filled pen/auto-injector form*) (PBAC 2020).

Komitet **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** wydał w 2019 r. pozytywną rekomendację w sprawie objęcia finansowaniem benralizumabu w ramach terapii podtrzymującej *add-on* dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej. Wyróżniono szczegółowe kryteria konieczne do spełnienia uprawniające do refundacji leczenia:

- potwierdzone rozpoznanie astmy;
- astma niekontrolowana pomimo zastosowania wysokich dawek GKS wziewnych zdefiniowanych jako  $\geq 500$   $\mu$ g/g flutykazonu lub ekwiwalentu oraz  $\geq 1$  leku kontrolującego przebieg choroby (np. LABA);
- spełnienie jednego z poniższych kryteriów:
  - eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 300$  kom./ $\mu$ l w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz  $\geq 2$  zaostrzenia istotne klinicznie w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

- o eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 150$  kom./ $\mu$ l oraz leczenie podtrzymujące doustnymi GKS

Ponadto, eksperci wyróżnili warunki finansowe podkreślając konieczność redukcji ceny w planie kosztowym, tak aby spełnione zostały kryteria efektywności kosztowej. Koszt leczenia benralizumabem nie powinien przekraczać kosztów leczenia innymi lekami biologicznymi zaliczanymi do grupy inhibitorów IL-5. Powyższą opinię wydano w oparciu o wyniki trzech badań RCT dostępnych w momencie tworzenia raportu – CALIMA, SIROCCO i ZONDA. Wyniki niniejszych prób wykazały, że benralizumab w porównaniu do placebo odpowiada za redukcję liczby rocznych zaostrzeń astmy u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, niekontrolowaną pomimo zastosowania wysokich dawek GKS wziewnych i LABA. Ponadto, w badaniu ZONDA zaobserwowano korzystny wpływ benralizumabu na redukcję dawki doustnych GKS. Nie odnaleziono żadnych badań porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną poszczególnych leków biologicznych. Porównanie pośrednie benralizumabu i mepolizumabu wykazało podobną skuteczność ocenianych technologii (*CADTH 2019*).

W 2019 r. rekomendację w sprawie słuszności finansowania produktu Fasnera (benralizumab) w leczeniu ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej wydano we francuskiej agencji *Haute Autorite de Sante*. Komisja uznaje za zasadne wpisanie na listę technologii finansowanych ze środków publicznych benralizumabu w leczeniu modyfikującym przebieg ciężkiej astmy niekontrolowanej z eozynofilią pomimo stosowania wysokich dawek GKS wziewnych z LABA u pacjentów, którzy spełniają poniższe kryteria:

- eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 300$  kom./ $\mu$ l na początku leczenia;
- $\geq 2$  epizody zaostrzeń astmy wymagające leczenia doustnymi GKS (co najmniej przez 3 dni) w ciągu ostatnich 12 miesięcy pomimo leczenia modyfikującego przebieg choroby w postaci dużych dawek GKS wziewnych i LABA (stopień 4./5. wg GINA) lub doustnych GKS przez co najmniej 6 miesięcy w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Proponowany poziom refundacji wynosi 65% (*HAS 2019*).

Podobnie eksperci szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium* w 2019 r. zalecili objęcie refundacją benralizumabu we wskazaniu do leczenia podtrzymującego w ramach terapii *add-on* dorosłych pacjentów z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych GKS i LABA. Autorzy rekomendacji wyróżnili dodatkowo szczegółowe kryteria konieczne do spełnienia:

- eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 150$  kom./ $\mu$ l oraz

- $\geq 4$  zaostrzenia astmy wymagające systemowego podawania GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub przewlekłe leczenie doustnymi GKS w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Decyzję komitetu SMC oparto na podstawie doniesień naukowych z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA wskazujących na skuteczność benralizumabu w porównaniu do placebo. Według danych literaturowych zastosowanie benralizumabu wiązało się z redukcją zaostrzeń astmy i większą redukcją dawki przewlekłe stosowanych doustnych GKS u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową (SMC 2019).

Opinię pozytywną wydano również w agencji w Wielkiej Brytanii **National Institute for Health and Care Excellence**, gdzie w 2019 r. eksperci uznali za zasadne objęcie refundacją ocenianej interwencji we wskazanym do leczenia dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, niekontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych GKS i LABA. Refundacja benralizumabu ma dotyczyć chorych spełniających poniższe kryteria:

- eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 300$  kom./ $\mu$ l oraz  $\geq 4$  zaostrzenia astmy wymagające systemowego podawania GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub przewlekłe stosowania doustnych GKS (prednizolon 5 mg/d lub jego ekwiwalent) w ciągu ostatnich 6 miesięcy (kryteria spełniające wymogi włączenia leczenia mepolizumabem) lub
- eozynofilia krwi obwodowej  $\geq 400$  kom./ $\mu$ l oraz  $\geq 3$  zaostrzenia astmy wymagające systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy (kryteria spełniające wymogi włączenia leczenia reslizumabem).

Autorzy podkreślają, że w przypadku spełniania kryteriów włączenia wszystkich trzech leków biologicznych – benralizumab, mepolizumab i reslizumab – decyzję dotyczącą wyboru odpowiedniego leku należy podjąć w oparciu o najniższe koszty terapii. Eksperci NICE opracowali swoją rekomendację bazując na wynikach badań klinicznych, które wskazują, że zastosowanie benralizumabu w porównaniu do placebo doprowadza do redukcji zaostrzeń oraz zużycia doustnych GKS (NICE 2019).

W 2018 r. niemiecka agencja **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** przeprowadziła analizę słuszności objęcia finansowaniem benralizumabu w ramach terapii *add-on* leczenia podtrzymującego wśród pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej, niekontrolowanej pomimo zastosowania wysokich dawek ICS i LABA. Efektywność kliniczna ocenianej interwencji była porównywana z tzw. adekwatną terapią porównawczą (ACT, z ang. *appropriate comparator therapy*), tj.:

- wysokimi dawkami ICS i LABA z tiotropium i ewentualnie OCS, lub

- omalizumabem w przypadku pacjentów z astmą o podłożu IgE-zależnym stosowanym jako terapia dodatkowa do wysokich dawek ICS i LABA oraz ewentualnie OCS, lub
- ewentualnie wysokie dawki ICS i LABA oraz OCS.

Zdaniem autorów nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania benralizumabu w porównaniu do powyższych terapii. Powyższe wnioski zostały opracowane na podstawie wyników trzech badań klinicznych – ZONDA, CALIMA i SIROCCO. Wnioskodawca oceniał występowanie dodatkowych korzyści ze stosowania ocenianej interwencji w porównaniu do ACT. Nie przedstawiono danych wskazujących na taki efekt, wobec powyższego opinią komitetu IQWiG dodatkowa korzyść z zastosowania tej technologii nie została udowodniona. Należy jednak zwrócić uwagę, że od lutego 2018 r. produkt leczniczy Fasnera jest objęty finansowaniem ze środków publicznych we wskazaniu do stosowania w ramach terapii dodatkowej (*add-on*) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej i brakiem kontroli objawów choroby pomimo zastosowania wysokich dawek ICS i LABA (*IQWiG 2018, GKV 2018*).



## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ponieważ benralizumab stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego, jednocześnie określony zostaje szczegółowo komparator – **leczenie standardowe** (SoC, z ang. *standard of care*) +/- **placebo** celem zaślepienia leku biologicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długo-działające  $\beta$ 2-mimetyki lub glikokortykosteroidy doustne. Populacja docelowa dla ocenianej interwencji dotyczy pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą, wymagających przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Oznacza to stopień 5 leczenia astmy wg GINA, gdzie chory przyjmuje wysokie dawki ICS w połączeniu z LABA jako podstawę terapii, należy przeprowadzić ocenę fenotypu astmy i jeżeli to możliwe, w zależności od tej oceny, rozważyć dołączenie właściwego przeciwciała monoklonalnego. Wobec powyższego połączenie ICS (w wysokich dawkach)-LABA-OCS w niniejszym dokumencie zostało uznane jako minimalny i podstawowy standard postępowania (**SoC**), a tym samym główny komparator dla ocenianej interwencji. Należy jednak zwrócić uwagę, że w standardach leczenia astmy wg GINA pacjenci z ciężką postacią astmy oskrzelowej, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów pomimo zastosowania maksymalnych dawek leków 4. i 5. stopnia możliwym postępowaniem dodatkowym jest dołączenie dalszych leków, wśród których można wymienić np. tiotropium i LTRA. Natomiast u wszystkich chorych w każdym stopniu leczenia rekomenduje się doraźne stosowanie SABA np. przy pogorszeniu objawów lub przed planowanym wysiłkiem. Wobec powyższego głównym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie leczenie standardowe (SoC), które w przypadku populacji docelowej benralizumabu w Polsce uwzględnia w pierwszej kolejności skojarzenie **ICS w wysokich dawkach z LABA oraz OCS**, ale zgodnie ze standardami leczenia astmy oraz sytuacją refundacyjną w Polsce SoC u części

pacjentów może również obejmować połączenie ICS i OCS z tiotropium (LAMA) lub LTRA (postępowanie alternatywne dopuszczone w obecnym programie lekowym). Chorzy w ramach SoC mogą przyjmować także dodatkowo inne leki, np. SABA doraźnie lub teofilinę (choć obecnie niezalecaną przez wytyczne).

Dodatkowo, w Polsce dla chorych z ciężką postacią astmy oskrzelowej dostępny jest program lekowy B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej” oferujący terapię mepolizumabem, benralizumabem oraz omalizumabem. Mepolizumab został uwzględniony jako komparator dla benralizumabu przez ekspertów niektórych zagranicznych agencji HTA na świecie we wnioskach dotyczących słuszności finansowania ocenianej interwencji w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (szczegóły w rozdziale 6.2). Należy jednak zwrócić uwagę, że w niniejszym raporcie populacja docelowa dla produktu Fasnera uwzględnia chorych z eozynofilią krwi obwodowej w zakresie 150-349 kom./ $\mu$ l, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia mepolizumabem w ramach aktualnego programu lekowego zakładają konieczność występowania eozynofilii krwi obwodowej na poziomie  $\geq 350$  kom./ $\mu$ l. Wobec powyższego mepolizumab nie został uznany jako komparator w niniejszym opracowaniu. Z kolei, wspomniany program lekowy B.44 uwzględnia ponadto możliwość zastosowania leku biologicznego – omalizumabu. Produkt objęty jest refundacją u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z całkowitym IgE w surowicy na poziomie 30-1500 IU/ml (MZ 21/12/2020). Należy zaznaczyć, że u części pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową będą występować cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej jak i eozynofilowej. Sugeruje się, że szczególnie w przypadku przyjęcia niższych progów eozynofilii krwi obwodowej pacjenci z astmą alergiczną mogą równocześnie spełniać kryteria rozpoznania astmy eozynofilowej. Szacuje się, że takie rozpoznanie (równocześnie astma eozynofilowa i alergiczna) dotyczy około 1/3 dorosłych z tym schorzeniem (Tran 2016). Według innych źródeł wydaje się, że odsetek pacjentów z astmą eozynofilową, którzy równocześnie spełniają kryteria astmy alergicznej i kwalifikują się do leczenia omalizumabem wynosi około 45% (Chipps 2018, Pavord 2012). Wobec powyższego, w populacji docelowej pacjentów jako komparator dla ocenianej interwencji można wskazać drugi lek biologiczny – **omalizumab (+ SoC)**. W przypadku braku badań *head-to-head* należy ocenić możliwość wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator – SoC (+/- placebo).

W poniższej tabeli zestawiono poszczególne technologie lekowe składające się na SoC z grup ICS, LABA/LAMA/LTRA, OCS i leczenia biologicznego refundowane w Polsce, które będą stanowić komparatory dla produktu leczniczego benralizumab w ocenianym wskazaniu, przedstawiono także leki do

stosowania doraźnego. W poniższej tabeli zawarto również wskazania rejestracyjne, refundacyjne oraz poziom odpłatności w Polsce (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 21 grudnia 2020 r.).

Tabela 30. Podsumowanie komparatorów dla benralizumabu wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi, refundacyjnymi i poziomem finansowania w Polsce.

LEK [NAZWA HANDLOWA]^	WSKAZANIE REJESTRACYJNE	WSKAZANIE REFUNDACYJNE^	POZIOM FINANSOWANIA^
<b>B-MIMETYKI WZIEWNE DŁUGODZIAŁAJĄCE (LABA)</b>			
<b>FORMOTEROL</b> [Foradil, Foramed, Zafiron, Oxodil PPH, Atimos, Foradil, Foramed, Forastmin, Formoterol Rasyhaler, Oxis Turbohaler]	Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową, jako uzupełnienie terapii kortykosteroidami podawanymi wziewnie ( <i>ChPL Foradil 2018</i> ).		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,20 – 14,30 zł
<b>SALMETEROL</b> [Pulmoterol, Pulveril, Serevent, Serevent Dysk]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</li> <li>▪ Wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami).</li> <li>▪ Wskazany u pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem.</li> </ul> <p>U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby. (<i>ChPL Pulmoterol 2013</i>).</p>	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 6,97 – 22,87 zł
<b>GKS WZIEWNE</b>			
<b>BUDEZONID</b> [BDS N, Benodil, Budelin Novolizer, Budesonide Easyhaler, Budesonid LEK-AM, Budiair, Budixon Neb, Miflonide Breezhaler, Nebbud, Pulmicort, Pulmicort Turbohaler, Ribuspir]	Wskazany u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane ( <i>ChPL Nebbud 2017</i> ).		Poziom odpłatności: ryczałt/30% Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,20 – 35,85 zł
<b>CYKLEZONID</b> [Alvesco]	Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) ( <i>ChPL Alvesco 2014</i> ).	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 12,08 – 30,29 zł
<b>FLUTYKAZON</b> [Flutixon Neb, Flixotide, Flixotide Dysk, Flutixon]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany u dorosłych w zapobiegawczym leczeniu:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o astmy łagodnej – u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela;</li> <li>o astmy umiarkowanej – niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków</li> </ul> </li> </ul>		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,20 – 50,38 zł

LEK [NAZWA HANDLOWA]^	WSKAZANIE REJESTRACYJNE	WSKAZANIE REFUNDACYJNE^	POZIOM FINANSOWANIA^
	zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela; o astmy ciężkiej – u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opóźnienia objawów astmy. Rozpoczęcie stosowania propionianu flutykazonu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki steroidów stosowanych doustnie albo całkowicie je odstawić ( <i>ChPL Flutixon 2015</i> ).		
<b>MOMETAZON</b> [Asmanex Twisthaler]	Przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu podtrzymującym przewlekłej astmy oskrzelowej ( <i>ChPL Asmanex Twisthaler 2013</i> ).		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 30,29 zł
<b>DOUSTNE GKS</b>			
<b>PREDNIZON</b> [Encorton]	Astma oskrzelowa ( <i>ChPL Encorton 2013</i> ).		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 5,33 – 11,70 zł
<b>PREDNIZOLON</b> [Encortolon, Predasol]	Astma oskrzelowa ( <i>ChPL Encortolon 2013</i> ).	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 4,27 – 9,37 zł
<b>METYLOPREDNIZOLON</b> [Depo-medrol, Medrol, Mepre- lon, Metypred, Solu-medrol]	Astma oskrzelowa ( <i>ChPL Metypred 2019</i> ).		Poziom odpłatności: ryczałt/50% Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,27 – 11,38 zł
<b>PREPARATY ZŁOŻONE</b>			
<b>BUDEZONID + FORMOTEROL</b> [Airbufo Forspiro, Symbicort Turbohaler, Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeznaczony do systematycznego leczenia pacjentów z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych, gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub</li> <li>o objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych stosowanych osobno. (<i>ChPL Symbicort Turbohaler 2020</i>).</li> </ul> </li> </ul>	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 4,38 – 53,91 zł
<b>FLUTYKAZON + SALMETEROL</b> [AirFluSal Forspiro, Asaris,	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie</li> </ul>		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

LEK [NAZWA HANDLOWA]^	WSKAZANIE REJESTRACYJNE	WSKAZANIE REFUNDACYJNE^	POZIOM FINANSOWANIA^
Combaterol, Salflix Easyhaler, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Symfusal]	długo działającego $\beta$ 2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu:  o u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego $\beta$ 2-mimetyku, stosowanego doraźnie, lub  o u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym $\beta$ 2-mimetykiem. (ChPL Asaris 2012).		świadczeniobiorcy: 3,20 – 46,86 zł
<b>BEKLOMETAZON + FORMOTEROL</b> [Fostex]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego <math>\beta</math>2-agonisty):</li> <li>o u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego <math>\beta</math>2-agonisty lub</li> <li>o u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających <math>\beta</math>2-agonistów. (ChPL Fostex 2020).</li> </ul>		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 29,32 – 30,88 zł
<b>FENOTEROL + IPRATROTIUM</b> [Berodual, Berodual N]	Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych: astmy oskrzelowej oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc. (ChPL Berodual 2005).		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 15,32 zł
<b>LEKI BIOLOGICZNE</b>			
<b>OMALIZUMAB</b> [Xolair]	<p>Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat). Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważyć jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).</p> <p><u>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)</u></p> <p>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 &lt;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 <math>\beta</math>-2 (ChPL Xolair 2020).</p>	Program lekowy B.44	Poziom odpłatności: bezpłatny Dopłata: 0 zł
<b>LEKI PRZECIWCHEMOLINERGICZNE KRÓTKODZIAŁAJĄCE</b>			
<b>IPRATROPIUM</b> [Atrotil, Atrovent, Atrovent N]	Wskazany jako produkt rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym stanów skurczowych oskrzeli w	Astma; Przewlekła obturacyjna	Poziom odpłatności: ryczałt

LEK [NAZWA HANDLOWA]^	WSKAZANIE REJESTRACYJNE	WSKAZANIE REFUNDACYJNE^	POZIOM FINANSOWANIA^
	przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc- POChP (obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc) oraz w astmie oskrzelowej ( <i>ChPL Atrodil 2014</i> ).	choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,56 – 8,41 zł
<b>B-MIMETYKI WZIEWNE KRÓTKODZIAŁAJĄCE (SABA)</b>			
<b>FENOTEROL</b> [Berotec N]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie objawowe ostrych napadów astmy oskrzelowej oraz innych stanów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych, np. przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli. U pacjentów z napadami astmy oskrzelowej lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), reagującą na leczenie steroidami, należy brać pod uwagę jednoczesne leczenie przeciwzapalne.</li> </ul> <p>Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej (<i>ChPL Berotec N 2014</i>).</p>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 12,12 zł
<b>SALBUTAMOL</b> [Aspulmo, Buventol easyhaler, Sabumalin, Salbutamol hasco, Ventolin]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie skurczu oskrzeli lub odwracalnej obturacji dróg oddechowych.</li> <li>Zapobiegawczo przed wysiłkiem fizycznym u pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami wywołującymi zwykle napady duszności.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy szczególnie zalecany w leczeniu astmy o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych glikokortykosteroidów. (<i>ChPL Aspulmo 2018</i>).</p>		Poziom odpłatności: ryczałt Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,20 – 24,78 zł
<b>LEKI PRZECIWLEUKOTRIENOWE (LTRA)</b>			
<b>MONTELUKAST</b> [Asmenol, Astmodil, Milukante, Monkasta, Montelukast Bluefish, Montelukast Sandoz, Orilukast, Promonta, Romilast]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi β-agonistami są niezadowolające.</li> <li>Może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych.</li> <li>Stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny. (<i>ChPL Asmenol 2016</i>).</li> </ul>	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Poziom odpłatności: 30% Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,67 – 15,20 zł
<b>DŁUGODZIAŁAJĄCY ANTAGONIŚCI MUSKARYNOWI (LAMA)</b>			
<b>TIOTROPIUM</b> [Braltus, Spiriva, Srivasso, Spiriva Respimat]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (<i>ChPL Braltus 2019</i>).</li> </ul>	Brak refundacji w warunkach Polskich	Poziom odpłatności: ryczałt/30% Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 3,20 – 49,49 zł

^ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 21.12.2020 r.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT w celu oceny korzyści zdrowotnych należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: (1) punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności; (2) punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz (3) punkty końcowe odnoszące się do jakości życia; jak również (4) zdarzenia i działania niepożądane. Ocena efektywności klinicznej może być również przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie punktów końcowych „zastępczych” - w takim przypadku wymagane jest wiarygodne wykazanie związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMIT 2016).

Głównym celem leczenia astmy oskrzelowej jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń w przyszłości, w szczególności napadów astmy o ciężkim przebiegu, zagrażających życiu i prowadzących do niewydolności oddechowej oraz utrwalonej obturacji. Niewątpliwie istotnym aspektem w opiece nad pacjentem z astmą oskrzelową jest ponadto utrzymanie normalnej aktywności życiowej chorego i zadowalającej jakości życia (Świerczyńska-Krępa 2020).

Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostrzenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Niemniej, z uwagi na przewlekły charakter choroby, bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii na **przeżycie całkowite** nie wydaje się realistycznym celem badania klinicznego, z uwagi na wymaganą, przy stosunkowo niewielkiej liczbie oczekiwanych zdarzeń, bardzo dużą liczebność próby i wieloletni okres obserwacji. Np. w 20-letnim, obserwacyjnym badaniu kohorty chorych na ciężką astmę zależnych od leczenia doustnymi glikokortykosteroidami medianę czasu przeżycia pacjentów oszacowano na 9 lat (Bourdin 2017). Możliwe jest jednak dokonanie oceny innych punktów końcowych, istotnych klinicznie lub „zastępczych” o znanym, wykazanym związku z przeżywalnością w docelowej populacji pacjentów.

W wytycznych EMA dotyczących oceny produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia chorych na astmę (EMA 2015) zwraca się uwagę na dwa aspekty kontroli tej choroby, które powinny podlegać

ocenie w badaniach klinicznych: wpływ choroby na aktualny stan kliniczny pacjenta (objawy, nocne przebudzenia, stosowanie leków ratunkowych i czynność płuc) oraz na przyszłe ryzyko związane z chorobą (zaostrzenia, pogorszenie czynności płuc lub zdarzenia niepożądane związane z leczeniem). Autorzy wytycznych zwracają uwagę na wielowymiarowość astmy, w związku z którą zalecane jest uwzględnienie zróżnicowanych punktów końcowych, dających możliwość oceny wpływu leczenia na poszczególne manifestacje choroby, które mogą nie być wzajemnie skorelowane. Ostateczny wybór miar korzyści klinicznej, podobnie jak interpretacja uzyskanych wyników, powinny być uzależnione od celu ocenianej terapii (tj. długofalowa kontrola astmy, czy leczenie ratunkowe), jak również mechanizmu działania leku i stopnia ciężkości i/lub stopnia kontroli choroby w docelowej grupie pacjentów (EMA 2015).

Zgodnie z cytowanymi wyżej wytycznymi EMA, nowa terapia stosowana w celu kontroli astmy (tzw. *controller medications*, do których należy wnioskowane leczenie benralizumabem) powinna wykazywać możliwość uzyskania i utrzymania kontroli choroby, jak również prowadzić do zmniejszenia częstości zaostrzeń. Preferowaną miarą wyniku jest, w przypadku nowych terapii, **ocena zaostrzeń**, a znaczenie wspierające ma dodatkowe wykazanie wpływu na czynność płuc (EMA 2015). W badaniach klinicznych zaostrzenia definiowane są poprzez występowanie pogorszenia objawów astmy oskrzelowej wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów, konieczność wizyt na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji. W zakresie wpływu terapii na zaostrzenia astmy ocenie może podlegać częstość zaostrzeń w określonym przedziale czasowym, jak również czas do wystąpienia zaostrzenia. Zaostrzenia astmy stanowią istotne obciążenie zarówno dla pacjenta jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Jest to punkt końcowy istotny klinicznie (zdefiniowany poprzez zdarzenia bezpośrednio odczuwane przez pacjenta) i oceniany w rzeczywistej praktyce klinicznej w procesie leczenia astmy. W dużym, międzynarodowym (5 krajów europejskich) badaniu kohortowym, do którego włączono 42 611 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej astmy, całkowity wskaźnik śmiertelności w tej populacji oszacowano na 11,3–14,8/100 tys. pacjento-lat. W pierwszym tygodniu po wystąpieniu zaostrzenia, zdefiniowanego poprzez dodatkowe użycie systemowych glikokortykosteroidów, wizytę na oddziale ratunkowym lub hospitalizację z powodu zaostrzenia astmy, wskaźnik ten wzrastał do wartości w zakresie 14,1–56,9/100 tys. pacjento-lat i jeszcze przez miesiąc pozostawał na podwyższonym poziomie. Także w analizie wieloczynnikowej oceniającej związek poszczególnych czynników klinicznych i demograficznych z ryzykiem zgonu wystąpienie tak zdefiniowanego zaostrzenia stanowiło istotny, niezależny predyktor śmiertelności (Engelkes 2020). Zaostrzenie astmy jest zatem także punktem końcowym o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością w docelowej populacji pacjentów.



Istotną, obiektywną informację odnośnie skuteczności nowej terapii biologicznej wnosi ponadto ocena zmiany stopnia zużycia leków przeciwastmatycznych, a zwłaszcza konieczności **przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów**, gdyż ich podawanie związane jest z wysokim ryzykiem licznych powikłań, istotnie wpływających na jakość życia chorych. Konieczność ich stosowania i wielkość dawki stanowi w praktyce klinicznej istotny element oceny stanu choroby u chorego, a zmniejszenie ich zużycia jest znaczącym sygnałem świadczącym o poprawie przebiegu astmy. Omawiany punkt końcowy jest szczególnie istotny w populacji docelowej wnioskowanego programu lekowego, obejmującej pacjentów przewlekłe stosujących doustne glikokortykosteroidy. Ograniczenie intensywności terapii (tj. częstości stosowania, dawek) lekami stosowanymi w celu kontroli choroby (tj. *controller medications*) zostało określone w wytycznych EMA jako punkt końcowy istotny klinicznie (EMA 2015). Jako akceptowalny punkt końcowy, odzwierciedlający stopień kontroli astmy, w wytycznych EMA określono także **zużycie leków ratunkowych** (tj. *reliever medications*).

Ważną informację w kontekście oceny skuteczności nowych terapii przeciwastmatycznych uzyskuje się ponadto poprzez ocenę stopnia **kontroli objawów astmy**. W wytycznych EMA ocenę objawów choroby w skalach punktowych określono jako „akceptowalny parametr kliniczny”; ponadto wyróżniono ocenę kontroli objawów astmy w oparciu o kompleksowe narzędzia kwestionariuszowe (ang. *composite scores*), dostarczające wartościowej informacji w zakresie objawów klinicznych, jak i ograniczeń codziennego funkcjonowania z perspektywy pacjenta (EMA 2015). Jako wynik zarówno związany z przebiegiem choroby, jak i bezpośrednio odczuwalny dla pacjenta (parametr typu PRO; ang. *patient-reported outcome*), stopień nasilenia objawów astmy należy uznać za punkt końcowy istotny klinicznie. W kohortowym badaniu, obejmującym 865 chorych na ciężką astmę wykazano, że gorsza kontrola objawów astmy związana była z istotnie wyższym ryzykiem zgonu; HR = 0,91 (95% CI: 0,83; 0,99) na każde zwiększenie wyniku punktowego postrzeganej kontroli astmy o ½ odchylenia standardowego (Omachi 2008). Ponadto badania wskazują na konsekwentny związek pomiędzy stopniem kontroli objawów astmy a jakością życia chorych, intensywnością leczenia doustnymi kortykosteroidami, liczbą nieplanowanych wizyt w ośrodkach opieki zdrowotnej, wizyt na oddziale ratunkowym i hospitalizacji oraz zwiększonym ryzykiem zaostrzeń w przyszłości (Song 2019). Oceny objawów choroby można dokonać przy pomocy specyficznych narzędzi jak np. kwestionariusz *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), który służy do oceny stopnia kontroli choroby lub zmian stopnia kontroli choroby wynikających ze stosowanego leczenia lub zmian zachodzących spontanicznie (Juniper 1999). Wyniki osiągnięte w kwestionariuszu mieszczą się w granicach 0-6 (wyższy wynik oznacza pogorszenie) i na tej podstawie chory może być sklasyfikowany jako osoba z astmą dobrze kontrolowaną lub z astmą słabo kontrolowaną (odpowiednio wyniki  $\leq 0,75$

lub  $\geq 1,5$ ), a minimalna istotna klinicznie różnica wyników wynosi 0,5. Wartości te odnoszą się do pełnej wersji kwestionariusza zawierającego 7 pytań, jednak wersje skrócone (ACQ-6 i ACQ-5) dają podobne rezultaty (*Juniper 2005, Juniper 2006*). Innym zwalidowanym narzędziem służącym do oceny kontroli objawów astmy oskrzelowej jest kwestionariusz *Asthma Control Test* (ACT). ACT to narzędzie numeryczne, którego zakres zawiera się pomiędzy 5-25, a wartości wyższe wskazują na lepszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACT  $< 20$  (*PTA 2019, GINA 2020*). Efekty leczenia astmy można oceniać również używając skali TASS (z ang. *total asthma symptom scores*), która pozwala na ocenę występowania ciężkości objawów astmy w ciągu dnia i w nocy indywidualnie przez pacjenta (*Corren 2018*). Szczegółowy opis wspomnianych narzędzi zamieszczono w rozdziale **11.2.1**.

Zarówno postęp choroby (utrata czynności płuc i cechy utrwalonej obturacji), jak i kontrolę astmy w codziennej praktyce ocenia się na podstawie wyników **badania spirometrycznych** – tj. badań czynnościowych układu oddechowego, obejmujących przede wszystkim pomiar FEV<sub>1</sub>, (przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, aby ocenić rzeczywistą utrwaloną obturację) oraz PEF (pomiar może być samodzielnie wykonywany przez pacjenta). W wytycznych EMA zalecono ocenę czynności płuc w badaniach klinicznych leków stosowanych w celu kontroli astmy jako punktu końcowego pierwszorzędowego – na równi z oceną zaostrzeń lub kluczowego – drugorzędowego; wskazano, że parametry FEV<sub>1</sub> i PEF odzwierciedlają stopień obturacji dróg oddechowych i stanowią akceptowane miary w spirometrycznej ocenie efektu stosowania leków przeciwastmatycznych (*EMA 2015*). Ponadto w odniesieniu do FEV<sub>1</sub> autorzy wytycznych EMA podkreślają że, przy ograniczonym związku z objawami choroby, niska wartość FEV<sub>1</sub> stanowi niezależny predyktor zaostrzeń astmy; z kolei parametr PEF jest uznawany za właściwy wskaźnik monitorowania czynności płuc w warunkach domowych (*EMA 2015*).

Z uwagi na przewlekły charakter choroby o złożonym charakterze istotnym elementem oceny skuteczności terapii jest jej wpływ na **jakość życia** pacjentów (punkt końcowy istotny klinicznie). Parametr jakości życia jest oceniany za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy, specyficznych dla choroby, jak i generycznych. W populacjach chorych na astmę często stosowane są narzędzia *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) oraz *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGQR). Kwestionariusz AQLQ składa się z zestawu 32 pytań pogrupowanych w domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Z kolei kwestionariusz SGQR służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z chorobami, przebiegającymi z obturacją dróg oddechowych. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania).

Ponadto zastosować można także skale CGI-C i PGI-C (*Clinician Global Impression of Change* i *Patient Global Impression of Change*), czyli skale ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie odpowiednio lekarza i pacjenta. Porównuje się w nich aktualny stan chorego z wynikiem wyjściowym przy użyciu 7-stopniowej skali: 1 – bardzo mocno poprawiony (*very much improved*), 2 – znacznie poprawiony (*much improved*), 3 – minimalnie poprawiony, 4 – bez zmian, 5 – minimalnie pogorszony, 6 – znacznie pogorszony i 7 – bardzo mocno pogorszony (Harrison 2020). Jest jeszcze kwestionariusz SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) służący do oceny objawów zatokowo-nosowych, w którym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów. Czasem w niektórych badaniach tworzone są inne narzędzia, jak np. opracowany w próbie ANDHI kwestionariusz PSIA (*Predominant Symptom and Impairment Assessment*), który z perspektywy pacjenta ocenia stopień, w jakim stwierdzane uciążliwe objawy i zaburzenia uległy poprawie – na razie jednak nie są ustalone jego właściwości pomiarowe (Harrison 2020).

Szczegóły dotyczące powyższych skal zostały zawarte w rozdziale 11.2.

Istotne jest także przeprowadzenie **oceny bezpieczeństwa** stosowanej terapii – ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń związanych z leczeniem i zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE. Wartości minimalnych różnic istotnych klinicznie (MCID; ang. *minimal clinically important difference*) określono, zgodnie z wytycznymi AOTMIT, dla wyników ocenianych w skalach lub kwestionariuszach (AOTMIT 2016) – tj. dla zmian parametrów ocenianych w skalach ACQ-6 (Cloutier 2012), ACT (Cloutier 2012), AQLQ (Jones 2002, Khusial 2020) i SGRQ (Jones 2002).

Tabela 31. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżywalność /śmiertelność	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do śmiertelności	Krytyczny	ciężka, niekontrolowana astma eozynofilowa jest chorobą skrcającą przeżycie†

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Zaostrzenia astmy	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru odkrztuszonej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności)</li> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia astmy (tj. z kontrolą choroby)</li> <li>• preferowany punkt końcowy w ocenie nowych terapii przeciwastmatycznych, stosowanych w celu kontroli choroby wg wytycznych EMA</li> <li>• <u>punkt końcowy o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na ciężką astmę<sup>^</sup></u></li> </ul>
Zmiana zużycia leków kontrolujących astmę (przede wszystkim systemowych GKS)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie i związany z bezpieczeństwem</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy zalecany do oceny w wytycznych EMA, jako „istotny klinicznie”</li> <li>• długotrwałe leczenie GKS systemowymi wiąże się z ryzykiem licznych powikłań (m.in. rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścieńczenia skóry, infekcji – w tym grzybiczych, depresji, miopatii, zaćmy, jaskry, osteoporozy, złamań oraz bezsenności; po długotrwałym lub częstym stosowaniu – ryzyko rozwoju tzw. jatrogennej zespół Cushinga), w związku z czym jest to ostatni z zalecanych stopni intensyfikacji leczenia astmy.</li> </ul>
Zmiana zużycia leków ratunkowych	Punkt końcowy odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Ważny	punkt końcowy odzwierciedlający stopień kontroli astmy wg wytycznych EMA
Ocena objawów astmy (nasilenie, kontrola objawów)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby</li> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia astmy (tj. z kontrolą choroby)</li> <li>• <u>gorsza kontrola objawów choroby jest u chorych na ciężką astmę istotnie związana z wyższym ryzykiem zgonu<sup>#</sup></u></li> </ul>
Wydolność płuc w ocenie spirometrycznej (FEV <sub>1</sub> , inne parametry spirometryczne)	<u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (zaostrzeniami astmy) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy rekomendowany jako jedna z miar oceny korzyści klinicznej w wytycznych EMA</li> <li>• parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej</li> <li>• <u>wydolność płuc wyrażona wartością FEV<sub>1</sub> to punkt końcowy o wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie – zaostrzeniami astmy<sup>&amp;</sup></u></li> </ul>
Jakość życia i inne PROs	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do jakości życia	Krytyczny	ciężka, niekontrolowana astma eozynofilowa jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Zdarzenia niepożądane	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Krytyczny	Wnioskowana terapia będzie prowadzona przewlekłe, jednocześnie z innymi lekami

\* zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID) określono dla punktów końcowych ocenianych w skalach lub kwestionariuszach;

† wymagany okres obserwacji dla oceny tego punktu końcowego przekracza możliwy horyzont badań klinicznych (i obserwacyjnych - dla pierwszy raz leku zarejestrowanego w listopadzie 2017 r. – FDA), punkt końcowy uwzględniono jednak wśród poszukiwanych wyników ze względu na zalecenia AOTMiT dotyczące wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej (*AOTMiT 2016*);

^ *Engelkes 2020*;

# *Omachi 2008*;

& *EMA 2015*

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fasnera w leczeniu astmy eozynofilowej w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 32. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby &lt; 18 rż, przy czym dopuszczano badania prowadzone w mieszanych wiekowo populacjach obejmujących obok dorosłych także starsze dzieci (12 lat lub więcej)</li> <li>chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, przy czym dopuszczano badania z kryteriami włączenia obejmującymi umiarkowaną lub ciężką astmę, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie chorych na astmę ciężką</li> <li>dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na eozynofilię pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów z docelową eozynofilią lub zbliżoną do docelowej (kryterium odnośnie badań dla benralizumabu)</li> </ul>

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów przyjmujących przewlekłe doustne glikokortykosteroidy</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>benralizumab (+ SoC) podawany w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>benralizumab stosowany w niezarejestrowanym schemacie dawkowania</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo)</li> <li>omalizumab (+ SoC) w przypadku pacjentów spełniających jednocześnie kryteria leczenia benralizumabem oraz omalizumabem - <u>celem wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator: badania porównujące omalizumab (+ SoC) versus SoC (+/- placebo)</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej</li> <li>w przypadku omalizumabu w sytuacji nieodnalezienia wyników w populacji o nachodzących fenotypach astmy alergicznej i eozynofilowej dopuszczano badania prowadzone w populacji ogólnej, spełniającej ogólne kryteria leczenia omalizumabem w obowiązującym programie lekowym</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, TASS, SNOT-22, PGI-C, CGI-C, PSIA, ACT), jakość życia (AQLQ, SGQR), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka i farmakodynamika</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków</li> <li>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej (dotyczy benralizumabu)</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej</li> </ul>	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMIT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Fasnera w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów



medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Fasnera (benralizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Fasnera (benralizumab) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Fasnera w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na astmę eozynofilową,

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Fasnera. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia ciężkiej postaci astmy eozynofilowej. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia

wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Podsumowanie

- Ciężka, niekontrolowana astma eozynofilowa jest wywołana przewlekłym stanem zapalnym w drogach oddechowych, wywołanym nadmierną liczbą lub aktywnością eozynofili. Chorzy z ciężką postacią choroby narażeni są na występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz poważnych powikłań stosowanych leków. Cięższy przebieg choroby oraz częstsze zaostrzenia rzutujące na jakość życia pacjentów nie zależą od poziomu eozynofilii. Ogólne zasady leczenia farmakologicznego polegają na stosowaniu leków kontrolujących przebieg choroby, doraźnych oraz dodatkowych metod leczenia astmy ciężkiej celowanego na fenotyp choroby.
- Szacuje się, że ogółem ok. 358 mln osób na świecie choruje na astmę oskrzelową z czego około 5-10% dotyczy ciężkiej postaci choroby. W Polsce chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej wynosi około 5%. [REDACTED]
- Aktualnie obowiązujący program lekowy dotyczący leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej pozwala na finansowanie omalizumabu, mepolizumabu i benralizumabu. [REDACTED]
- Populacja docelowa dla benralizumabu dotyczy chorych przewlekle leczonych terapią kortykosteroidową, która wiąże się z częstymi powikłaniami ogólnoustrojowymi. Według aktualnych międzynarodowych standardów leczenia astmy (GINA) u pacjentów z ciężką postacią choroby, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA lub podtrzymującej terapii doustnymi GKS, zaleca się wdrożenie leczenia biologicznego oraz redukcję lub całkowite odstawienie doustnych GKS z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Podobnie, stanowisko polskich ekspertów (PTA) podkreśla, że intensyfikacja leczenia u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej powinna w pierwszej kolejności uwzględniać terapie biologiczne, a nie systemową terapię GKS.
- Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce populacja chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej z poziomem eozynofilii poniżej 350 kom./ $\mu$ l w celu uzyskania kontroli choroby może być

leczona głównie glikokortykosteroidami doustnie, a każde kolejne zaostrzenie może wymagać coraz większych dawek GKS podawanych w coraz dłuższym czasie. Takie postępowanie obarczone jest niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Długotrwała glikokortykoterapia wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścieńczenia skóry, łatwego siniaczenia oraz infekcji. U części pacjentów po długotrwałej terapii może rozwinąć się jatrogeny zespół Cushinga. Wobec powyższego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą populacji docelowej dla benralizumabu w Polsce są skuteczne terapie biologiczne jak benralizumab, aby zgodnie z wytycznymi zmniejszyć lub wyeliminować u tych chorych zużycie systemowych GKS.

- Benralizumab w bezpośredni i szybki sposób doprowadza do praktycznie całkowitego wyciszenia zapalenia eozynofilowego poprzez zależną od przeciwciał reakcję cytotoksyczną. Wśród pacjentów leczonych przewlekle doustnymi GKS daje możliwość redukcji dawki, a tym samym zmniejsza ryzyko poważnych powikłań tej terapii. Ponadto, pacjenci z niską eozynofilią stosujący przewlekle glikokortykosteroidy mogą odnieść podobne korzyści, jak chorzy z wysoką eozynofilią.
- Wyniki badań klinicznych potwierdzają istotną korzyść z leczenia benralizumabem wśród pacjentów z mniejszą eozynofilią [REDAKTOWANE]. Terapia benralizumabem w tej podgrupie chorych może przynieść pożądane efekty w postaci zmniejszenia liczby zaostrzeń, poprawy kontroli objawów oraz redukcji OCS.
- Produkt leczniczy Fasnera (benralizumab) jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z ciężką postacią astmy eozynofilowej, a ponadto jest rekomendowany przez światowe towarzystwa do leczenia astmy oskrzelowej w 5. stopniu zaawansowania choroby (GINA) niezależnie od poziomu eozynofilii we krwi obwodowej.
- Rozszerzenie aktualnie obowiązującego programu lekowego o pacjentów przewlekle leczonych doustnymi glikokortykosteroidami z niską eozynofilią stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne populacji docelowej.

## 11 Załączniki

### 11.1 Klasyfikacje poziomu dowodów i siły zaleceń zastosowane w wytycznych praktyki klinicznej

#### 11.1.1 Global Initiative for Asthma (GINA)

Tabela 33. Klasyfikacja poziomu dowodów wg GINA (GINA 2020).

Poziom dowodów	Źródło dowodów	Definicja
A	Badania randomizowane (RCT) i metaanalizy. Mocne dowody naukowe.	Dowody pochodzą z wyników prawidłowo przeprowadzonych badań RCT, metaanaliz wiarygodnych badań lub silnych dowodów z badań obserwacyjnych gwarantujących spójny wzór doniesień dotyczący populacji pacjentów uwzględnionych w rekomendacji. Kategoria A dowodów wymaga zapewnienia istotnej liczby badań uwzględniających odpowiednią liczbę uczestników.
B	Badania randomizowane (RCT) i metaanalizy. Ograniczone dowody naukowe.	Dowody pochodzą z wyników badań interwencyjnych uwzględniających wyłącznie ograniczoną liczbę pacjentów, analizy <i>post-hoc</i> lub podgrup badań RCT lub metaanaliz badań RCT. Ogółem, kategoria B dotyczy sytuacji, gdy dostępnych jest kilka badań RCT przeprowadzonych na małych grupach pacjentów, przeprowadzonych w populacji chorych różniących się od populacji docelowej, której dotyczy rekomendacja lub wyniki badań nie są spójne.
C	Badania bez randomizacji. Badania obserwacyjne.	Dowody pochodzą z badań bez próby kontrolnej, bez randomizacji lub z badań obserwacyjnych.
D	Konsensus ekspertów.	Niniejszą kategorię stosuje się, gdy konieczne jest opracowanie poszczególnych rekomendacji w zakresie danych, dla których doniesienia naukowe są niewystarczające. Konsensus ekspercki powstaje w oparciu o kliniczne doświadczenia i wiedzę, które nie spełniły kryteriów określonych na pozostałych poziomach dowodów.

RCT, badania z randomizacją (z ang. *Randomized Controlled Trials*).

#### 11.1.2 Thoracic Society - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS-SIGN)

Tabela 34. Klasyfikacje siły rekomendacji i poziomu dowodów zastosowane w wytycznych BTS-SIGN (BTS-SIGN 2019).

Poziom dowodów	Siła rekomendacji
1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z niskim ryzykiem RoB	A Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT o poziomie dowodów 1++ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.
1+ Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem RoB	B Zbiór dowodów składających się z badań sklasyfikowanych jako 2++ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub

Poziom dowodów		Siła rekomendacji	
			wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem RoB	C	Zbiór dowodów składających się z badań sklasyfikowanych jako 2+ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 2++
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowego	D	Dowody sklasyfikowane jako 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 2+
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem związku przyczynowego		
2-	Badania kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu i istotnym ryzykiem braku związku przyczynowego		
3	Badania nieanalityczne np. opisy przypadków		
4	Opinie ekspertów		

### 11.1.3 Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)

W tabeli poniżej zawarto klasyfikacje siły zaleceń oraz poziomu dowodów uwzględnionych w hiszpańskich wytycznych SEPAR.

Tabela 35. Klasyfikacja poziomu dowodów naukowych (SEPAR 2015).

Poziom dowodów naukowych		Interpretacja	
Wysoki	A	Autorzy są pewni, że rzeczywisty efekt leczenia odpowiada oszacowaniom.	
Umiarkowany	B	Autorzy są umiarkowanie przekonani o skuteczności leczenia, rzeczywisty efekt terapii prawdopodobnie będzie odpowiadał oszacowaniom, ale istnieje ryzyko niewielkich różnic.	
Niski	C	Przekonanie co do skuteczności leczenia jest ograniczone, rzeczywisty efekt może różnić się od oszacowanych wyników	
Bardzo niski	D	Autorzy nie są przekonani co do skuteczności leczenia, rzeczywisty efekt prawdopodobnie różni się od oszacowanych wyników.	

## 11.2 Opis skal

### 11.2.1 *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*

Skala ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*) to narzędzie numeryczne służące do oceny stopnia kontroli objawów astmy. Zakres punktów w skali ACQ zawiera się pomiędzy 0-6, a wyższe wartości wskazują na gorszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACQ > 1,5 (PTA 2019, GINA 2020). Uzyskanie 0,0 – 0,75 punktów klasyfikuje się jako astma dobrze kontrolowana, z kolei punktacja w zakresie 0,75-1,5 to tzw. „szara strefa”. Minimalna zmiana istotna klinicznie wynosi 0,5 (GINA 2020).

### 11.2.2 *Asthma Control Test (ACT)*

Skala ACT (z ang. *Asthma Control Test*) to narzędzie numeryczne, którego zakres zawiera się pomiędzy 5-25, a wartości wyższe wskazują na lepszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACT < 20 (PTA 2019, GINA 2020). Uzyskanie 20-25 punktów świadczy o dobrej, 16-19 częściowej, a 5-15 złej kontroli objawów choroby. Skala zawiera pytania oceniające występowanie 4 objawów lub zużycie leków rozszerzających oskrzela oraz subiektywną ocenę pacjenta dotyczącą kontroli objawów astmy. Minimalna zmiana istotna klinicznie wynosi 3 punkty (GINA 2020).

### 11.2.3 *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*

Kwestionariusz AQLQ składa się z zestawu 32 pytań pogrupowanych w domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi, odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, a każdej z nich przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik). Ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań (Juniper 1992).

### 11.2.4 *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*

Kwestionariusz SGRQ służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególne odpowiedzi na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku

oceny jakości życia. Otrzymane wyniki mieszczą się w zakresie 0-100, gdzie wyższe wartości oznaczają większe upośledzenie jakości (*Jones 1991, Kuźniar 2000*), a klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (*Jones 2005*).

### 11.2.5 Global Effectiveness Treatment Evaluation (GETE)

Skala GETE (z ang. *Global Effectiveness Treatment Evaluation*) służy do oceny skuteczności terapii: bardzo dobra odpowiedź na leczenie (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy), umiarkowana (zauważalna, ale ograniczona poprawa), słaba (brak znaczące zmiany) oraz pogorszenie przebiegu choroby (*Rogala 2020*).

### 11.2.6 Total Asthma Symptom Scale (TASS)

Skala TASS służy do oceny kontroli objawów astmy oskrzelowej. Skala stanowi narzędzie stosowane przez pacjentów do oceny dziennych i nocnych objawów astmy przy zastosowaniu skali 0-4 pkt, gdzie 0 świadczy o braku objawów, a 4 o ciężkich symptomach oraz oceny występowania objawów podczas wysiłku (tak vs nie). Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 9, przy czym wyższy wynik w skali TASS wskazuje na większe natężenie objawów choroby (*Corren 2018*).

### 11.2.7 Kwestionariusz PSIA

Kwestionariusz PSIA (*Predominant Symptom and Impairment Assessment*) został opracowany na potrzeby badania ANDHI jako ocena wpływających objawów i zaburzeń z punktu widzenia pacjenta. Biorąc pod uwagę, że jest to pierwsze zastosowanie oceny PSIA, właściwości pomiarowe nie zostały ustalone. Jako PRO, PSIA ocenił stopień, w jakim stwierdzane przez pacjentów uciążliwe objawy i upośledzenia uległy poprawie w trakcie badania. Na 3 wizycie zindywidualizowany profil objawów i zaburzeń był uszeregowany przez pacjenta pod względem ważności. Pacjentom przedstawiono wcześniej określoną listę 8 głównych objawów i zaburzeń astmy (płytki oddech [*shortness of breath*]), świszczący oddech, kaszel, ucisk w klatce piersiowej, trudności z zasypianiem z powodu astmy, ograniczone typowe codzienne czynności, ograniczone intensywne czynności fizyczne i wrażliwość na warunki środowiskowe). Pacjenci zostali poproszeni o wybranie tych objawów i zaburzeń, które miały istotny wpływ w ciągu ostatniego roku. Następnie pacjenci uszeregowali wybrane objawy lub zaburzenia w kolejności od tych mających największy wpływ lub najwyżej sklasyfikowanych (1) do takich o najmniejszym wpływie (8). Kwestionariusz PSIA był następnie zindywidualizowany dla każdego pacjenta na podstawie najwyżej ocenianych objawów i zaburzeń oraz wypełniany przez cały czas trwania badania. Pacjenci zostali poproszeni o zgłaszanie



nasilenia objawów lub zaburzeń w ciągu ostatnich 7 dni na zindywidualizowanym PSIA przy użyciu 11-punktowej numerycznej skali ocen od 0 (nie doświadczyli) do 10 (najgorsze, jakie mogą sobie wyobrazić). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów, zaburzenie bądź upośledzenie czynności (*Harrison 2020*).

### 11.2.8 Kwestionariusz SNOT-22

Kwestionariusz SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) służy do oceny objawów zatokowo-nosowych, w którym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów. Kwestionariusz składa się z oceny 22 objawów (w tym kichania, kataru, kaszlu, zatkanego uszu, zawrotów głowy czy bólu ucha bądź smutku i zakłopotania), które trzeba ocenić w skali 0-5, gdzie 0 oznacza brak problemów z danym objawem a 5 wskazuje na maksymalne problemy. Za zmianę istotną klinicznie (MCID) przyjmuje się zmianę o przynajmniej 8,9 punktów (MCID = 8,9) (*Harrison 2020*).

### 11.2.9 Skale CGI-C i PGI-C

Skale CGI-C i PGI-C (*Clinician Global Impression of Change* i *Patient Global Impression of Change*) to skale ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie odpowiednio lekarza i pacjenta. Porównuje się w nich aktualny stan chorego z wynikiem wyjściowym przy użyciu 7-stopniowej skali: 1 – bardzo mocno poprawiony (*very much improved*), 2 – znacznie poprawiony (*much improved*), 3 – minimalnie poprawiony, 4 – bez zmian, 5 – minimalnie pogorszony, 6 – znacznie pogorszony i 7 – bardzo mocno pogorszony (*Harrison 2020*).

### 11.3 Opis komparatora – $\beta$ -mimetyki wziewne długodziałające (LABA)

Wśród wziewnych  $\beta$ -mimetyków długodziałających (LABA) finansowanych w Polsce wyróżnia się formoterol oraz salmeterol. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego jednego z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy leków – Pulmoterol (salmeterol) (*ChPL Pulmoterol 2013*).

Tabela 36. Opis komparatora – Pulmoterol (salmeterol) (*ChPL Pulmoterol 2013*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. ul. Ostrzykowitzna 14A 05-170 Zakroczym tel.: +48 22 785 27 60 faks: +48 22 785 27 60 wew. 106
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	11094
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.09.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	04.09.2013 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywni agoniści receptora $\beta$ 2-adrenergicznego
	Kod ATC	R 03 AC 12.
	Dostępne preparaty	Pulmoterol, 50 $\mu$ g/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

<p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>	<p>Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów <math>\beta_2</math>-adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym. Te właściwości farmakologiczne salmeterolu zapewniają bardziej skuteczne zapobieganie wywołanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powodują rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających <math>\beta_2</math>-agonistów. U ludzi salmeterol hamuje wczesną i późną fazę reakcji na alergeny wziewne, a działanie to utrzymuje się do 30 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku nawet wówczas, gdy działanie rozszerzające oskrzela już ustąpi. Pojedyncza dawka salmeterolu zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Te właściwości leku wskazują, że salmeterol wykazuje dodatkowe, poza rozkurczem oskrzeli działania, niemniej ich pełne znaczenie kliniczne nie jest poznane. Mechanizm działania salmeterolu różni się od mechanizmu działania przeciwzapalnego kortykosteroidów, dlatego nie należy przerywać stosowania kortykosteroidów ani zmniejszać ich dawki, gdy zaleca się stosowanie salmeterolu. Salmeterol był badany w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. U pacjentów leczonych wykazano poprawę w zakresie objawów choroby, czynności płuc i jakości życia.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Salmeterol działa miejscowo w płucach i dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Z powodu trudności technicznych w oznaczaniu stężenia substancji czynnej w osoczu wynikających z bardzo małych stężeń w osoczu (około 200 piktogramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmoterol jest wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacją chorobą płuc (POChP).</li> <li>• Pulmoterol jest wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami).</li> <li>• U pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem.</li> <li>• U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Pulmoterol jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora. Pulmoterol jest stosowany w postaci inhalacji, dwa razy na dobę, rano i wieczorem, z zachowaniem 12-godzinnej przerwy. W celu uzyskania pełnego działania leczniczego, salmeterol należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek leku.</p> <p><b>Dawkowanie:</b></p> <p><u>Astma oskrzelowa</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</i></p> <p>Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 <math>\mu</math>g salmeterolu) dwa razy na dobę.</p> <p>U pacjentów z astmą, u których stwierdzono ciężką obturację dróg oddechowych, można zalecić zwiększenie dawki do inhalacji zawartości dwóch kapsułek (2 x 50 <math>\mu</math>g salmeterolu) dwa razy na dobę.</p>

	<p><i>Dzieci w wieku powyżej 4 lat:</i></p> <p>Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę.</p> <p><i>Dzieci w wieku poniżej 4 lat:</i></p> <p>Pulmoterol nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 4 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów:</b></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmoterol u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.</p> <p>Pulmoterol jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafrican lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględnić zasady leczenia stopniowanego, a reakcję pacjenta na leczenie należy monitorować poprzez kliniczną ocenę objawów choroby, jak i badania czynności płuc. Salmeterol nie powinien być stosowany (i nie jest odpowiedni) do rozpoczynania leczenia astmy. Salmeterol nie zastępuje kortykosteroidów stosowanych doustnie lub wziewnie w astmie. Należy go stosować w skojarzeniu z nimi. Pacjentów z astmą należy uprzedzić, żeby nie przerywali stosowania steroidów ani nie zmniejszali ich dawki bez porozumienia z lekarzem, nawet jeśli odczuwają poprawę stosując salmeterol. Salmeterolu nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjent powinien zawsze mieć przy sobie produkt leczniczy stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.</p> <p>Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, w celu złagodzenia objawów astmy, świadczy o pogorszeniu kontroli astmy. Pacjenta należy poinstruować, żeby zasięgnął porady lekarza, jeśli stwierdza mniejszą skuteczność krótko działających leków rozszerzających oskrzela lub potrzebuje więcej inhalacji niż zazwyczaj. W takiej sytuacji należy ocenić stan pacjenta i rozważyć zwiększenie dawki leków przeciwwzapalnych (np. większe dawki kortykosteroidów wziewnych lub okresowe podawanie kortykosteroidów doustnych). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Pomimo że Pulmoterol może być stosowany w terapii skojarzonej, kiedy wziewne kortykosteroidy nie zapewniają odpowiedniej kontroli przebiegu astmy, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Pulmoterol u pacjentów w czasie ciężkiego zaostrzenia astmy oraz gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby. W trakcie stosowania produktu leczniczego Pulmoterol mogą wystąpić związane z astmą poważne objawy niepożądane lub zaostrzenia. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Pulmoterol nastąpi nasilenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować terapię oraz zasięgnąć porady lekarskiej.</p> <p>Nagłe i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga konsultacji lekarskiej. Należy wówczas rozważyć zwiększenie dawki dotychczas stosowanych kortykosteroidów. W takiej sytuacji należy codziennie wykonywać pomiary szczytowego przepływu wydechowego. W leczeniu podtrzymującym astmy, salmeterol należy stosować w skojarzeniu z wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami. Długo działających leków rozszerzających oskrzela nie należy stosować jako jedynych lub podstawowych produktów w leczeniu podtrzymującym astmy.</p> <p>W sytuacji uzyskania prawidłowej kontroli objawów astmy, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Pulmoterol. Ważna jest regularna kontrola stanu pacjentów, u których zmniejszono dawkę produktu leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych</p>

produktu leczniczego Pulmoterol. Salmeterol należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi i należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy pacjentom z cukrzycą w wywiadzie. Każda dawka produktu leczniczego Pulmoterol zawiera 15 mg laktozy jednowodnej. U osób z nietolerancją laktozy taka ilość laktozy nie powoduje zwykle żadnych problemów. Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi i częstości akcji serca, mogą czasami wystąpić po zastosowaniu wszystkich leków sympatykomimetycznych, szczególnie podawanych w dawkach większych niż terapeutyczne. Z tego powodu salmeterol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W czasie leczenia  $\beta$ 2-mimetykami może wystąpić potencjalnie ciężka hipokaliemia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku ostrej, ciężkiej astmy, gdyż ryzyko wystąpienia hipokaliemii może być zwiększone przez niedotlenienie oraz jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub diuretykami. W takich sytuacjach należy kontrolować stężenie potasu w surowicy. Dane pochodzące z dużego klinicznego badania (wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące stosowania salmeterolu w astmie (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART) sugerują, że u pacjentów o pochodzeniu afroamerykańskim występuje zwiększone ryzyko ciężkich objawów związanych z układem oddechowym lub zgonu w sytuacji, kiedy stosują salmeterol w porównaniu do 4 placebo. Nie wiadomo, czy było to spowodowane czynnikami farmakogenetycznymi, czy też innymi czynnikami. Pacjentów o pochodzeniu afrykańskim lub afrokaraibskim należy poinformować, że jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Pulmoterol objawy astmy nasilą się lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować leczenie oraz zasięgnąć porady lekarskiej. Jednoczesne stosowanie ketokonazolu doustnie i salmeterolu zniży ekspozycję ogólnoustrojową na salmeterol. Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu (np. wydłużenia odstępu QTc i kołatania serca). Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania salmeterolu z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Pacjentów należy poinstruować, jak właściwie stosować inhalator. Należy sprawdzać technikę inhalacji, aby zapewnić optymalne dostarczenie wdychanego leku do płuc.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z nadużywaniem leku, o zwiększeniu dawki leku lub częstości jego stosowania może decydować jedynie lekarz.

### 11.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze formoterol i salmeterol są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej w ramach listy aptecznej (MZ 21/12/2020).

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 11.4 Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)

Wśród wziewnych GKS (ICS) finansowanych w Polsce wyróżnia się budezonid, cyklezonid, flutykazon oraz mometazon. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego jednego z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy leków – Nebbud (budezonid) (*ChPL Nebbud 2017*).

Tabela 37. Opis komparatora – Nebbud (budezonid) (*ChPL Nebbud 2017*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 20645
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.10.2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	14.04.2017
	Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy
	Kod ATC	R03B A02
	Dostępne preparaty	Nebbud, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Budezonid jest glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym powodującym rzadziej występujące i mniej ciężkie działania niepożądane w porównaniu do glikokortykosteroidów doustnych.

#### *Miejscowe działanie przeciwzapalne*

Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie ważną rolę odgrywają działania przeciwzapalne, takie jak zahamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów chorych na astmę, porównującym budezonid wziewny i doustny w dawkach, po których biodostępność ogólnoustrojowa jest podobna, wykazano statystycznie znaczącą skuteczność budezonidu wziewnego, a nie doustnego. W związku z tym, działanie lecznicze standardowych dawek budezonidu wziewnego może być w znacznym stopniu wyjaśnione przez jego bezpośrednie działanie na układ oddechowy. W badaniu prowokacyjnym wykazano, że wcześniejsze podawanie budezonidu przez cztery tygodnie powoduje mniejsze zwężenie oskrzeli w natychmiastowych, jak i opóźnionych reakcjach astmatycznych.

#### *Początek działania leku*

Po pojedynczej dawce wziewnego budezonidu, podanej za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc osiągnięta jest w ciągu kilku godzin. Wykazano, że po zastosowaniu leczniczym inhalowanego doustnie budezonidu, podanego za pomocą inhalatora proszkowego, poprawa czynności płuc osiągnięta jest w ciągu dwóch dni od rozpoczęcia leczenia, chociaż maksymalne działanie może być osiągnięte dopiero po czterech tygodniach.

#### *Reaktywność dróg oddechowych*

Wykazano, że budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę u pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli.

#### *Astma wywołana wysiłkiem*

Leczenie budezonidem wziewnym jest skuteczne w zapobieganiu astmie wywołanej wysiłkiem.

#### *Wpływ na wzrost*

Ograniczona liczba danych z badań długoterminowych sugeruje, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym osiąga swój docelowy wzrost w wieku dorosłym. Zaobserwowano jednak początkowe niewielkie, ale przemijające spowolnienie wzrostu (o około 1 cm), które występuje na ogół w pierwszym roku leczenia.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Budezonid ulega w znacznym stopniu biotransformacji w wątrobie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów, 6 $\beta$ -hydroksybudezonidu i 16 $\alpha$ -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Budezonid jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4, jednego z izoenzymów układu enzymatycznego cytochromu P450.

W jednym z badań, podawanie ketokonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększało średnio o 7,8-krotnie stężenie jednocześnie podawanego doustnie budezonidu (w pojedynczej dawce 10 mg) w osoczu. Nie ma informacji o tej interakcji dla wziewnego budezonidu, ale można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia w osoczu. Z całej połkniętej dawki budezonidu około 90% ulega dezaktywacji na skutek efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu po inhalacji 1 mg budezonidu za pomocą inhalatora proszkowego wynosi około 3,5 nmol/l i osiągnięte jest po około 20 minutach.

**Wskazanie**

Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji wskazany jest do stosowania:

- u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane
- u niemowląt i dzieci z pseudokrupem czyli ostrym zapaleniem krtani (*laryngitis acuta*).

Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji należy podawać za pomocą odpowiedniego nebulizatora o konstrukcji zapewniającej wytwarzanie cząstek o wielkości umożliwiającej przechodzenie kropli do płuc. Na ogół nebulizatory takie mają DV (50) < 3 µm oraz DV(90) < 6 µm.

Nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do podawania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji.

**Dawkowanie**

Dawkę produktu Nebbud, zawiesina do nebulizacji należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej odpowiednią kontrolę astmy.

Jeżeli zalecana dawka dobową leku wynosi do 1 mg, produkt Nebbud można stosować raz na dobę. Nebbud można stosować raz na dobę u pacjentów nie leczonych dotychczas glikokortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów. Nebbud stosowany raz na dobę można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli nastąpi zaostrzenie objawów choroby, należy zwiększyć dawkę dobową produktu. Podczas stosowania dawki dobowej większej niż 1 mg, produkt należy podawać dwa razy na dobę.

W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia grzybiczego jamy ustnej i gardła, pacjent powinien po inhalacji wypłukać usta wodą. Ważne jest, aby poinformować pacjenta lub opiekuna o konieczności umycia wodą skóry twarzy po użyciu maski na twarz w celu zapobieżenia podrażnieniom skóry twarzy.

*Dawka początkowa*

Podczas rozpoczynania leczenia, w okresach zaostrzenia astmy oraz podczas zmniejszania dawki lub odstawiania glikokortykosteroidów doustnych zalecana dawka produktu Nebbud wynosi:

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 1 mg do 2 mg na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat: 0,25 mg do 0,5 mg na dobę. U dzieci, które zażywają doustnie glikokortykosteroidy, można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg. U małych dzieci, które nie mogą wdychać produktu przez ustnik, produkt powinien być podawany przez maskę twarzową.

*Dawka podtrzymująca*

Dawkę podtrzymującą należy dostosować do potrzeb danego pacjenta. Po osiągnięciu działania leczniczego należy zmniejszyć dawkę podtrzymującą do najmniejszej dawki, która zapewnia odpowiednią kontrolę astmy.

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat: całkowita dawka dobową wynosi od 0,5 mg do 4 mg.

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat: całkowita dawka dobową wynosi 0,25 mg do 2 mg na dobę.

Poprawa stanu pacjenta może nastąpić już po dwóch dniach od rozpoczęcia przyjmowania leku, jednak pełne działanie lecznicze uzyskuje się po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

**Dawkowanie i sposób podawania**



	<p><u>Pacjenci przyjmujący doustne glikokortykosteroidy:</u></p> <p>Nebbud może umożliwić zastąpienie lub zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów zapewniając jednocześnie utrzymanie działania leczniczego. Więcej informacji na temat odstawiania doustnych glikokortykosteroidów.</p> <p><b>Astma</b></p> <p>Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Zaleca się stosowanie przez 10 dni dużych dawek budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezmienionej dawce.</p> <p>Następnie dawka doustnego glikokortykosteroidu powinna być stopniowo zmniejszana (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do możliwie najmniejszego poziomu zapewniającego kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można całkowicie zastąpić budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji.</p> <p>Nadwrażliwość na budezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nebbud nie jest odpowiedni do leczenia nagle występujących trudności w oddychaniu, w tym ostrych napadów astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych. Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><i>Pacjenci niestosujący steroidów:</i></p> <p>Działanie lecznicze uzyskuje się na ogół w ciągu 10 dni. U pacjentów, u których występuje nadmierne wydzielanie śluzu w oskrzelach można na początku podawać dodatkowo przez krótki okres (około dwóch tygodni) doustne glikokortykosteroidy. Po zakończeniu podawania glikokortykosteroidu doustnego podawanie samego produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji powinno być wystarczające.</p> <p><i>Pacjenci stosujący steroidy:</i></p> <p>Zmiana leczenia z doustnych kortykosteroidów na kortykosteroidy wziewne patrz punkt 4.2. Przed rozpoczęciem zmiany leczenia glikokortykosteroidami doustnymi na leczenie budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji, pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji podaje się wówczas w skojarzeniu z dotychczas stosowaną dawką steroidów przez około 10 dni. Po tym okresie dawkę steroidu doustnego należy stopniowo zmniejszać (np. o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite zastąpienie doustnego glikokortykosteroidu budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji.</p> <p>Podczas zmiany leczenia doustnymi glikokortykosteroidami na leczenie produktem Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji, ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidu jest zazwyczaj słabsze, co może powodować występowanie objawów alergicznych lub zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz bóle mięśni i stawów. Należy wówczas zastosować odpowiednie leczenie tych objawów. W rzadkich</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych</p>

przypadkach, wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych.

Tak jak podczas stosowania innych leków wziewnych, po podaniu produktu może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z nasileniem świszczącego oddechu bezpośrednio po zastosowaniu dawki produktu. Jeśli to nastąpi, natychmiast należy odstawić wziewny budesonid, ponownie ocenić sposób leczenia i w razie konieczności zastąpić je innym.

Pacjenci, u których było konieczne doraźne leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów lub długotrwałe leczenie największymi zalecanymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, również należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności kory nadnerczy, kiedy są narażeni na ciężkie sytuacje stresowe.

Należy rozważyć dodatkowe ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami w okresach stresu lub podczas planowanych zabiegów chirurgicznych.

Glikokortykosteroidy wziewne mogą powodować działania ogólnoustrojowe, szczególnie w przypadku przyjmowania dużych dawek przez długi okres. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze niż w przypadku stosowania glikokortykosteroidów doustnych. Możliwe działania ogólnoustrojowe to: zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra oraz rzadziej zaburzenia psychiczne lub zmiany zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (szczególnie u dzieci). W związku z tym, ważne jest zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę astmy.

#### *Wpływ na wzrost*

Zaleca się regularne kontrolowanie wzrostu dzieci długotrwałe leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi. W przypadku spowolnienia wzrostu należy zweryfikować sposób leczenia w celu obniżenia dawki wziewnych glikokortykosteroidów. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i ryzyko związane ze spowolnieniem wzrostu. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pulmonologa dziecięcego.

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Nebbud nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia ostrych napadów astmy, w których wymagane jest podanie krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. W przypadku, gdy krótko działający lek rozszerzający oskrzela okaże się nieskuteczny lub konieczne będzie zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji, pacjent powinien zwrócić się do lekarza. W takiej sytuacji należy rozważyć zmianę leczenia, np. poprzez zwiększenie dawek budesonidu wziewnego lub wprowadzenie do leczenia długo działającego beta-mimetyku, lub okresowe zastosowanie doustnego glikokortykosteroidu.

Oslabiona czynność wątroby może wpływać na eliminację glikokortykosteroidów powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jednakże klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki budesonidu u pacjentów z marskością wątroby był zbliżony do występującego u pacjentów zdrowych. Po doustnym zastosowaniu dostępność ogólnoustrojowa budesonidu zwiększała się z powodu osłabionej czynności wątroby w wyniku zmniejszonego metabolizmu

pierwszego przejścia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do podawania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji nie jest znane, gdyż brak jest danych dotyczących budezonidu wziewnego. Należy jednak oczekiwać zwiększonego stężenia w osoczu i, w związku z tym, zwiększonego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Badania *in vivo* wykazały, iż doustne podanie ketokonazolu i itrakonazolu (znanych inhibitorów aktywności CYP3A4 w wątrobie i błonie śluzowej jelit) powoduje zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na budezonid. Należy unikać jednoczesnego podawania budezonidu z ketokonazolem, itrakonazolem, inhibitorami proteazy HIV lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, przerwa między podawaniem wchodzących w interakcje leków powinna być jak najdłuższa. Należy również rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu.

Szczególne ostrożność należy zachować u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc, oraz u pacjentów z zakażeniem grzybiczym lub wirusową infekcją dróg oddechowych. Pacjentom należy zalecić, aby:

- przepłukiwali jamę ustną wodą po zakończeniu inhalacji zalecanej dawki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła;
- w przypadku stosowania maski na twarz, myli twarz po zakończeniu inhalacji w celu uniknięcia podrażnień skóry;
- myli i przechowywali nebulizator zgodnie z zaleceniami producenta; komorę nebulizatora należy myć po każdym użyciu; komorę nebulizatora oraz ustnik lub maskę na twarz należy myć w gorącej wodzie z dodatkiem łagodnego detergentu; starannie wypłukać i wysuszyć podłączając komorę nebulizatora do wlotu sprężonego powietrza lub kompresora.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

### 11.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze budezonid, cyklezonid, flutykazon i mometazon są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej w ramach listy aptecznej (MZ 21/12/2020).

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 11.5 Opis komparatora – doustne GKS (OCS)

Wśród doustnych GKS (OCS) finansowanych w Polsce wyróżnia się prednizon, prednizolon oraz metyloprednizolon. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego jednego z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy leków – Encorton (prednizon) (*ChPL Encorton 2013*).

Tabela 38. Opis komparatora – Encorton (prednizon) (*ChPL Encorton 2013*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Encorton, 1 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/1706 Encorton, 5 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/2970 Encorton, 10 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4053 Encorton, 20 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4054
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Encorton, 1 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.
		Encorton, 5 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.
		Encorton, 10 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

	Encorton, 20 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	23 grudnia 2013 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	glikokortykosteroidy
<b>Kod ATC</b>	H02 AB 07
	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p><i>Działanie immunosupresyjne</i></p>
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p><i>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową</i></p> <p>Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p> <p><i>Inne działania</i></p> <p>Prednizolon hamuje oś podwzgórze- przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu</p>

póstrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy. Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Dostępność biologiczna prednizonu po podaniu doustnym wynosi 70 do 90%. Największe stężenie w osoczu lek osiąga w ciągu 1 do 2 godzin. Okres półtrwania prednizonu w osoczu wynosi 3,4 do 3,8 godziny, w tkankach 18 do 36 godzin. Czas działania wynosi 1,25 do 1,5 dnia. Pokarm zwalnia wchłanianie prednizonu w początkowej fazie, jednak nie wpływa na całkowitą biodostępność leku. Prednizon w 70 do 73% wiąże się z białkami osocza. Prednizolon, czynny metabolit prednizonu wiąże się z białkami osocza w 90- 95% przy stężeniu poniżej 200 ng/ml, natomiast przy stężeniu powyżej 1 mg/ml w około 70%. Glikokortykosteroidy wiążą się głównie z globulinami (transkortyną), w mniejszym stopniu z albuminami, przy czym wiązanie to jest zależne od dawki; im większa dawka leku, tym większa frakcja niezwiązana. Wiązanie glikokortykosteroidów z globulinami charakteryzuje się dużym powinowactwem ale małą pojemnością wiązania, z albuminami odwrotnie. Objętość dystrybucji wolnej frakcji leku wynosi 0,86 - 1,81 l/ kg mc. Prednizon metabolizowany jest głównie w wątrobie, w mniejszym stopniu w nerkach. Wydalany jest głównie z żółcią, w 1-5% z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów oraz w 10-20% jako prednizolon. Prednizon i prednizolon przenikają przez barierę łożyskową.

Do mleka kobiecego wydziela się mniej niż 1% dawki prednizonu i prednizonu.

#### Choroby układu oddechowego:

- beryloza;
- zespół Löfflera;
- zachtystowe zapalenie płuc;
- objawowa sarkoidoza;
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym);
- astma oskrzelowa.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka- nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze- przysadka- nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p> <p><i>Zazwyczaj stosowane dawki:</i></p> <p>Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Lek należy przyjmować w trakcie posiłku.</p> <p>Tabletki nie należy dzielić.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Układowe zakażenia grzybiczne.</p> <p>Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię. U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszając odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanej przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakiem czerwonej przed leczeniem glikokortykosteroidami. Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie. W przypadku półpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki,</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych</p>

należy zmniejszać ją stopniowo. Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią. Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, myasthenia gravis, cukrzycy, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.

#### *Twardzinowy przełom nerkowy*

U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. *Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.

W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale. Dzieci leczone długotrwałe należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju. U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników. U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej. Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów. Lek Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



### 11.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze prednizon, prednizolon i metyloprednizolon są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej w ramach listy aptecznej (MZ 21/12/2020).

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 11.6 Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)

Wśród leków należących do grupy LAMA finansowanych w Polsce wyróżnia się tiotropium. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Braltus (*ChPL Braltus 2019*).

Tabela 39. Opis komparatora – Braltus (tiotropium) (*ChPL Braltus 2019*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23520
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2016-11-03
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27.02.2019 r
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwcholinergiczne
	Kod ATC	R03B B04
	Dostępne preparaty	Braltus, 10 mikrogramów/ dawkę dostarczoną, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**
**Właściwości farmakodynamiczne**
**Mechanizm działania**

Bromek tiotropiowy jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwocholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropiowy hamuje cholinergiczne (związujące oskrzela) działanie acetylocholiny wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). Bromek tiotropiowy, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonist receptorów M3 w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu od receptora M3, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwocholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropiowy stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie.

**Rezultat działania farmakodynamicznego**

Rozszerzenie oskrzeli jest wynikiem działania miejscowego (w drogach oddechowych), a nie ogólnoustrojowego. Dysocjacja tiotropium od receptora M2 jest szybsza niż w przypadku receptora M3, czego przejawem w czynnościowych badaniach in vitro była (kinetycznie zależna) selektywność podtypu receptora M3 względem M2. Duża siła działania i wolna dysocjacja od receptora znalazły swoje kliniczne odzwierciedlenie w postaci znaczącego i długotrwałego działania rozszerzającego oskrzela u pacjentów z POChP.

**Elektrofizjologia serca**

Elektrofizjologia: w badaniach dotyczących wpływu na odstęp QT z udziałem 53 zdrowych ochotników, tiotropium w dawce 18 mikrogramów i 54 mikrogramów (tj. dawka trzykrotnie większa od dawki terapeutycznej), podawany przez 12 dni, nie powodował znaczącego wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Bromek tiotropiowy jest czwartorzędowym związkiem amoniowym, nie wykazującym izomerii optycznej, bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie. Bromek tiotropiowy stosowany jest w postaci proszku do inhalacji. Na ogół po podaniu wziewnym większość dostarczonej dawki osadza się w przewodzie pokarmowym, w mniejszym zaś stopniu w narządzie docelowym, czyli w płucach. Wiele z opisanych poniżej danych farmakokinetycznych uzyskano po podaniu dawek większych niż zalecane.

***Wchłanianie***

Po podaniu produktu w postaci proszku do inhalacji u młodych, zdrowych ochotników, całkowita biodostępność wynosi 19,5%, co sugeruje dużą biodostępność frakcji trafiającej do płuc. Całkowita biodostępność doustnych roztworów bromku tiotropiowego wynosi 2-3%. Maksymalne stężenie bromku tiotropiowego w osoczu występuje po upływie 5 – 7 minut od inhalacji. W stanie stacjonarnym stężenia bromku tiotropiowego w osoczu u pacjentów z POChP wynosiły 12,9 pg/ml i szybko zmniejszały się, co jest charakterystyczne dla dystrybucji wielokompartimentowej. Najmniejsze stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły 1,71 pg/ml. Ekspozycja ogólnoustrojowa po inhalacji bromku tiotropiowego proszku do inhalacji była zbliżona do inhalacji tiotropium za pomocą inhalatora rozpylającego mgiełkę.

***Dystrybucja***

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Tiotropium wiąże się w 72% z białkami osocza i wykazuje objętość dystrybucji rzędu 32 l/kg. Miejscowe stężenie leku w płucach nie jest znane, ale sposób podawania sugeruje, że w płucach jest ono znacząco większe. Badania na szczurach wykazały, że stopień przenikania tiotropium przez barierę krew-mózg nie jest znaczący.

#### *Biotransformacja*

Stopień biotransformacji jest mały. U młodych, zdrowych ochotników 74% dawki podanej dożylnie wydalana się w postaci niezmiennionej z moczem. Ester bromku tiotropiowego ulega nieenzymatycznemu rozkładowi do alkoholu N-metyloskopinowego i kwasu ditiennyloglikolowego, które nie mają powinowactwa do receptorów muskarynowych. Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów i hepatocytów wątroby ludzkiej wskazują, że pozostała część leku (<20% dawki podanej dożylnie) jest metabolizowana na drodze oksydacji zależnej od cytochromu P-450 (CYP), a następnie sprzęgana z glutationem, co prowadzi do powstania różnych metabolitów II fazy.

Badania *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby wskazują na możliwość zablokowania tego szlaku przez inhibitory izoenzymu CYP 2D6 (i 3A4), chinidynę, ketokonazol i gestoden. W ten sposób CYP 2D6 i 3A4 są włączone w szlak metaboliczny odpowiedzialny za wydalanie mniejszej części przyjętej dawki. Bromek tiotropiowy, nawet w stężeniach większych niż lecznicze, nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A w mikrosomach wątroby ludzkiej.

#### *Eliminacja*

Efektywny okres półtrwania tiotropium u pacjentów z POChP wynosi od 27 do 45 godzin. Całkowity klirens po dożylnym podaniu dawki u młodych, zdrowych ochotników wynosił 880 ml/min. Po podaniu dożylnym tiotropium jest wydalany głównie w postaci niezmiennionej z moczem (74%). Po podaniu leku w postaci suchego proszku do inhalacji pacjentom z POChP w stanie stacjonarnym, 7% (1.3 mikrogramów) zastosowanej dawki wydalana się z moczem w postaci niezmiennionej w okresie 24 godzin, pozostała część dawki, głównie niewchłonięta w jelitach, wydalana się z kałem. Klirens nerkowy tiotropium jest większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na wydzielenie leku do moczu. Po przewlekłych inhalacjach stosowanych raz dziennie u pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągnięty był po 7 dniach, bez dalszej akumulacji.

#### *Liniowość lub nieliniowość*

Tiotropium wykazuje liniową charakterystykę farmakokinetyczną w zakresie dawek terapeutycznych inhalacji niezależnie od formulacji.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Zgodnie z oczekiwaniem, podobnie jak w przypadku innych leków wydalanych głównie przez nerki, zaawansowany wiek pacjenta wiązał się ze zmniejszeniem klirensu nerkowego tiotropium (365 ml/min u pacjentów z POChP w wieku < 65 lat do 271 ml/min u pacjentów z POChP w wieku ≥65 lat). Nie skutkowało to odpowiednim zwiększeniem wartości AUC<sub>0-6,ss</sub> lub C<sub>max,ss</sub>.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* Po inhalacjach tiotropium raz dziennie do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP z umiarkowanym pogorszeniem funkcji nerek (Cl<sub>kr</sub> 50–80 ml/min), zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC<sub>0-6,ss</sub> (między 1,8 – 30% więcej) oraz podobne wartości C<sub>max,ss</sub> w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek (Cl<sub>kr</sub> > 80 ml/min). U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl<sub>kr</sub> < 50 ml/min) dożylnie podanie pojedynczej dawki tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji całkowitej (82% zwiększenie AUC<sub>0-4</sub> godz oraz 52% wyższe C<sub>max</sub>) w porównaniu z pacjentami z POChP z normalną funkcją nerek, co potwierdzone zostało badaniem stężenia w osoczu po inhalacji suchego proszku.

<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</i> Niewydolność wątroby nie powinna mieć znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bromku tiotropiowego. Bromek tiotropiowy jest wydalany przede wszystkim przez nerki (74% dawki u młodych, zdrowych ochotników) i ulega prostej, nieenzymatycznej reakcji hydrolizy estru z wytworzeniem farmakologicznie nieaktywnych produktów.</p> <p><i>Japońscy pacjenci z POChP:</i> w przekrojowym badaniu porównawczym, uśredniony szczyt stężenia tiotropium w osoczu po 10 minutach od inhalacji w stanie stacjonarnym był od 20% do 70% wyższy u japońskich pacjentów z POChP w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Nie zaobserwowano jednak przesłanek ku większej śmiertelności pacjentów japońskich w porównaniu z pacjentami kaukaskimi. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych do przedstawienia dla innych grup etnicznych lub ras.</p> <p><u>Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne</u></p> <p>Parametry farmakokinetyczne produktu nie wpływają bezpośrednio na jego właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Braltus jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Braltus jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Droga podania: Podanie wziewne.</p> <p><i>Zalecana dawka</i></p> <p>Dorośli w wieku 18 lat i starsi: Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, za pomocą inhalatora Zonda. Inhalację należy przeprowadzać o tej samej porze każdego dnia. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Dawka dostarczona z jednej kapsułki (10 mikrogramów) jest wystarczająca i jest standardową dawką w leczeniu produktem leczniczym Braltus. Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być stosowane tylko wziewnie; nie należy ich połykać. Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być inhalowane wyłącznie za pomocą inhalatora Zonda.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.</p> <p>Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &gt;50 ml/min) mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce. Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min), patrz punkty: 4.4 i 5.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.</p> <p>Dzieci i młodzież: produktu leczniczego Braltus nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Produkt leczniczy nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu POChP.</p> <p>Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku tiotropiowego w leczeniu mukowiscydozy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>W celu zapewnienia właściwego sposobu podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora</p>

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

### 11.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie tiotropium nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 21/12/2020).

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 11.7 Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)

Wśród leków należących do grupy LTRA finansowanych w Polsce wyróżnia się montelukast. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Asmenol (*ChPL Asmenol 2016*).

Tabela 40. Opis komparatora – Asmenol (montelukast) (*ChPL Asmenol 2016*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 14971
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.11.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.06.2016 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	antagoniści receptora leukotrienowego
	Kod ATC	R03DC03
	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	
	<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	Leukotrieny cysteinylowe (LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> ) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, wiążącym się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT1. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD4. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania  $\beta$ -agonisty. Montelukast powodował hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast powoduje znamienne zmniejszenie liczby eozynofili w drogach oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar zawartości tych komórek w płwocinie) oraz we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) występuje po 3 godzinach ( $T_{max}$ ). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na  $C_{max}$  po doustnym podaniu produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg lek osiąga  $C_{max}$  w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg lek osiąga  $C_{max}$  w ciągu 2 godzin. Średnia wartość  $C_{max}$  jest o 66% większa, a średnia wartość  $C_{min}$  jest mniejsza niż u dorosłych otrzymujących tabletki 10 mg.

##### *Dystrybucja*

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie leku przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenie związków radioaktywnych po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

##### *Metabolizm*

Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były niewykrywalne.

Izoenzym 2C8 układu cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo w jego metabolizmie mogą mieć minimalny udział izoenzymy 3A4 i 2C9, chociaż itrakonazol (inhibitor izoenzymu 3A4) nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych dorosłych osób otrzymujących 10 mg montelukastu na dobę. Dalsze badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

##### *Eliminacja*

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te, w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym, wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.



## Wskazanie

*Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, przyjmuje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

Asmenol<sup>1</sup> jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi  $\beta$ -agonistami są niezadowolające.

U pacjentów w wieku od 2 do 14 lat Asmenol może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania dostwnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych.

U pacjentów w wieku od 15 lat z astmą, u których Asmenol jest stosowany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Asmenol jest też stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

Wszystkie informacje dotyczące preparatu Asmenol – o ile nie jest wyraźnie zaznaczone inaczej – odnoszą się zarówno do preparatu Asmenol w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 i 5 mg, jak również do preparatu Asmenol w postaci tabletek powlekanych 10 mg.

*Tabletki powlekane 10 mg:*

Dawką dla osób w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletki powlekana 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Asmenol można przyjmować niezależnie od posiłków.

*Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:*

Dawką dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat jest jedna tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Asmenol należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki.

## Dawkowanie i sposób podawania

*Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:*

Dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest 1 tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Asmenol należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne: Terapeutyczny wpływ preparatu Asmenol na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że leczenie preparatem Asmenol powinno być kontynuowane zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Nie należy stosować preparatu Asmenol jednocześnie z innymi preparatami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

<p><b>Przeciwwskazania</b></p> <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla mężczyzn i kobiet.</p> <p><u>Stosowanie preparatu Asmenol zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu:</u> Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci w wieku od 2 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać tylko wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych. Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjenta.</p> <p><u>Stosowanie preparatu Asmenol w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.</u> Skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny może być jednym z głównych objawów przewlekłej astmy, wymagających podania kortykosteroidów wziewnych. Pacjenci powinni zostać poddani badaniu po 2- 4 tygodniach leczenia montelukastem. Jeśli wynik leczenia jest niezadowalający, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku lub zmianę leku.</p> <p><i>Tabletki do rozgryzania i żucia 4 i 5 mg:</i> Stosowanie preparatu Asmenol w odniesieniu do innych metod leczenia astmy Jeśli preparat Asmenol jest dołączony do leczenia wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować tych leków preparatem Asmenol.</p> <p><i>Tabletki powlekane 10 mg:</i></p> <p><u>Stosowanie preparatu Asmenol w odniesieniu do innych metod leczenia astmy.</u> Preparat Asmenol można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia. Wziewne kortykosteroidy: Preparat Asmenol można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie podawanych krótko działających <math>\beta</math>-agonistów, nie zapewnia właściwej kontroli astmy. Preparatem Asmenol nie należy zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej.</p> <p>Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i starszych.</p> <p>Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.</p> <p>Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.</p> <p>Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków, przyjmowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego <math>\beta</math>-agonisty w postaci wziewnej. W przypadku gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego <math>\beta</math>-agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.</p> <p>Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.</p>
	<p>Fasnera® (benralizumab)</p>

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów przyjmowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie zbadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy należy nadal unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pomimo leczenia montelukastem.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu Asmenol tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

*Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:* Preparat Asmenol zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

*Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:* Preparat Asmenol zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

*Tabletka powlekana 10 mg:* Preparat Asmenol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego preparatu.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

### 11.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie montelukast jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej w ramach listy aptecznej (MZ 21/12/2020).

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 11.8 Opis komparatora dodatkowego – Xolair (omalizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xolair (omalizumab) z dnia 24.08.2020 r. (*ChPL Xolair 2020*).

Tabela 41. Opis komparatora – Xolair (omalizumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/05/319/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	24.08.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych.
Kod ATC		R03DX05
Dostępne preparaty		Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (z ang. <i>complementary-determining regions</i> ) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

	<p><i>Mechanizm działania</i></p> <p>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. Leczenie produktem Xolair hamuje stan zapalny wywołany przez IgE, o czym świadczy zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi i tkankach oraz zmniejszenie stężenia mediatorów reakcji zapalnej, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 wytwarzanych przez komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu immunologicznego oraz komórki nieimmunologiczne.</p> <p><i>Działanie farmakodynamiczne</i></p> <p>Uwalnianie histaminy in vitro z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z astmą alergiczną stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.</p> <p><u>Astma alergiczna</u></p> <p>Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat).</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważyć jedynie pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE.</p> <p><i>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)</i></p> <p>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 &lt;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 długą działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.</p> <p><i>Dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat)</i></p> <p>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, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długą działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.</p> <p><i>Astma alergiczna i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP)</i></p> <p>Dawkowanie w astmie alergiczej i CRSwNP podlega tym samym zasadom dawkowania. Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania w tych wskazaniach. 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.</p>
Wskazanie	
	<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>

Pacjenci z astmą alergiczną i początkowym 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 nie mieszczą się w granicach wartości podanych w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

#### Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

##### *Astma alergiczna*

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)*

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że u pacjentów w podeszłym wieku konieczne jest zastosowanie innej dawki niż u dorosłych pacjentów w młodszym wieku.

##### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. RES- *reticular endothelial system*), dlatego jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność

##### *Dzieci i młodzież*

W astmie alergiczej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne

W CRSwNP nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

#### **Sposób podawania**

Tylko do podania podskórnego. Produktu leczniczego Xolair nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawki większe niż 150 mg należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy w tej postaci jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.

#### Przeciwwskazania

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

**Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

**Ogólne**

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair w astmie alergicznej lub CRSwNP. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

**Zaburzenia układu immunologicznego**

*Reakcje alergiczne typu I*

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, nawet po długim okresie stosowania. Jednakże, większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Większość reakcji anafilaktycznych występowała podczas zastosowania pierwszych 3 dawek produktu leczniczego Xolair. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Xolair i wprowadzić właściwe leczenie. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

*Choroba posurowicza*

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się i osadzeniu kompleksu immunologicznego w wyniku powstawania przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do objawów sugerujących chorobę posurowiczą należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

*Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii*

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), które są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenia objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

*Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)*

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce). U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zarażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zarażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zarażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zarażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (CRSwNP) lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

### 11.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Xolair (omalizumab) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej w ramach programu lekowego B.44 „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej” (MZ 21/12/2020).

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



## 11.9 Komparatory refundowane w Polsce

Tabela 42. Komparatory refundowane w Polsce (MZ 21/12/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1102.0, Omalizumabum	1404,00	1474,20	1474,20		B.44.; B.107.	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1102.0, Omalizumabum	702,00	737,10	737,10		B.44.	bezpłatny	0
Formoteroli fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	137,70	144,59	160,66	160,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,60
Formoteroli fumaras	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,52	49,90	59,45	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,41
Formoteroli fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,11	100,92	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
Formoteroli fumaras dihydricus	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu -	48,54	50,97	60,52	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,48

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		produkty jednoskładnikowe							
<i>Formoterolum</i>	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	101,52	106,60	120,15	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,08
<i>Formoterolum</i>	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	48,06	50,46	60,01	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,97
<i>Formoterolum</i>	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg/dawkę inhalacyjną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	95,04	99,79	113,34	113,34	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<i>Formoterolum</i>	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	47,74	50,13	59,68	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,64
<i>Formoterolum</i>	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	96,08	100,88	114,43	114,43	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Formoterolum</i>	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	144,14	151,35	167,42	167,42	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,60
<i>Formoterolum</i>	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	97,09	101,94	115,49	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,42
<i>Formoterolum</i>	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	31,85	33,44	39,72	28,62	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,30
<i>Formoterolum</i>	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	41,90	44,00	53,55	53,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Formoterolum</i>	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	96,11	100,92	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<i>Formoterolum</i>	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu-	48,55	50,98	60,53	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,49

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		produkty jednoskładnikowe							
<i>Salmeterolum</i>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	96,66	101,49	115,04	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,97
<i>Salmeterolum</i>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	49,03	51,48	61,03	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
<i>Salmeterolum</i>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	73,55	77,23	89,30	85,85	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,25
<i>Salmeterolum</i>	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	51,51	54,09	63,64	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,60
<i>Salmeterolum</i>	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	59,94	62,94	72,49	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,45

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Salmeterolum</i>	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	64,15	67,36	76,91	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,87
<i>Budesonidum</i>	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,73	54,32	64,31	64,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Budesonidum</i>	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,73	54,32	64,31	64,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Budesonidum</i>	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,59	56,59	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Budesonidum</i>	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,59	56,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,56	68,84	80,23	80,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,56	68,84	80,23	80,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,07
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,49	55,11	65,10	64,86	<1>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,44
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,49	55,11	65,10	64,86	<2>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,44
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,90	48,20	57,28	57,28	<1>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,90	48,20	57,28	57,28	<2>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,66	68,94	80,33	80,33	<1>Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,66	68,94	80,33	80,33	<2>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,10
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	53,46	56,13	66,02	60,10	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,25
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	59,94	62,94	72,83	60,10	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,06
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty	42,12	44,23	50,77	30,05	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,92

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	inhalacji, 100 µg/dawkę	jednoskładnikowe-proszki i aerozole							
<i>Budesonidum</i>	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	63,72	66,91	76,80	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,03
<i>Budesonidum</i>	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,55
<i>Budesonidum</i>	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	31,10	32,66	40,01	36,06	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,15
<i>Budesonidum</i>	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	15,55	16,33	21,06	18,03	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,23
<i>Budesonidum</i>	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	62,21	65,32	76,28	72,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,56
<i>Budesonidum</i>	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty	31,10	32,66	40,01	36,06	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,15

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/dawkę inhalacyjną	jednoskładnikowe-proszki i aerozole							
<i>Budesonidum</i>	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,55
<i>Budesonidum</i>	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	200.1, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe-proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,55
<i>Budesonidum</i>	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,84	54,43	64,42	64,42	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Budesonidum</i>	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,84	54,43	64,42	64,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Budesonidum</i>	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy-produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,36	47,63	56,71	56,71	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,36	47,63	56,71	56,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,88	69,17	80,56	80,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,43
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,88	69,17	80,56	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,33
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	18,85	19,79	24,52	18,03	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,69
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 400 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	32,29	33,90	41,25	36,06	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,39
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty	52,27	54,88	64,86	64,86	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w ni- skich dawkach							
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jedno- składnikowe- postacie płynne do nebulizacji w ni- skich dawkach	52,27	54,88	64,86	64,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jedno- składnikowe- postacie płynne do nebulizacji w śred- nich dawkach	45,36	47,63	56,71	56,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jedno- składnikowe- postacie płynne do nebulizacji w śred- nich dawkach	45,36	47,63	56,71	56,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jedno- składnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wy- sokich dawkach	65,66	68,94	80,33	80,33	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,66	68,94	80,33	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,10
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	63,68	66,86	76,85	64,86	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,19
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	63,68	66,86	76,85	64,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,19
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	56,55	59,38	68,46	57,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,00
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	56,55	59,38	68,46	57,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,00

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,43	79,43	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,43	79,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,83
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,43	79,43	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,80	68,04	79,43	79,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,83
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	76,85	80,69	92,08	80,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	76,85	80,69	92,08	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	35,85
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	35,62	37,40	43,94	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,09
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	31,86	33,45	39,99	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,14
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,55
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	51,84	54,43	64,32	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,55
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	123,12	129,28	144,24	144,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,80

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	61,56	64,64	75,60	72,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,88
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	81,00	85,05	96,01	72,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,29
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	40,50	42,53	49,88	36,06	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,02
<i>Fluticasoni propionas</i>	Flutixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	21,81	22,90	28,83	28,83	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Fluticasolum</i>	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	29,14	30,60	36,53	28,83	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,90
<i>Fluticasolum</i>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	58,10	61,01	67,55	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,70

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	28,94	30,39	34,58	15,03	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,75
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	70,20	73,71	85,10	80,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,97
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	90,72	95,26	105,15	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	50,38
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	55,08	57,83	64,37	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	37,52
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	26,78	28,12	31,77	12,02	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,95
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	27,32	28,69	32,33	12,02	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,51

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	52,92	55,57	62,11	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	35,26
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	18,34	19,26	21,38	6,01	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,57
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	90,72	95,26	105,15	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	50,38
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	61,07	64,12	74,01	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,24
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	33,26	34,92	41,46	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,61
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	122,15	128,26	142,15	120,20	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,62
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty	61,41	64,48	74,37	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,60

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/dawkę inhalacyjną	jednoskładnikowe- proszki i aerozole							
<i>Mometasonum</i>	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	200.1, Wziewne kortykosteroidy- produkty jednoskładnikowe- proszki i aerozole	81,00	85,05	96,01	72,12	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,29
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 1 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison	7,45	7,82	8,20	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,20
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 1 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,32
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 10 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,70
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 20 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,54
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-	22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison							
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,37
<i>Prednisolonum</i>	Encortolon, tabl., 5 mg	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednisolon	9,61	10,09	12,72	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,14
<i>Prednisolonum</i>	Encortolon, tabl., 5 mg	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednisolon	9,71	10,20	12,83	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,25
<i>Prednisolonum</i>	Predasol, tabletki, 20 mg	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,27
<i>Methylprednisolonum</i>	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego- glikokortykoidy- metyloprednisolon - postaci o	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		przedłużonym uwalnianiu							
<i>Methylprednisolonum</i>	Medrol, tabl., 16 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	32,40	34,02	42,81	42,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38
<i>Methylprednisolonum</i>	Medrol, tabl., 4 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	6,48	6,80	9,23	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,40
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, tabl., 16 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	21,54	22,62	28,98	28,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, tabl., 4 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	5,40	5,67	8,10	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,27
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, tabl., 8 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania	10,80	11,34	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		doustnego- metyloprednisolon							
<i>Methylprednisolonum</i>	Metypred, tabl., 16 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
<i>Methylprednisolonum</i>	Metypred, tabl., 4 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego- glikokortykoidy do podawania doustnego- metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,38
<i>Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus</i>	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	47,52	49,90	58,89	52,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,00
<i>Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus</i>	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	90,72	95,26	108,25	104,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,27

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus</i>	Symbicort, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,43	113,85	126,84	104,18	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	30%	53,91
<i>Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,43	113,85	126,84	104,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,86
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	113,90	126,89	104,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,91
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	54,24	56,95	65,94	52,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,05
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim	94,09	98,79	111,80	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,84

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/dawkę inhalacyjną	działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach							
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	113,90	126,89	104,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,91
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	98,79	111,80	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,84
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	108,76	114,20	127,21	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,25
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z	62,87	66,01	75,01	52,87	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,34

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		kortykosteroidami w niskich dawkach							
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	76,03	79,83	91,81	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,19
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	90,72	95,26	108,27	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,31
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	57,13	59,99	70,49	70,49	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	71,28	74,84	86,82	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,86	90,15	103,16	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	76,23	80,04	92,02	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,40
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	93,96	98,66	111,67	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,71
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	74,52	78,25	90,23	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,61
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim	90,56	95,09	108,10	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,14

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/dawkę odmierzoną	działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach							
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	58,32	61,24	71,74	70,49	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,45
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	75,82	79,61	91,59	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,97
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	92,88	97,52	110,53	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,57
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami	98,30	103,22	115,20	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,58

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		w średnich dawkach							
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	127,44	133,81	146,82	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	46,86
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	76,53	80,36	90,86	70,49	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,57
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	70,53	74,06	84,56	70,49	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,27
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	100,44	105,46	117,44	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	33,82

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	122,87	129,01	142,02	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	42,06
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	74,52	78,25	90,23	86,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,61
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	90,56	95,09	108,10	103,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,14
<i>Beclometasonum + Formoterolum</i>	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	157,68	165,56	180,80	156,28	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,32
<i>Beclometasonum + Formoterolum</i>	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim	157,68	165,56	180,82	154,74	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,88

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		działaniu- produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach							
<i>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</i>	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu- produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,14	19,05	21,78	9,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,32
<i>Tiotropii bromidum</i>	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	102,56	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
<i>Tiotropii bromidum</i>	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30,77
<i>Tiotropii bromidum</i>	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	103,14	108,30	121,28	102,56	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące	30%	49,49
<i>Tiotropium</i>	Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 18	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim	103,14	108,30	121,28	102,56	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z	ryczałt	21,92

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/dawkę inhalacyjną	działaniu- produkty jednoskładnikowe					wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową		
<i>Tiotropium</i>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	103,14	108,30	121,28	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	49,49
<i>Tiotropium</i>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	103,14	108,30	121,28	102,56	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	21,92
<i>Tiotropium</i>	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	103,14	108,30	121,28	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	49,49
<i>Tiotropium</i>	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	102,56	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
<i>Tiotropium</i>	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30,77

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tiotropium	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	102,56	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
Tiotropium	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu- produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30,77
Montelukastum	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	16,52	17,35	22,31	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,69
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	20,08	21,08	26,05	22,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,43
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści	10,96	11,51	14,09	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,85

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		receptorów leukotrienowych							
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	13,45	14,12	17,22	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,41
Montelukastum	Milukante, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	22,56	23,69	28,67	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	13,05
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	11,99	12,59	15,17	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,93
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	15,01	15,76	18,86	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	11,05

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	20,30	21,32	26,29	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,67
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	10,96	11,51	14,09	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,85
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	13,72	14,41	17,51	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,70
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	16,36	17,18	22,15	22,15	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,65
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do	204.0, Inne leki doustne stosowane w	6,98	7,33	9,91	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,67

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	rozgryzania i żucia, 4 mg	obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych							
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	8,72	9,16	12,26	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,45
Montelukastum	Montelukast Medreg, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	15,77	16,56	21,53	21,53	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,46
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	16,52	17,35	22,31	22,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,69
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg	38,66	40,59	48,67	47,81	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	15,20

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych							
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	10,40	10,92	13,50	8,92	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,26
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	9,82	10,31	13,41	11,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	5,60
Montelukastum	Orilukast, tabl., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	18,79	19,73	24,70	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,08
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści	7,13	7,49	10,08	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,84

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		receptorów leukotrienowych							
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	8,68	9,11	12,22	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,41
Montelukastum	Promonta, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	19,44	20,41	25,38	22,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,76
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	10,26	10,77	13,35	8,92	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,11
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	12,96	13,61	16,71	11,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,90

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań/Załącznik programu lekowego	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	16,69	17,52	22,49	22,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	6,87
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	7,02	7,37	9,95	8,92	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,71
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych- antagoniści receptorów leukotrienowych	8,75	9,19	12,29	11,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,48

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

## 11.10 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (MZ 21/12/2020).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do leczenia biologicznego w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką. Wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową. W ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA.</p> <p><b>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</b></p> <p><b>1.1 Kryteria włączenia do programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergenów całoroczną potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;</li> <li>▪ konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (&gt;1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, u dzieci w wieku 6–11 lat &gt; 400mcg lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi <i>The Global Initiative for Asthma</i> (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);</li> </ul>	<p><b>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</b></p> <p>Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</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> <p><b>2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem</b></p> <p>Mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.</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> <p><b>Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem</b></p>	<p><b>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie);</li> <li>▪ test in vitro (opcjonalnie);</li> <li>▪ pomiar masy ciała;</li> <li>▪ punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej);</li> <li>▪ kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień);</li> <li>▪ test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);</li> <li>▪ spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;</li> <li>▪ morfologia krwi i badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie kreatyniny,</li> <li>○ stężenie mocznika,</li> <li>○ stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>○ stężenie AIAT,</li> </ul> </li> </ul>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, które stosują je przewlekłe; u dzieci w wieku 6-11 lat- dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku mimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów;</li> <li>▪ całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;</li> <li>▪ stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;</li> <li>▪ spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ &gt;1.5 pkt),</li> <li>○ hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,</li> <li>○ incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,</li> <li>○ utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV<sub>1</sub> &lt;80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF&gt;30%),</li> <li>○ pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ&lt;5,0 punktów u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej lub mini PAQLQ &lt;5,0 punktów u dzieci w wieku 6-11 lat;</li> </ul> </li> <li>▪ masa ciała 20-150 kg;</li> <li>▪ niepalenie tytoniu;</li> <li>▪ wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.</li> </ul>	<p>Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p>Zalecana dawka benralizumabu dla pacjentów, którzy kontynuują leczenie po okresie zawieszenia w programie wynosi 30 mg we wstrzyknięciach podskórnych co 8 tygodni, jeśli czas od ostatniej dawki leku przed zawieszeniem był ≤ 8 tygodni. Jeśli czas od ostatniej dawki leku był &gt; 8 tygodni to zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie AspAT,</li> <li>○ próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</li> <li>▪ analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;</li> <li>▪ analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.</li> </ul> <p><b>1.2 Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia – co 4-6 tygodni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;</li> <li>▪ kwestionariusz kontroli astmy ACQ;</li> <li>▪ test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (co 4 tygodnie w okresie leczenia, co 4-6 tygodni w okresie zawieszenia);</li> <li>▪ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.</li> </ul> <p><b>2. Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>Po 24, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1.2 Przeciwwskazania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze;</li> <li>▪ występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy;</li> <li>▪ ciąża;</li> <li>▪ karmienie piersią;</li> <li>▪ jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</li> <li>▪ przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.</li> </ul> <p><b>1.3 Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;</li> <li>▪ niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);</li> <li>○ spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o <math>\geq 0,5</math> punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		<p>dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);</li> <li>▪ test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (ważność testu – 2 tygodnie);</li> <li>▪ spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;</li> <li>▪ morfologia krwi i badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie kreatyniny,</li> <li>○ stężenie mocznika,</li> <li>○ stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>○ stężenie AIAT,</li> <li>○ stężenie AspAT,</li> <li>○ próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</li> <li>▪ analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;</li> <li>▪ analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.</li> </ul> <p><b>3. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem</b></p>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ o <math>\geq 0,5</math> punktu u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);</li> <li>• zmniejszenie dawki doustnego glikokortykosteroidu o <math>\geq 5</math> mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ palenie tytoniu;</li> <li>▪ niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</li> <li>▪ podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</li> <li>▪ wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu.</li> </ul> <p><b>1.4 Określenie czasu leczenia w programie:</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>Po upływie 24 miesiące od podania pierwszej dawki omalizumabu leczenie zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.</p>		<p><b>3.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;</li> <li>▪ morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne (ważność badań 4 tygodnie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie kreatyniny,</li> <li>○ stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>○ stężenie AIAT,</li> <li>○ stężenie AspAT;</li> <li>○ próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>○ kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień);</li> <li>○ test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);</li> <li>○ badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</li> <li>▪ analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;</li> <li>▪ analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W przypadku zajścia w ciążę leczenie omalizumabem zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.</p> <p>U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie omalizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.</p> <p>Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii omalizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.</p> <p><b>2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem</b></p> <p><b>2.1. Kryteria włączenia do programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 350</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;</li> <li>▪ konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt;1000</math> mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);</li> </ul>		<p>Badania przeprowadzane przed każdym podaniem mepolizumabu lub benralizumabu zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia leczenia – co 4-6 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;</li> <li>▪ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu,</li> <li>▪ kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień);</li> <li>▪ test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);</li> </ul> <p><b>3.2. Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>Po 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia, wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;</li> <li>▪ morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:</li> <li>▪ stężenie kreatyniny,</li> <li>▪ CRP,</li> <li>▪ stężenie AIAT,</li> <li>▪ stężenie AspAT</li> <li>▪ kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);</li> <li>▪ test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;</li> <li>▪ natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 &lt;80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>▪ objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ&gt;1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ&lt;5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;</li> <li>▪ wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;</li> <li>▪ niepalenie tytoniu;</li> <li>▪ wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</li> <li>▪ wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.</li> </ul> <p>W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu oraz rozpoczęli leczenie przed 1 listopada 2019 r.</p> <p><b>2.2. Przeciwwskazania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nadwrażliwość na mepolizumab lub benralizumab lub substancje pomocnicze;</li> <li>▪ ciąża;</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</li> <li>▪ analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;</li> <li>▪ analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.</li> </ul> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>▪ 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;</li> <li>▪ 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.</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- karmienie piersią;
- jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
- przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.

### 2.3. Kryteria wyłączenia:

- wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 2. 1. 3) w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
- u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o  $\leq 30\%$ ;
- ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);
- brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o  $> 0,5$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem));
- brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o  $> 0,5$  pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem));
- palenie tytoniu;

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
- podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwo-wotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
- wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabu;
- w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia.

### 3. Określenie czasu leczenia w programie

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.

Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki mepolizumabu lub benralizumabu leczenie zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.

Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki benralizumabu zawieszane jest też leczenie w programie u pacjentów, którzy byli przed włączeniem do programu leczenia benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych przed 1 listopada 2019 roku. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.</p> <p>W przypadku zajścia w ciążę leczenie mepolizumabem lub benralizumabem zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.</p> <p>U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie mepolizumabem lub benralizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.</p> <p>Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii mepolizumabem lub benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>		

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

### 11.11 Wnioskowany program lekowy

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych [REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych [REDACTED]  
[REDACTED]

---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

---

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych [REDACTED]  
[REDACTED]

## 11.12 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 astmy oskrzelowej ( <i>ICD-10 2016</i> ).....	19
Tabela 2. Komórki zapalne uczestniczące w rozwoju astmy oskrzelowej ( <i>GINA 2020a</i> ).....	23
Tabela 3. Komórki strukturalne dróg oddechowych pełniące kluczową rolę w rozwoju astmy oskrzelowej ( <i>GINA 2020a</i> ).....	24
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne dla astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat ( <i>GINA 2020</i> ).....	29
Tabela 5. Podsumowanie cech przemawiających za astmą i za POChP ( <i>Świerczyńska-Krępa 2020</i> ).....	33
Tabela 6. Czynniki wpływające na przebieg astmy eozynofilowej ( <i>PTA 2019, Świerczyńska-Krępa 2020</i> ).....	34
Tabela 7. Ocena kontroli astmy wg GINA ( <i>GINA 2020</i> ).....	35
Tabela 8. Wartości wskaźników chorobowości oraz umieralności z powodu astmy w regionach świata w 2017 r. ( <i>NFZ 2020</i> ).....	39
Tabela 9. Częstość eozynofilowej astmy oskrzelowej w zależności od przyjętego prognozy eozynofilii ( <i>Tran 2016</i> ).....	41
Tabela 10. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej ICD-10 J45 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	45
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: J45 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	46
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane astmą oskrzelową ( <i>ZUS 2020</i> ).....	46
Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	48
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu astmy lub trudności w oddychaniu ( <i>NFZ 2017c</i> ).....	49
Tabela 15. Dane ogólne o kosztach leków w programie lekowych B.44 ( <i>NFZ 2020a, NFZ 2021</i> ).....	49
Tabela 16. Leki stosowane w leczeniu astmy u dorosłych ( <i>Świerczyńska-Krępa 2020</i> ).....	54
Tabela 17. Proponowane postępowanie mające na celu zmniejszenie intensywności leczenia astmy ( <i>Świerczyńska-Krępa 2020</i> ).....	60
Tabela 18. Algorytm rozpoznawania ciężkiej postaci astmy oskrzelowej ( <i>GINA 2020</i> ).....	65
Tabela 19. Algorytm postępowania w ciężkiej postaci astmy oskrzelowej ( <i>GINA 2020</i> ).....	66
Tabela 20. Wytyczne GINA leczenia ciężkiej i trudnej do leczenia (z ang. <i>difficult-to-treat</i> ) astmy oskrzelowej ( <i>GINA 2020</i> ).....	67
Tabela 21. Terapie biologiczne dostępne na terenie Australii w leczeniu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej ( <i>NACA 2020</i> ).....	69
Tabela 22. Rekomendacje NICE dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej.....	72
Tabela 23. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	74
Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej ( <i>MZ 21/12/2020</i> ).....	77
Tabela 25. Kryteria włączenia i wykluczenia do programu lekowego B.44 "Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)" ( <i>MZ 21/12/2020</i> ).....	84

Tabela 26. [REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	88
Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Faserna (benralizumab).	93
Tabela 28. Rekomendacje AOTMiT dotyczące słuszności finansowania produktu leczniczego Faserna (benralizumab) (na dzień: 11.01.2021 r.)	98
Tabela 29. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Faserna (benralizumab)	100
Tabela 30. Podsumowanie komparatorów dla benralizumabu wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi, refundacyjnym i poziomem finansowania w Polsce.	107
Tabela 31. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	115
Tabela 32. Kryteria PICOS.	118
Tabela 33. Klasyfikacja poziomu dowodów wg GINA ( <i>GINA 2020</i> ).	125
Tabela 34. Klasyfikacje siły rekomendacji i poziomu dowodów zastosowane w wytycznych BTS-SIGN ( <i>BTS-SIGN 2019</i> ).	125
Tabela 35. Klasyfikacja poziomu dowodów naukowych ( <i>SEPAR 2015</i> ).	126
Tabela 36. Opis komparatora – Pulmoterol (salmeterol) ( <i>ChPL Pulmoterol 2013</i> ).	130
Tabela 37. Opis komparatora – Nebbud (budezonid) ( <i>ChPL Nebbud 2017</i> ).	134
Tabela 38. Opis komparatora – Encorton (prednizon) ( <i>ChPL Encorton 2013</i> ).	140
Tabela 39. Opis komparatora – Braltus (tiotropium) ( <i>ChPL Braltus 2019</i> ).	146
Tabela 40. Opis komparatora – Asmenol (montelukast) ( <i>ChPL Asmenol 2016</i> ).	151
Tabela 41. Opis komparatora – Xolair (omalizumab).	156
Tabela 42. Komparatory refundowane w Polsce ( <i>MZ 21/12/2020</i> ).	161
Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej ( <i>MZ 21/12/2020</i> ).	198

## Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej ( <i>GINA 2020</i> ).	28
Wykres 2. Kryteria diagnostyczne astmy oskrzelowej ( <i>Moral 2016</i> ).	31
Wykres 3. Stopnie leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA ( <i>GINA 2020</i> ).	59
Wykres 4. Algorytm postępowania w leczeniu ciężkiej postaci astmy wg PTA ( <i>Rogala 2020</i> ).	63

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych [REDACTED]  
[REDACTED]

## Piśmiennictwo

- AAFA 2019** Asthma and Allergy Foundation of America. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.aafa.org/IData> ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.
- AOTMiT 144/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fasenera, benralizumab. Ciężka astma alergiczna IgE zależna (ICD-10: J45.0) oraz ciężka astma eozynofilowa (ICD-10: J45). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5648-144-2018-zlclData> ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.
- AOTMiT 146/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fasenera, benralizumab. Eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6820-146-2020-zlclData> ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. IDostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 46/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fasenera, benralizumab. Zespół hipereozynofilowy (HES) (ICD-10: D72). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6612-46-2020-zlclData> ostatniego dostępu: 03.09.2020 r.
- Corren 2018** Corren J, Kavati A, Ortiz B, Vegesna A, Colby JA, Ruiz K, Panettieri RA. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*, 34:1, 65-80.
- ARFNZ 2020** Asthma Respiratory Foundation NZ. NZ Adolescent and Adult Asthma Guidelines 2020. *NZMJ* 26 June 2020, Vol 133 No 1517.
- AWA Fasenera 2018** Analiza weryfikacyjna. Fasenera (benralizumab). wniosek o objęcie refundacją we wskazaniu: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Nr: OT.4331.25.2018. Data ukończenia: 26 września 2018 r.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2452IData> ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- Bateman 2004** Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, Pedersen SE. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 170. pp 836–844, 2004.
- Bourdin 2017** Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Pahus L, Suehs C, Chanez P. Mortality: a neglected outcome in OCS-treated severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1701486.
- BTS-SIGN 2019** British Thoracic Society – Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma 2019.
- CADTH 2019** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). CADTH Drug Reimbursement Recommendation. Version 1.0. March 2019.



- CDC 2018** Centers for Disease and Control and Prevention. Most Recent National Asthma Data. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_national\\_asthma\\_data.html](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.html)Data ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.
- Chełmińska 2007** Chełmińska M, Werachowska L, Niedożytko M, Bolałek M, Szymanowska A, Damps-Konstańska I, Słomiński JM, Jassem E. Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 70–75.
- Chipps 2018** Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120 (2018) 504-511.
- CHMP 2017** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Fasentra (benralizumab). EMA/727638/2017. 9 November 2017.
- ChPL Alvesco 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alvesco. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Asaris 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Asaris. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Asmanex Twisthaler 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Asmanex Twisthaler. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Asmenol 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Asmenol. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Aspulmo 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspulmo. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Atrodil 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrodil. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Berodual 2005** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berodual. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Braltus 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Braltus (tiotropium). Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1#results> Data ostatniego dostępu: 20.01.2021 r.
- ChPL Cinquaero 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinquaero z dn. 16.12.2019 r. 22/11/2019 Cinquaero - EMEA/H/C/003912 - IA/0027IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Cortare 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortare. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Dupixent 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent z dn. 02.07.2020 r. 14/05/2020 Dupixent - EMEA/H/C/004390 - II/0030IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Encortolon 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Encorton 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Fasentra 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasentra (benralizumab) z dn. 18.08.2020 r. 16/07/2020 Fasentra - EMEA/H/C/004433 - IB/0027IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.

- ChPL Flutiform 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutiform. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Flutixon 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Foradil 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Foradil. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Fostex 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostex. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Metypred 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Nebbud 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebbud. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Nucala 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala z dn. 14.08.2020 r. | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Pulmoterol 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pulmoterol. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Theovent 2010** Charakterystyka Produktu Leczniczego Theovent. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- ChPL Xolair 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair z dn. 24.08.2020 r. | Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- Chung 2019** Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020 Feb;25(2):161-172.
- Cloutier 2012** Cloutier MM, Schatz M, Castro M, Clark N, Kelly HW, Mangione-Smith R, Sheller J, Sorkness C, Stoloff S, Gergen P. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3 Suppl):S24-33.
- CTS 2017** FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, Yang MCL, Cote A, Watson W, Olivenstein R, Dam AV, Vila-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.
- Dissanayake 2015** Dissanayake SB. Safety of  $\beta$ 2-Agonists in Asthma: Linking Mechanisms, Meta-Analyses and Regulatory Practice. *The AAPS Journal*, Vol. 17, No. 3, May 2015
- Doboszyńska 2008** Doboszynska A, Swietlik 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 6:231-41.
- Drygała 2020** Drygała R, Waszczykowska K, Węgierska M. A summary of novel biologics for asthma treatment. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7, 2: 98–105.
- Ellwood 2017** Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood EM, El-Sony A, Garcia-Marcos L, Mallol J, Marks GB, Pearce NE, Strachan DP. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601605.

- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015, CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma>Data ostatniego dostępu: 17.01.2021 r.
- Engelkes 2020** Engelkes M, de Ridder MA, Svensson E, Berencsi K, Prieto-Alhambra D, Lapi F, Giaquinto C, Picelli G, Boudiaf N, Albers FC, Cockle SM, Bradford ES, Suruki RY, Brusselle GG, Rijnbeek PR, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. *Respir Med.* 2020 Apr-May;165:105919.
- ERS/ATS 2020** European Respiratory Society/American Thoracic Society. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2020; 1900588.
- FDA Fasentra 2019** Food and Drug Administration. Fasentra. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- Gamble 2007** Gamble J, Fitzsimons D, Lynes D, Heaney LG. Difficult asthma: people's perspectives on taking corticosteroid therapy. *Journal of Nursing and Healthcare of Chronic Illness in association with Journal of Clinical Nursing* 16, 3a, 2007.
- GINA 2020** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- GINA 2020a** Global Initiative for Asthma. Online Appendix. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020.
- GKV 2018** GKV-Spitzenverband. Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Benralizumab. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen\\_nach\\_amnog/ebv\\_130b/wirkstoff\\_824512.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_824512.jsp). IData ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,-6,6.html#>
- Harrison 2020** Harrison T W, Chanez P, Menzella F, Canonica G W, Louis R, Cosio B G, Lugogo N L, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2020.
- HAS 2019** Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence avis 4 Decembre 2019. Fasentra (benralizumab).
- Hekking 2015** 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.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

- Hyland 2015** Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res* (2015) 24:631–639.
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>Data ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp on-line pod adresem: [https://icd.who.int/ct11\\_2018/icd11\\_mms/en/release#/IData](https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/IData) ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.
- IQWiG 2018** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A18-11. Benralizumab (asthma) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Extract. Version 1.0. 9 May 2018.
- Jantina 2015** de Groot JC, Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015; 1: 00024-2015.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
- Jones 2002** Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2002 Mar;19(3):398-404.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- Juniper 1992** Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.* 1992; 47(2):76-83.
- Juniper 1999** Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respir J.* 1999; 14:902-7.
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine.* 2005; 99:553-558.
- Juniper 2006** Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006; 100(4):616-21
- Khusial 2020** Khusial RJ, Honkoop PJ, van der Meer V, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Validation of online Asthma Control Questionnaire and Asthma Quality of Life Questionnaire. *ERJ Open Res.* 2020 Jan 27;6(1):00289-2019.
- Korbut 2012** Korbut R, Olszanecki R, Wołkow P, Jawień J. *Farmakologia.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2012.
- Kuna 2014** Piotr Kuna ABŁ. IV Kliniczne Forum Ekspertów / II Spotkanie Ekspertów – Leczenie Ciężkiej Astmy Alergicznej Omalizumabem. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2014;1(1):43-49. doi:10.1016/j.alergo.2014.03.005.
- Kupryś-Lipińska 2015** Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport – astma ciężka sytuacja pacjentów w Polsce. Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP 2015.

- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. Pol. Arch. Med. Wewn. 2000; 104: 401–412.
- Larsson 2018** Larsson K, Ställberg B, Lisspers K, Telg G, Johansson G, Thuresson M, Janson C. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). Respiratory Research (2018) 19:12.
- Luskin 2014** Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A. Impact of Asthma Exacerbations and Asthma Triggers on Asthma-related Quality of Life in Patients with Severe or Difficult-to-Treat Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:544-52.
- Moral 2016** Moral VP, Mostaza SA, Rodriguez CA, Gomez-Outes A, Ruiz FG, Vina AL, Paris JM, Belinchon FJP, Zamora JP, Jimenez JAQ, Gancedo SQ, Ortega JS, Vilarrasa RS, Asensi JRV. Spanish Guideline on the Management of Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26, Suppl. 1: 1-92
- MPZ 2017** Mapy Potrzeb Zdrowotnych dla Polski. Ministerstwo Zdrowia. 2017.
- MPZ 2018** Ministerstwo Zdrowia, Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski, <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf>
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/12/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
- MZ 23/10/2019** Ministerstwo. Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopad 2020 r
- NACA 2020** National Asthma Council Australia. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.astmahandbook.org.au/management/adults/severe-asthma/>Data ostatniego dostępu: 01.09.2020 r.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/benralizumab-fasenra/>Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/benralizumab-fasenra-autoinjector-ht-application-hta-id-20018/>Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- NFZ 2017c** Narodowy Fundusz Zdrowia – statystyki. Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia o zdrowiu – Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa, maj 2020. ISBN: 978-83-956980-3-3. Dostęp on-line pod adresem: [https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod\\_resource/content/1/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_astma.pdf](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf)

- NFZ 2020a** Narodowy Fundusz Zdrowia – Statystyki. Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2018-01&S.DateTo=2018-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+CI%4%98%C5%BBKIEJ+ASTMY+ALERGICZNEJ+IGE+ZALE%C5%BBNEJ+ORAZ+CI%4%98%C5%BBKIEJ+ASTMY+EOZYNOFILOWEJ&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=>Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- NFZ 2021** Narodowy Fundusz Zdrowia – Statystyki. Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2019-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+CI%4%98%C5%BBKIEJ+ASTMY+ALERGICZNEJ+IGE+ZALE%C5%BBNEJ+ORAZ+CI%4%98%C5%BBKIEJ+ASTMY+EOZYNOFILOWEJ&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=>Data ostatniego dostępu: 12.01.2021 r.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 24 April 2013.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE guidelines. Published: 29 November 2017.
- NICE 2017a** National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 25 January 2017.
- NICE 2017b** National Institute for Health and Care Excellence. Reslizumab. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 4 October 2017.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 6 March 2019.
- NICE 2019a** National Institute for Health and Care Excellence. Single Health Technology Appraisal. Dupilumab for treating severe asthma [ID1213]. Final scope. 2019.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation. 2020.
- Nowobilski 2002** Nowobilski R, De Barbaro B, Furgał M. Analiza depresji u chorych na astmę oskrzelową. *Alergia Astma Immunologia*, 2002, 7 (4), 211-215.
- Omachi 2008** Omachi TA, Iribarren C, Sarkar U, Tolstykh I, Yelin EH, Katz PP, Blanc PD, Eisner MD. Risk factors for death in adults with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Aug;101(2):130-6.
- Ortega 2019** Ortega HG, Meyer E, Brusselle G, Asano K, Prazma CM, Albers FC, Mallett SA, Yancey SW, Gleich GJ. Update on immunogenicity in severe asthma: Experience with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Sep-Oct 2019;7(7):2469-2475.e1.
- Panek 2016** Panek M., Mokros Ł., Pietras T., Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland e Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine xxx* (2016) 1e8
- Pavord 2012** Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2012;380(9842):651-659.

- PBAC 2018** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – Benralizumab – March 2018 PBAC Meeting. |Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- PBAC 2018a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – Benralizumab – March 2018 PBAC Meeting. |Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- PBAC 2020** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Benralizumab. Injection 30 mg in 1 mL pre-filled pen, Fasentra Pen™, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. |Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/benralizumab-psd-march-2020.pdf> |Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- PTA 2019** Polskie Towarzystwo Alergologiczne. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Kulus M, Kuna P, Kupryś-Lipińska I, Mazurek H. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol* 2019; XXXVI (2): 147–157. |Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- PTAC 2020** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Benralizumab – Application Tacker. Dostęp on-line pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/aOR2P00000MRK8> |Data ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.
- Rogala 2019** Rogala B. Rola procesów autoimmunologicznych w patomechanizmie astmy oskrzelowej. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 81–83.
- Rogala 2020** Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Śliwiński P, Moniuszko M, Glück J, Dobek R, Kulus M. Terapia biologiczna astmy – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7, 2: 64–80.
- Rothe 2018** Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F, Miedinger D, Moller A, Nicod LP, Nicolet-Chatelain G, Sauty A, Steurer-Stey C, Leuppi JD. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-380.
- SEPAR 2015** Serrano CC, Moreno CM, Sanchez CA, tordera MP, Valles CP, Moragon EM, de Llano LP, Campos JGS, Landa IU, Hernandez GG. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235–246.
- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium. Benralizumab 30 mg solution for injection in pre filled syringe (Fasentra). 10 May 2019.
- Song 2019** Song WJ, Lee JH, Kang Y, Joung WJ, Chung KF. Future Risks in Patients With Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Nov;11(6):763-778. doi: 10.4168/aa.2019.11.6.763. PMID: 31552713; PMCID: PMC6761069.
- Stevenson 1999** Stevenson FA, Wallace G, Rivers P, Gerret D. 'It's the best of two evils': a study of patients' perceived information needs about oral steroids for asthma. *Health Expectations* 1999, 2, pp.185–194.
- Szkaradkiewicz 2013** Szkaradkiewicz J. Współczesna farmakoterapia astmy oskrzelowej - Contemporary pharmacotherapy of asthma. *J Biol Earth Sci* 201 3; 3(1) : M1 -M1 3
- Świerczyńska-Krępa 2020** Świerczyńska Krępa. Astma. Rozdział C: Choroby dróg oddechowych. W: Interna Szczeklika. Pod redakcją P. Gajewski. Interna Szczeklika 2020. Dostęp elektroniczny.

- Tran 2016** Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 116 (2016) 37e42.
- Varsano 2017** Varsano S, Segev D, Shitrit D. Severe and non-severe asthma in the community: A large electronic database analysis. *Respiratory Medicine* 123 (2017) 131e139.
- von Bülow 2014** von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The Prevalence of Severe Asthma and Low Asthma Control Among Danish Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:759-67
- Waljee 2017** Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
- Zeiger 2014** Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, Tran TN. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):741-50.
- ZUS 2020** Zakład Ubezpieczeń Społecznych – Portal Statystyczny. Dostęp on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/IData> ostatniego dostępu: 11.01.2021 r.