

# Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2

## Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

**Zamawiający**

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.  
Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.1.1 Etiologia i patogenezą .....	10
2.1.2 Klasyfikacja.....	13
2.1.2.1 Astma z zapaleniem typu 2.....	14
2.1.3 Rozpoznawanie.....	15
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	19
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.1.5.1 Epidemiologia .....	21
2.1.5.2 Obciążenie chorobą.....	24
2.1.6 Leczenie.....	28
2.1.6.1 Edukacja .....	29
2.1.6.2 Metody nefarmakologiczne .....	29
2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne .....	30
2.1.6.4 Postępowanie w astmie ciężkiej .....	35
2.1.6.5 Monitorowanie.....	38
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu astmy zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi .....	38
2.2 Wybór populacji docelowej.....	43
2.2.1 Liczebność populacji docelowej.....	45
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>46</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	46
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	49
3.1.2 Przeciwwskazania.....	50
3.1.3 Przedawkowanie .....	50
3.1.4 Działania niepożądane .....	50
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	51
3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu.....	51
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej.....	57
3.2.3 Wnioskowana cena.....	58
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	59

---

3.2.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	72
3.2.6	Refundowane technologie medyczne .....	73
<b>4</b>	<b>Komparatory .....</b>	<b>75</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	75
4.2	Charakterystyka komparatorów .....	77
4.2.1	Omalizumab .....	77
4.2.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	81
4.2.1.2	Przeciwwskazania .....	82
4.2.1.3	Przedawkowanie .....	82
4.2.1.4	Działania niepożądane .....	83
4.2.2	Mepolizumab .....	87
4.2.2.1	Status rejestracyjny komparatora .....	88
4.2.2.2	Przeciwwskazania .....	88
4.2.2.3	Przedawkowanie .....	89
4.2.2.4	Działania niepożądane .....	89
4.2.3	Benralizumab .....	91
4.2.3.1	Status rejestracyjny komparatora .....	92
4.2.3.2	Przeciwwskazania .....	92
4.2.3.3	Przedawkowanie .....	93
4.2.3.4	Działania niepożądane .....	93
4.2.4	Reslizumab .....	94
4.2.4.1	Status rejestracyjny komparatora .....	96
4.2.4.2	Przeciwwskazania .....	97
4.2.4.3	Przedawkowanie .....	97
4.2.4.4	Działania niepożądane .....	97
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>99</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	100
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>102</b>
7.1	Program lekowy: Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45.0, ICD-10 J 82) .....	102
7.2	Refundowane technologie medyczne .....	108
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>109</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>110</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>112</b>

---

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DUPI</b>	dupilumab
<b>ECAP</b>	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FEV<sub>1</sub></b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i>
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>ICS</b>	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroid</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>LABA</b>	długodziałające β-mimetyki (ang. <i>long-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> )
<b>LTRA</b>	leki przeciwlukotrienowe, antagoniści receptorów leukotrienowych (ang. <i>leukotriene receptor antagonists</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PICO(S)</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i> )
<b>SABA</b>	krótkodziałające β-mimetyki (ang. <i>short-acting beta<sub>2</sub>-agonist</i> )
<b>SLIT</b>	podjęzykowa immunoterapia alergenowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i> )

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Astma, zgodnie z definicją *Global Initiative for Asthma* (GINA; GINA 2020), to heterogenna choroba układu oddechowego, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, zdefiniowana przez zespół objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, którym towarzyszy utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu (obturacyja).

Astma ciężka stanowi podgrupę astmy trudnej do leczenia, tj. astmy niekontrolowanej pomimo zastosowania 4 lub 5 stopnia leczenia wg GINA (np. średnie lub duże dawki kortykosteroidów wziewnych z drugim lekiem kontrolującym; leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami), lub wymaga takiego leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli objawów i redukcji ryzyka zaostrzeń. Istotną cechą wyróżniającą astmę ciężką na tle astmy trudnej do leczenia jest brak kontroli pomimo przestrzegania zaleceń przy maksymalnie zoptymalizowanej terapii, lub pogorszenie astmy w przypadku zmniejszenia (obniżenia) leczenia w wysokich dawkach (GINA 2020).

Astma jest chorobą o heterogennym podłożu patogenetycznym, której istotą jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T), powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność (Szczeklik 2019).

Diagnoza astmy oparta jest na rozpoznaniu charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świsty, duszności, ucisk w klatce piersiowej lub kaszel, jak również potwierdzeniu w badaniach czynnościowych zmiennego ograniczenia przepływu powietrza wydechowego. W przypadku objawów, istotny jest wzór ich występowania, ponieważ objawy ze strony układu oddechowego mogą być spowodowane ostrymi lub przewlekłymi schorzeniami, innymi niż astma (GINA 2020).

Astma stanowi ogólnoswiatowy problem (GINA 2020b). Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego (Szczeklik 2019) i charakteryzuje się względnie wysokim wskaźnikiem chorobowości (NFZ 2020). Zgodnie ze światowym raportem dotyczącym astmy (ang. *Global Asthma Report*) z 2018 r. (GAR 2018) na astmę cierpi ok. 339 mln osób na świecie, a chorobowość waha się w zakresie 1-22% populacji w danym kraju (GINA 2020b).

Według szacunków *Global Burden of Disease* (GBD) w Polsce na astmę chorowało w 2017 r. 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób (NFZ 2020). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wskazują na duże (około 70%) nierozpoznanie astmy w Polsce (Samoliński 2014).

Astma ciężka występuje stosunkowo rzadko (około 2,4-10% chorych na astmę w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania; Raport Astma), ale wiąże się z najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem (Raport Astma).

Stanowi również istotne obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej, co wynika ze znacznego nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej (PTA 2018). Terapia chorych na astmę ciężką pochłania większość środków przeznaczony na leczenie astmy (Raport Astma).

Długoterminowe cele skutecznego leczenia astmy obejmują osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku fizycznego), zminimalizowanie ryzyka zgonu, zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli (ograniczenie przepływu powietrza) i skutków niepożądanych stosowanego leczenia (Szczeklik 2019; GINA 2020).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GINA z 2020 r. (GINA 2020 r.) wybór leków stosowanych w leczeniu astmy zależy od aktualnego stopnia kontroli choroby u danego pacjenta i od dotychczasowego leczenia. Wytyczne leczenia wg GINA wyróżniają 5 stopni leczenia astmy. W zależności od stopnia leczenia wg GINA zalecane jest stosowanie, jako leczenia podtrzymującego i/lub doraźnego, kortykosteroidów wziewnych (w różnych dawkach) w połączeniu z długodziałającymi  $\beta_2$ -mimetykami (LABA; formoterol) oraz doraźne stosowanie krótkodziałających  $\beta_2$ -mimetyków (SABA; tylko w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi). Inne możliwości leczenia (w zależności od stopnia leczenia) obejmują dodanie leków przeciwleukotrienowych, tiotropium, czy teofiliny o przedłużonym uwalnianiu.

W przypadku astmy ciężkiej, postępowanie zależy od obecności opornego na leczenie zapalenia dróg oddechowych typu 2, charakteryzującego się podwyższoną liczbą eozynofili w krwi i/lub podwyższonym poziomem tlenu azotu w wydychanym powietrzu ( $Fe_{NO}$ ). Zgodnie z wytycznymi GINA z 2019 r. (GINA 2019) u chorych z ciężką astmą i potwierdzonym zapaleniem typu 2 należy rozważyć zwiększenie dawki stosowanych kortykosteroidów wziewnych (u chorych z ciężką astmą zapalenie typu 2 może być stosunkowo odporne na leczenie wysokimi dawkami ICS) oraz włączenie leków biologicznych (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab i dupilumab) jako leczenia dodatkowego (typu *add-on*) do dotychczas stosowanego leczenia.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania dupilumabu ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej astmy, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45.0, ICD-10 J 82)”. Wnioskowane warunki obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne i praktykę kliniczną w Polsce jako komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto omalizumab, benralizumab i mepolizumab, tj. leki stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej. Jako komparator dodatkowy dla dupilumabu uwzględniono również reslizumab, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne w leczeniu astmy ciężkiej oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pomimo, że nie jest on obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu astmy (EMA Wytyczne), wybór najbardziej odpowiedniego pierwszorzędowego punktu końcowego powinien zależeć o typu leku (lek łagodzący stosowany doraźnie, lek kontrolujący), mechanizmu działania danego leku oraz stopnia ciężkości/kontroli astmy. W przypadku leków stosowanych doraźnie kładzie się nacisk na pomiar niedrożności dróg oddechowych - pomiary FEV<sub>1</sub> powinny być stosowane jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z astmą. Z kolei dla nowych leków kontrolujących powinno wykazać się osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów astmy i/lub redukcję zaostrzeń. Preferowanym punktem końcowym są zaostrzenia astmy. Uważa się również, że parametry czynności płuc nie są wystracające do oceny efektu terapeutycznego i powinny stanowić współpodstawowy lub kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku kiedy wymienione powyżej punkty końcowe nie są określone jako główne, można je wybrać jako drugorzędowe punkty końcowe. Należy zawsze uwzględnić pomiar czynności płuc i rozważyć: ocenę objawów (dziennych i nocnych), stosowanie leków ratunkowych, biomarkery, nadreaktywność dróg oddechowych i jakość życia, jako drugorzędowe punkty końcowe (EMA Wytyczne).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem i dodatkowo reslizumabem.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku 12 lat i więcej z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	Astma eozynofilowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mepolizumab;</li> <li>• benralizumab;</li> <li>• reslizumab jako komparator dodatkowy.</li> </ul> Astma alergiczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• omalizumab.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy;</li> <li>• badania czynnościowe układu oddechowego (FEV<sub>1</sub>);</li> <li>• zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów;</li> <li>• kontrola objawów astmy (ACQ);</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul> W zakresie bezpieczeństwa:



Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>• opracowania wtórne,</li><li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania dupilumabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Według definicji *Global Initiative for Asthma* (GINA; GINA 2020), astma (ang. *asthma*) to heterogenna choroba układu oddechowego, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, zdefiniowana przez zespół objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, którym towarzyszy utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu (obturacyja).

#### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Istotą astmy jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T), powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez:

1. skurcz mięśni gładkich oskrzeli,
2. obrzęk błony śluzowej oskrzeli,
3. tworzenie czopów śluzowych w oskrzelach
4. przebudowę oskrzeli (trwałe zmiany strukturalne ściany oskrzeli prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe) (Szczeklik 2019).

Podłoże patogenetyczne astmy jest heterogenne. W klasycznym modelu choroby nadrzędną rolę odgrywa subpopulacja limfocytów pomocniczych Th2. Produkują one charakterystyczny profil cytokin (IL-4, IL-5, IL-3), które wpływają na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofili i mastocytów. W przypadku astmy alergicznej mastocyty są aktywowane przez alergeny za pośrednictwem IgE i uwalniają mediatory odpowiedzialne za obturację oskrzeli (m. in. histaminę, leukotrieny cysteinylowe, prostaglandynę D<sub>2</sub>). Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany; być może ta postać astmy jest wywołana przez proces immunologiczny wyzwalany przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne. W przypadkach astmy niealergicznej eozynofilowej istotną rolę odgrywają również limfocyty Th2 i wydzielane przez nie cytokiny oraz naturalne komórki limfoidalne typu 2 (ILC2), które produkują podobny profil cytokin jak limfocyty Th2. U części chorych, zwłaszcza na astmę ciężką niealergiczną, sugeruje się udział limfocytów Th1 i Th17 (astma z przewagą neutrofilów w płwocinie indukowanej) (Szczeklik 2019).

Astmę można podzielić na kategorie ze względu na typ pierwotnej patofizjologii zapalnej choroby dróg oddechowych (Wenzel 2012). U większości chorych, stan zapalny typu 2 jest podstawową patofizjologiczną przyczyną astmy - w badaniach przeprowadzanych w Stanach Zjednoczonych około 50-82% chorych z astmą wykazuje endotyp zapalny typu 2 (Tran 2016, Peters 2014, Seys 2017).

Wg wytycznych GINA z 2020 r. (GINA 2020) zapalenie dróg oddechowych typu 2 można stwierdzić, podczas stosowania wysokiej dawki ICS lub najmniejszej możliwej dawki OCS, w przypadku spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- liczba eozynofiliów we krwi obwodowej  $\geq 150/\mu\text{l}$ ;
- liczba eozynofiliów w płwocinie  $\geq 2\%$ ;
- $\text{FE}_{\text{NO}} \geq 20$  ppb;
- kliniczne cechy nasilenia astmy po kontakcie z alergenem.

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę obejmują czynniki osobnicze i środowiskowe (patrz poniższa tabela). Jednakże mechanizmy, za pomocą których czynniki wpływają na rozwój astmy są złożone i interaktywne. Dodatkowo, inne aspekty, takie jak rozwój (dojrzewanie) układu odpornościowego, rozwój atopii, czas narażenia na infekcje podczas pierwszych lat życia, stają się ważnymi czynnikami, które modyfikują ryzyko astmy u chorych podatnych genetycznie (GINA 2020b).

Tab. 2. Główne czynniki zachorowania na astmę (Szczeklik 2019).

Czynniki	Opis
osobnicze	<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),</li> <li>• płeć żeńska (u dorosłych), płeć męska (u dzieci),</li> <li>• rasa czarna,</li> <li>• otyłość,</li> </ul>
środowiskowe, mające wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, alergeny karaluchów),</li> <li>• alergeny środowiska zewnętrznego (m. in. pyłki roślin, najczęściej traw i drzew),</li> <li>• czynniki zawodowe o działaniu uczulającym,</li> <li>• dym tytoniowy (palenie czynne i bierne),</li> <li>• zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń,</li> <li>• wirusowe zakażenie układu oddechowego w dzieciństwie,</li> <li>• status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia,</li> <li>• dieta</li> </ul>

Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się należą:

- alergeny występujące w powietrzu atmosferycznym i wewnątrz pomieszczeń;
- zakażenia układu oddechowego (np. rinowirusami; często też grypa, dlatego sugeruje się coroczne szczepienie), zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie zatok przynosowych;
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;

- wysiłek fizyczny;
- bardzo silne emocje (śmiech, płacz, złość) lub zaburzenia psychiczne (np. napady paniki) powodujące hiperwentylację z następczą hipokapnią, stres;
- zmiany pogody;
- pokarmy, dodatki do żywności (konserwanty, takie jak siarczyny zawarte m.in. w piwie, winie, suszonych owocach);
- leki ( $\beta$ -blokerzy, u niektórych kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne będące inhibitorami cyklooksygenazy 1);
- dym tytoniowy (czynne i bierne palenie);
- czynniki drażniące (aerozole używane w gospodarstwie domowym, opary farb, inne narażenia zawodowe) (Szczeklik 2019).

Brak kontroli objawów astmy (w tym nadmierne zużycie  $\beta$ -mimetyków krótko działających<sup>1</sup>) jest ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko nasilenia objawów (zaostżeń astmy) (GINA 2020, Szczeklik 2019). Do pozostałych czynników zwiększających ryzyko nasilenia objawów (niezależnie od występowania objawów) zalicza się:

- leczenie: niestosowanie ICS, słabe przestrzeganie lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (dotyczących przepisanego leku) przez chorego niepoprawna techniki inhalacyjna (inhalacji leku);
- choroby współistniejące: otyłość, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, choroba refluksowa przełyku, potwierdzona alergia pokarmowa;
- ciąża;
- ekspozycja na dym tytoniowy, alergeny (w przypadku uczulenia), zanieczyszczone powietrze;
- problemy psychologiczne i socjoekonomiczne;
- funkcje płuc: niski poziom FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; ang. *forced expiratory volume in 1 second*), zwłaszcza <60% wartości należnej. (duża poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela);
- eozynofilia płwociny we krwi;
- co najmniej jedno ciężkie zaostření astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
- przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy;
- zwiększone stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu, Fe<sub>NO</sub> (u chorych leczonych ICS) (GINA 2020, Szczeklik 2019).

---

<sup>1</sup> zużycie miesięcznie >1 opakowania zawierającego 200 dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu

---

## 2.1.2 Klasyfikacja

Astma jest chorobą heterogeniczną (niejednorodną) z różnymi podstawowymi procesami chorobowymi. Z uwagi na różnorodność cech demograficznych, klinicznych i/lub patofizjologicznych wyróżniono fenotypy astmy:

1. astma alergiczna - najłatwiej rozpoznawalny fenotyp astmy; najczęściej zaczyna się w wieku dziecięcym; związana z przebyłą chorobą alergiczną i/lub wystąpieniem w rodzinie choroby alergiczej (tj. atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, alergia na pokarmy albo leki); towarzyszy jej eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych; charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy (ICS, ang. *inhaled corticosteroid*);
2. astma niealergiczna - występuje zwykle u osób dorosłych; profil komórkowy może być neutrofilowy, eozynofilowy lub zawierać tylko kilka komórek zapalnych; charakteryzuje się gorszą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy (ICS);
3. astma o początku w wieku dorosłym (późnym początku) - pojawia się u osób dorosłych, częściej u kobiet; zwykle ma postać niealergiczną, zazwyczaj wymaga leczenia większymi dawkami ICS lub wykazuje oporność na te leki; u pacjentów z astmą o późnym początku należy wykluczyć astmę zawodową;
4. astma z utrwalonymi zaburzeniami wentylacji (utrwaloną obturacją oskrzeli) - u niektórych chorych długotrwała astma prowadzi do utrwalonej (nieodwracalnej) obturacji, wynikającej z przebudowy ścian dróg oddechowych; chorzy często są odporni na ICS;
5. astma z otyłością - niektórzy chorzy z otyłością mają wyraźne objawy ze strony układu oddechowego i niewielkie eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych (GINA 2020; Szczeklik 2019).

Stopień ciężkości astmy ocenia się retrospektywnie w zależności od wymaganego poziomu leczenia w celu kontroli objawów i ich nasileń. Ze względu na stopień ciężkości wyróżnia się astmę:

- lekką (łagodną) - postać choroby dobrze kontrolowana przez terapię zgodną z 1 lub 2 stopniem wg GINA, tzn.: w razie potrzeby formoterol-ICS lub leczenie podtrzymujące o niskiej intensywności, tj. niskie dawki ICS; antagoniści receptora leukotrienowego lub kromony;
- umiarkowaną - postać choroby dobrze kontrolowana przez terapię zgodną z 3 stopniem wg GINA, np. niskie dawki ICS-LABA (długodziałające beta-mimetyki, ang. *long acting beta agonists*),
- ciężką - postać choroby, która wymaga terapii zgodnej z 4 lub 5 stopniem wg GINA (np. odpowiednio średnie lub duże dawki ICS-LABA) w celu osiągnięcia kontroli choroby lub postać choroby, która nie jest dobrze kontrolowana pomimo zastosowanego leczenia (GINA 2020).

Wiele chorych z niekontrolowaną astmą może być trudnych do leczenia ze względu na niewystracające lub nieodpowiednie leczenie, lub problemy z przestrzeganiem zaleceń

lekarskich lub chorobami współistniejącymi, takimi jak przewlekłe zapalenie zatok przynosowych lub otyłość. Według wytycznych ERS/ATS (*European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Sever Asthma*) definicja astmy ciężkiej powinna być zarezerwowana dla chorych z astmą oporną na leczenie i tych, u których odpowiedź na leczenie chorób współistniejących jest niepełna (GINA 2020). Szczegóły dotyczące oceny chorych z astmą trudną do leczenia i ciężką przedstawiono w rozdz. 2.1.6.4.

Astmę można również klasyfikować ze względu na kontrolę objawów choroby (GINA 2020). Klasyfikację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Klasyfikacja astmy ze względu na kontrolę objawów choroby wg GINA (GINA 2020).

Kryterium	Astma kontrolowana (spełnione wszystkie wymienione niżej kryteria)	Astma częściowo kontrolowana (spełnione 1-2 niżej wymienione kryteria)	Astma niekontrolowana
<b>ocena aktualnej kontroli objawów astmy (4 tygodnie)</b>			
objawy dzienne	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	spełnione 3-4 kryteria astmy częściowo kontrolowanej
objawy nocne, przebudzenia	brak	jakikolwiek	
ograniczenie aktywności życiowej	brak	jakikolwiek	
potrzeba leczenia	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	

Konieczne jest rozróżnienie astmy ciężkiej i astmy niekontrolowanej. Astma niekontrolowana jest dużo bardziej powszechną przyczyną trwałych objawów i nasileń, które mogą ulec poprawie (GINA 2020).

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową (Szczeklik 2019).

Ze względu na podłoże molekularne można wyróżnić astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną typu Th2 (Th2 *high*) i bez tej odpowiedzi (Th2 *low*) (Szczeklik 2019).

### 2.1.2.1 Astma z zapaleniem typu 2

Zapalenie typu 2 występuje u ok. 50% osób z ciężką astmą. Charakteryzuje się cytokinami, takimi jak IL-4, IL-5 i IL-13, które są często wytwarzane przez adaptacyjny układ odpornościowy po rozpoznaniu alergenów. Może być również aktywowany przez wirusy, bakterie i czynniki drażniące, które stymulują wrodzony układ odpornościowy poprzez wytwarzanie IL-33, IL-25 i limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) przez komórki nabłonka. Zapalenie typu 2 często charakteryzuje się eozynofilią lub podwyższonym poziomem FeNO i może mu towarzyszyć atopia, podczas gdy zapalenie inne niż typ 2 często charakteryzuje się zwiększoną liczbą neutrofilii. U wielu pacjentów z astmą stan zapalny typu 2 szybko ustępuje, gdy regularnie i prawidłowo przyjmowane są ICS; jest to klasyfikowane jako łagodna lub

umiarkowana astma. W ciężkiej astmie zapalenie typu 2 może być względnie odporne na wysokie dawki ICS. Może reagować na OCS, ale ich poważne działania niepożądane oznaczają, że należy szukać alternatywnych metod leczenia (GINA 2020).

Możliwość opornego zapalenia typu 2 należy wziąć pod uwagę, jeśli którykolwiek z poniższych objawów zostanie stwierdzony podczas stosowania przez pacjenta dużych dawek ICS lub codziennego OCS:

- eozynofile we krwi  $\geq 150/\mu\text{l}$ ; i / lub
- FeNO  $\geq 20$  ppb; i/lub
- eozynofile w płwocinie  $\geq 2\%$ ; i/lub
- astma jest klinicznie wywoływana przez alergeny.

Pacjenci wymagający leczenia podtrzymującego OCS mogą również mieć stan zapalny typu 2. Jednak biomarkery zapalenia typu 2 (eozynofile we krwi, eozynofile płwociny i FeNO) są często tłumione przez OCS. Dlatego jeśli to możliwe, testy te należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia OCS (krótki cykl lub leczenie podtrzymujące) lub przy możliwie najniższej dawce OCS (GINA 2020).

Ze względu na powyższe informacje można stwierdzić, że astma z zapaleniem typu 2 pokrywa zarówno astmę alergiczną, jak i astmę eozynofilową, co obrazuje poniższy graf.

Rys. 1. Zależność pomiędzy astmą z zapaleniem typu 2 a astmą alergiczną i astmą eozynofilową.



### 2.1.3 Rozpoznawanie

Diagnoza astmy oparta jest na rozpoznaniu charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świsty, duszności, ucisk w klatce piersiowej lub kaszel, jak również zmienne ograniczenie przepływu powietrza wydechowego w badaniach czynnościowych (GINA 2020).

W rozpoznawaniu astmy istotny jest wzór występowania objawów, ponieważ objawy ze strony układu oddechowego mogą być spowodowane ostrymi lub przewlekłymi schorzeniami, innymi niż astma. Jeśli to możliwe, dowody potwierdzające diagnozę astmy powinny być



dokumentowane od pierwszej wizyty, biorąc pod uwagę, że cechy charakterystyczne dla astmy mogą ulec poprawie spontanicznie lub w wyniku zastosowanego leczenia, co prowadzi do trudności w rozpoznaniu astmy po rozpoczęciu leczenia kontrolującego (GINA 2020).

Cechy typowe dla astmy, zwiększające prawdopodobieństwo diagnozy astmy:

- więcej niż jeden objaw (świsty, duszność, kaszel, ucisk w klatce piersiowej), w szczególności u dorosłych;
- pogorszenie objawów w nocy lub wczesnie rano;
- zmienność objawów w czasie oraz intensywności objawów;
- nasilenie objawów pod wpływem infekcji wirusowych (przeziębienia), wysiłku, ekspozycji na alergen, zmian pogody, śmiechu lub podrażnienia, np. spalinami, dymem tytoniowym, silnymi zapachami (GINA 2020).

Cechy zmniejszające prawdopodobieństwo powiązania objawów ze strony układu oddechowego z astmą:

- izolowany kaszel bez innych objawów ze strony układu oddechowego,
- przewlekła produkcja płwociny,
- duszność związana z zawrotami głowy lub mrowieniem obwodowym (parestezje),
- ból w klatce piersiowej,
- duszność z głośnym wdechem wywołana wysiłkiem fizycznym (GINA 2020).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria stosowane w rozpoznawaniu astmy.

Tab. 4. Kryteria rozpoznawania astmy wg GINA (GINA 2020).

Cecha diagnostyczna	Kryterium diagnozy
Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego	
Świsty, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel Sposób opisywania objawów może różnić się w zależności od kultury i wieku, np. dzieci mogą opisywać duszność jako „ciężki oddech”.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwykle więcej niż jeden z wymienionych objawów ze strony układu oddechowego (kaszel jako jedyny objaw u dorosłych jest rzadko spowodowany astmą),</li> <li>• występowanie i nasilenie objawów zmienia się w czasie,</li> <li>• pogorszenie objawów w nocy lub po przebudzeniu,</li> <li>• objawy często wywołane przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze,</li> <li>• wystąpienie lub nasilenie objawów w trakcie zakażeń wirusowych</li> </ul>
Potwierdzenie zmiennego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe w trakcie wydechu	
Udokumentowana zwiększona zmienność czynności płuc* (co najmniej jeden z poniższych testów) oraz ograniczenie przepływu powietrza*	Im większa zmienność lub im częściej występuje nadmierna zmienność czynności płuc, tym pewniejsza diagnoza astmy. Wykazanie co najmniej raz w czasie procesu diagnostycznego (np. kiedy wartość FEV <sub>1</sub> jest niska), zmniejszenia stosunku FEV <sub>1</sub> /FVC (prawidłowo u dorosłych: >0,75-0,80, u dzieci: >0,90).

Cecha diagnostyczna	Kryterium diagnozy
Pozytywny wynik testu odwracalności obturacji* (większe prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku, w przypadku wstrzymania przyjmowania leków rozkurczających oskrzela: SABA <sub>≥4</sub> godziny wcześniej, LABA <sub>≥15</sub> godzin wcześniej).	Dorośli: wzrost FEV <sub>1</sub> o >12% i >120 ml w stosunku do wartości wyjściowej, 10-15 minut po padaniu 200-400 µg albuterolu lub odpowiednika (większa pewność, gdy wzrost jest >15% i >400 ml). Dzieci: wzrost FEV <sub>1</sub> >12% wartości należnej
Nadmierna zmienność dobowego PEF w pomiarach wykonywanych 2 razy dziennie w ciągu 2 tygodni*	Dorośli: średnia dobowa zmienność PEF >10%** Dzieci: średnia dobowa zmienność PEF >13%**
Znaczny wzrost czynności płuc po 4-tygodniowej terapii przeciwzapalnej	Dorośli: wzrost FEV <sub>1</sub> o >12% i >200 ml (lub PEF o >20%^) w stosunku do wartości wyjściowej po 4 tyg. terapii (bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie)
Pozytywny wynik prowokacyjnej próby wysiłkowej*	Dorośli: spadek FEV <sub>1</sub> o >10% i >200 ml w stosunku do wartości wyjściowej Dzieci: spadek FEV <sub>1</sub> o >12% wartości należnej, lub PEF >15%
Pozytywny wynik testu prowokacyjnego oskrzeli (zwykle wykonywany tylko u dorosłych)	Spadek o ≥20% w stosunku do wartości wyjściowej po zastosowaniu standardowej dawki metacholiny lub histaminy, lub ≥15% po zastosowaniu standardowej hipertonicznej, hipertonicznego roztworu soli lub prowokacji mannitolem
Nadmierna zmienność czynności płuc pomiędzy wizytami (rozpoznanie mniej wiarygodne)	Dorośli: zmiana FEV <sub>1</sub> o >12% i >200 ml pomiędzy wizytami (poza okresem, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie) Dzieci: zmiana FEV <sub>1</sub> o >12% i lub PEF o >15% pomiędzy wizytami (również w badaniach podczas zakażenia dróg oddechowych)

PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); \*testy można powtórzyć w czasie trwania objawów lub wcześniej rano; \*\*obliczono na podstawie pomiarów wykonywanych dwa razy dziennie jak (najwyższa wartość PEF w ciągu dnia minus najniższa wartość PEF w ciągu dnia) podzielona przez średnią z najwyższej i najniższej wartości PEF w ciągu dnia, uśredniona z 1 tygodnia; ^do pomiaru PEF stosować ten sam przyrząd pomiarowy za każdym razem, ponieważ wartość PEF może się różnić do 20% w przypadku pomiarów różnymi przyrządami.

W praktyce często zachodzi konieczność potwierdzenia rozpoznania astmy u chorego już przyjmującego leki kontrolujące. Postępowanie w takie sytuacji zależy od występujących objawów ze strony układu oddechowego i od zaburzeń czynności płuc (Szczeklik 2019).

W wytycznych GINA (GINA 2020) proponuje się:

1. jeśli objawy i obturacja oskrzeli mają typowe dla astmy zmienne nasilenie - uznanie rozpoznania astmy za pewnie;
2. jeśli objawy są zmienne, ale nie stwierdza się zmienności obturacji oskrzeli - powtórzenie próby rozkurczowej po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela (SABA - na 4 h, ICS+LABA stosowane dwa razy dziennie - na 12 h, OCS+LABA stosowane raz dziennie - na 24h) lub w czasie objawów:
  - a. jeśli wynik jest prawidłowy należy rozważyć alternatywne rozwiązania (patrz poniżej: Rozpoznanie różnicowe);

- b. jeśli  $FEV_1 > 70\%$  wartości należnej, należy rozważyć wykonanie próby prowokacyjnej, w razie wyniku negatywnego badania rozważyć zmniejszenie dawki ICS o 20-25% lub odstawienie dodatkowego leku (LABA, leku przeciwleukotrienowego) i ponowną ocenę po upływie 2-4 tyg.;
  - c. jeśli  $FEV_1 < 70\%$  wartości należnej, należy rozważyć zwiększenie dawki leku kontrolującego na 3 mies. i ponowną ocenę objawów i czynności płuc, a jeśli rozpoznanie nie zostanie potwierdzone - powrót do poprzedniego leczenia i skierowanie chorego na dalszą diagnostykę specjalistyczną;
3. jeśli objawy są niewielkie, czynność płuc jest prawidłowa i nie stwierdza się zmienności obturacji oskrzeli - powtórzenie próby rozkurczowej po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela (jak wyżej) lub w czasie objawów:
    - a. jeśli wynik jest prawidłowy należy rozważyć alternatywne rozwiązania;
    - b. zmniejszenie dawki leku kontrolującego:
      - jeśli wystąpią objawy, a czynność płuc ulegnie pogorszeniu można uznać rozpoznanie astmy za pewne i zwiększyć dawkę leku kontrolującego do najmniejszej dawki uprzednio skutecznej;
      - jeśli nie nastąpi zmiana w zakresie objawów i czynności płuc można rozważyć odstawienie leku kontrolującego i ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 12 mies.;
  4. jeśli utrzymują się duszność i przewlekła obturacja oskrzeli - należy rozważyć zwiększenie dawki leku kontrolującego na 3 mies. i ponowną ocenę objawów i czynności płuc po tym czasie; w przypadku braku odpowiedzi powrót do poprzedniego leczenia i skierowanie chorego na dalszą diagnostykę specjalistyczną (należy wziąć pod wagę zespół nakładania astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, POChP).

#### Badania pomocnicze

W rozpoznawaniu astmy wykorzystuje się następujące badania pomocnicze:

1. badania czynnościowe:
  - a. spirometria - służy do potwierdzenia rozpoznania astmy oraz oceny skuteczności leczenia:
    - u większości chorych wyniki spirometrii podstawowej jest prawidłowy;
    - próba rozkurczowa - istotna poprawa  $FEV_1$  i/lub FVC ( $>12\%$  i 200 ml), często ustąpienie obturacji;
    - próba prowokacyjna z metacholiną lub histaminą, wykonywana w celu wykrycia nadreaktywności oskrzeli; w szczególnych sytuacjach można przeprowadzić bardziej swoiste próby prowokacyjne z czynnikiem, np. z alergenem (astma alergiczna), z kwasem acetylosalicylowym (astma aspirynowa), czynnikami obecnymi w miejscu pracy (astma zawodowa), wysiłkiem fizycznym (astma wysiłkowa);

- b. szczytowy przepływ wydechowy (PEF) - może być zmniejszony; charakterystyczna jest zwiększona dobową zmienność PEF, a stopień tej zmienności odpowiada stopniowi kontroli choroby;
2. RTG klatki piersiowej - w okresie bezobjawowym na ogół jest prawidłowy; w napadzie astmy mogą występować cechy rozdęcia płuc; zdarzają się też powikłania w postaci odmy opłucnowej lub odmy śródpiersia;
  3. badanie wykrywające alergię - mało przydatne w rozpoznawaniu astmy, ale pomocne w identyfikacji alergenów i przygotowaniu zaleceń dotyczących zapobieganiu objawom;
  4. badania utlenowania krwi tętniczej (w ciężkich zaostrzeniach astmy);
  5. badania plwociny indukowanej;
  6. badanie stężenia Fe<sub>NO</sub> (różnicowanie astmy i POChP) (Szczeklik 2019).

#### Rozpoznanie różnicowe

Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi przebiegającymi z dusznością:

- niewydolność lewokomorowa,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), w szczególności u osób palących papierosy lub narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy,
- odma opłucnowa,
- ciała obce w drogach oskrzelowych,
- aspergiloza oskrzelowo-płucna,
- refluks żołądkowo-przetykowy (GERD),
- alergiczne zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych,
- zespół Churga-Straussa,
- hiperwentylacja duszność pochodzenia psychogenne (Balińska-Miśkiewicz 2009).

Ponadto, rozpoznanie różnicowe u chorych z podejrzeniem astmy różni się w zależności od wieku chorego (GINA 2020).

## **2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### Obraz kliniczny

Poza epizodami napadów i zaostrzeń objawy astmy mogą w ogóle nie występować. Objawy mają zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia (Szczeklik 2019). Objawy astmy w podziale na podmiotowe i przedmiotowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Podmiotowe i przedmiotowe objawy astmy (Szczeklik 2019).

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• duszność - podstawowy objaw astmy; głównie wydechowa, ma charakter napadowy i zmienne nasilenie, może się pojawiać o każdej porze dnia i nocy (charakterystyczne jest występowanie w nocy i nad ranem), może wystąpić samoistnie lub po ekspozycji na czynnik wyzwalający, a ustępuje samoistnie lub (częściej) pod wpływem leczenia;</li> <li>• niektórzy chorzy odczuwają duszność jako ucisk w klatce piersiowej;</li> <li>• świszczący oddech;</li> <li>• kaszel - suchy, napadowy, najczęściej towarzyszy duszności lub może występować jako jedyny objaw („wariant kaszlowy astmy”), jednak u dorosłych izolowany kaszel rzadko jest objawem astmy;</li> <li>• u chorych na astmę alergiczną mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżyty nosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy osłuchowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe),</li> <li>○ furczenia,</li> <li>○ wydłużony oddech</li> </ul> </li> </ul>

\*stwierdzane głównie w okresie objawowym choroby

Niekiedy objawy przedmiotowe można stwierdzić jedynie podczas natężonego wydechu, a w bardzo ciężkim zaostrzeniu astmy mogą nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa) (Szczeklik 2019).

U chorych z zaostrzeniami astmy można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych z zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych i tachykardię (Szczeklik 2019).

#### Przebieg naturalny, powikłania

Astma jest chorobą przewlekłą o różnym nasileniu objawów, która może się rozpocząć w każdym wieku (Szczeklik 2019).

W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa pojawienie się świszczącego oddechu i kaszlu zazwyczaj poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Te objawy często mają charakter przejściowy. Rozpoznanie astmy staje się zwykle pewne w 3.-5. r.ż., kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji (Szczeklik 2019).

Astma rozpoczynająca się w wieku dorosłym (tzw. astma o późnym początku) ma zwykle cięższy przebieg, występuje najczęściej u kobiet i słabiej reaguje na ICS (Szczeklik 2019).

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. W pierwszym przypadku objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Przyczyną jest najczęściej wirusowe zakażenie układu oddechowego lub nieskuteczne leczenie, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy

rozwijają się szybko (napad astmy), w ciągu minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza (Szczeklik 2019).

Zaostrzenie może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci chorego (Szczeklik 2019).

Wieloletnia, nieleczona lub źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe (Szczeklik 2019).

### Rokowanie

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regularne i odpowiednie, wcześniej rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedyne u nielicznych chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo optymalnego leczenia - najprawdopodobniej jest to związane ze szczególnie nasiloną i postępującą przebudową ściany oskrzeli (Szczeklik 2019).

## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.1.5.1 Epidemiologia

Astma stanowi ogólnoswiatowy problem (GINA 2020b). Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego (Szczeklik 2019) i charakteryzuje się względnie wysokim wskaźnikiem chorobowości (NFZ 2020). Szacuje się, że na całym świecie choruje na nią około 300 mln ludzi, a do 2025 r. liczba ta może powiększyć się o kolejne 100 mln chorych (NFZ 2020). Zgodnie ze światowym raportem dotyczącym astmy (ang. *Global Asthma Report*) z 2018 r. (GAR 2018) na astmę cierpi ok. 339 mln osób na świecie.

Pod względem liczby utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, ang. *disability-adjusted life years*), astma plasuje się na 16. miejscu wśród wszystkich chorób, pomimo stosunkowo niskiej umieralności, głównie w krajach o wysokim dochodzie (NFZ 2020). Na podstawie standaryzowanych metod oceny objawów astmy, wydaje się, że chorobowość astmy na świecie waha się w zakresie 1-22% populacji w danym kraju. Nie ma jednak wystarczających danych w celu określenia przyczyny różnic w chorobowości w obrębie populacji i pomiędzy nimi (GINA 2020b).

Według danych z badań Globalnego Obciążenia Chorobami (GBD, *Global Burden of Disease*) na astmę<sup>2</sup> częściej chorują kobiety niż mężczyźni, w szczególności dotyczy to osób dorosłych. W przypadku kobiet obserwowane było również wyższe tempo wzrostu zachorowań. W 2017 r. najwyższy wskaźnik chorobowości obserwowano u chorych w wieku powyżej 70 r. ż., a najniższy wskaźniki chorobowości - w grupie wiekowej 15-49 lat (NFZ 2020). Poniższy wykres przedstawia liczbę chorych na astmę (tys.) na świecie w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r.

Zapadalność na astmę, ze względu na jej tendencję do nawrotów i zaostrzeń, jest trudna do określenia - nawroty choroby mogą zostać błędnie zaklasyfikowane jako nowe przypadki

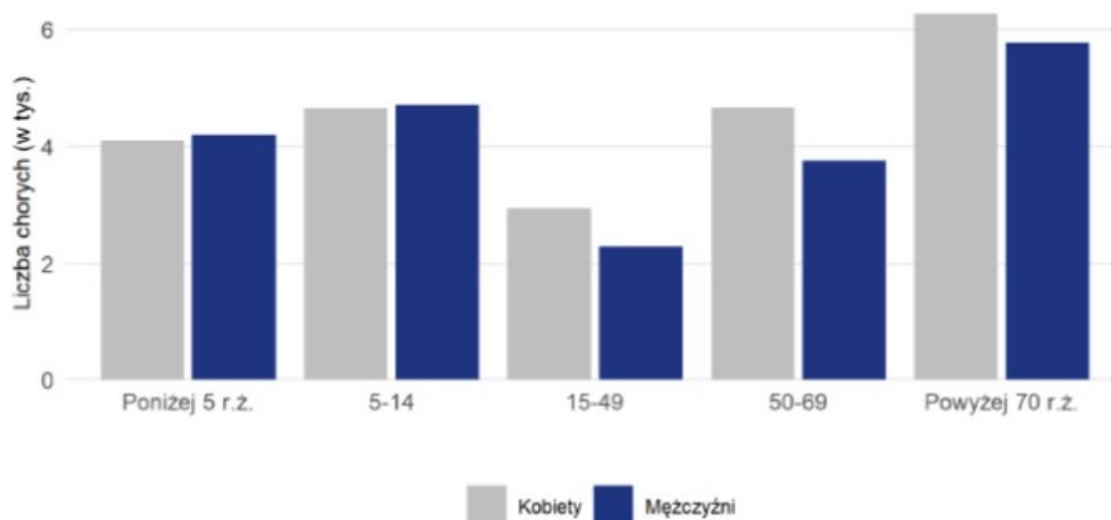
---

<sup>2</sup> W statystykach GBD dotyczących chorobowości astma jest definiowana jako J45-J46.0, Z82.5 wg ICD-10.

choroby. Ponadto, objawy astmy nie są specyficzne dla tej choroby i można je pomylić z objawami innych chorób układu oddechowego, np. z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, co dodatkowo utrudnia określenie zapadalności na tę chorobę. Wskaźniki częstości choroby prawdopodobnie odzwierciedlają więc sumę zachorowań nowych i trwających (ELWB 2018).

Nie odnaleziono bardziej szczegółowych danych dotyczących zachorowalności na astmę w Polsce.

Rys. 2. Liczba chorych na astmę (tys.) na świecie w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r. na podstawie danych GBD (NFZ 2020).



Według szacunków GBD w Polsce na astmę chorowało w 2017 r. 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności (NFZ 2020). Wyniki badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wskazują jednak na duże nierozpoznanie astmy w Polsce. Spośród wszystkich chorych zakwalifikowanych do programu, którzy mieli rozpoznaną astmę przez lekarzy w programie ECAP, tylko 30% chorych miało postawione prawidłowe rozpoznanie astmy przed włączeniem ich do badań, co sugeruje, że nierozpoznanie astmy sięga 70% (Samoliński 2014).

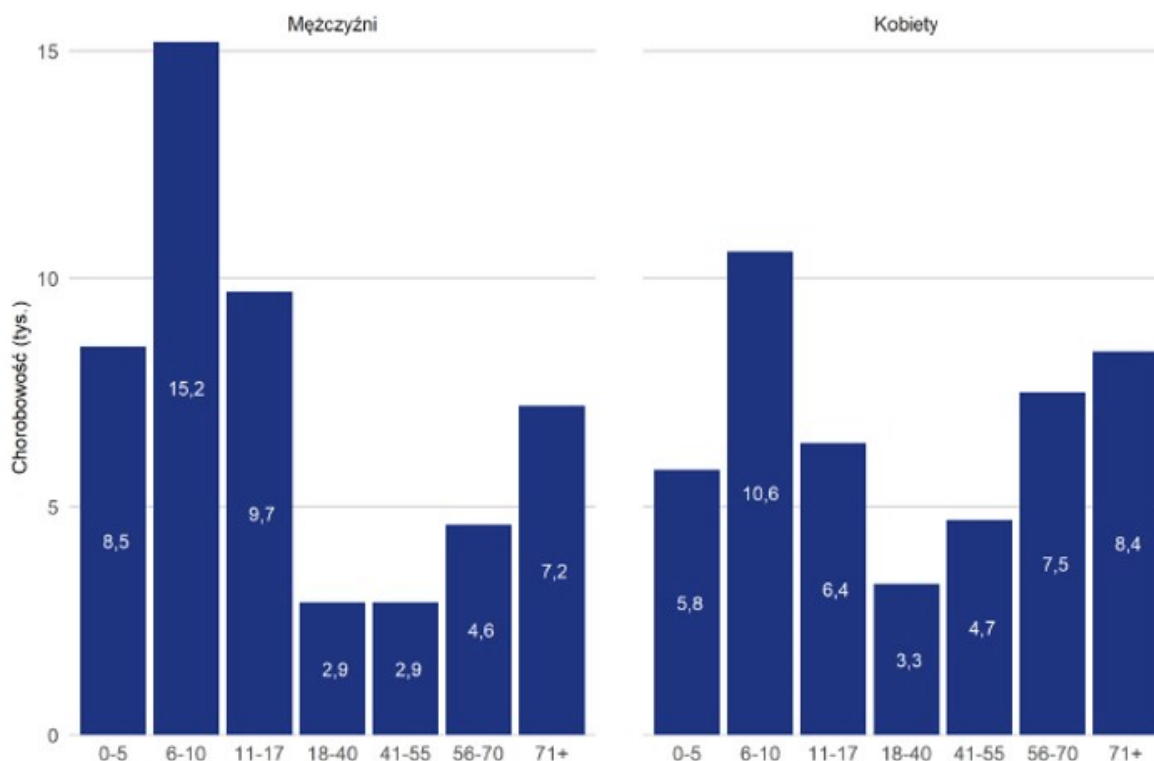
W raporcie NFZ na temat astmy opublikowanym w 2020 r. (NFZ 2020) przedstawiono dane dotyczące chorobowości w Polsce na podstawie danych sprawozdawanych do Narodowego Funduszu Zdrowia. W 2019 r. liczbę osób chorób na astmę oszacowano na 2,17 mln<sup>3</sup> (5,7% populacji), z czego 31,4% tej grupy stanowiły osoby poniżej 18 r. ż. Liczba chorych na astmę w 2019 r. była o 0,5% mniejsza niż w roku poprzedzającym i o 1,3% mniejsza niż w 2013 r. Najwyższy wskaźnik chorobowości rejestrowanej obserwowano w 2015 r. (2,2 mln chorych).

Najwyższy wskaźnik chorobowości w 2019 r. obserwowano w grupie chłopców wieku 6-10 lat (15,2 tys. na 100 tys. dzieci w tej grupie). W grupie dziewcząt w tym samym wieku

<sup>3</sup> Liczbę chorych w raporcie NFZ dla lat 2013-2019 określono ją jako liczbę pacjentów, dla których w danym roku lub poprzednich dwóch latach sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) i które żyły na koniec danego roku.

chorobowość była o ponad 30% niższa. Również w grupie dzieci i młodzieży chorobowość astmy była wyższa dla chłopców niż dziewcząt. Wśród osób dorosłych obserwowano przeciwny trend - liczba chorych w przeliczeniu na liczbę ludności danej płci była wyższa w przypadku kobiet (bez względu na grupę wiekową). Najniższy wskaźnik chorobowości u kobiet obserwowano w grupie wiekowej 18-40 lat (3,3 tys. w przeliczeniu na 100 tys. kobiet), natomiast u mężczyzn - w grupie wiekowej 41-55 lat (2,9 tys.) (NFZ 2020) - patrz rysunek poniżej.

Rys. 3. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i wieku (2019) na podstawie danych NFZ i GUS (NFZ 2020).



Częstość występowania astmy ciężkiej szacowana jest na 2,4-10% wśród chorych na astmę w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania. Liczba chorych na astmę ciężką w Polsce nie jest znana, bo nie przeprowadzono ogólnopolskiego rejestru pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby ani nie było takich badań epidemiologicznych. Informacje o częstości występowania astmy ciężkiej pochodzące z jednej z łódzkich poradni specjalistycznych chorób płuc i alergologii wskazują, że odsetek rozpoznania ciężkiej astmy wśród wszystkich chorych na astmę wynosił tam 5,4% (Raport Astma). W ośrodkach specjalizujących się w opiece nad pacjentami z ciężkimi postaciami chorób obturacyjnych odsetek pacjentów z astmą ciężką może wynosić 7-15% (PTA 2018).

Na astmę ciężką częściej chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Uważa się również, że większość chorych na astmę ciężką to alergicy (zgodnie z badaniem ENFUMOSA ok 65%) (Raport Astma).



Zgony z powodu astmy są rzadkie, ale stanowią istotną kwestię biorąc pod uwagę, że większości z nich można zapobiec. Zgony z powodu astmy, których można było uniknąć, występują z powodu niewłaściwego postępowania w leczeniu astmy, np. nadmierne poleganie na lekach łagodzących (doraźnych), zamiast na leczeniu prewencyjnym (GAR 2018). Zgodnie z raportem GAR z 2018 r. (GAR 2018) standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu astmy w latach 2001-2005 w Polsce wyniósł ok. 16/mln osób. Z kolei w latach 2011-2015 był niższy niż w latach 2001-2005 i wynosił ok. 7/mln osób (dane odczytane z wykresu).

#### **Astma alergiczna**

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu Tanek 2016, którego celem była ocena częstości występowania różnych fenotypów astmy (m. in. atopowego i eozynofilowego) w populacji chorych w wieku 6-84 lata, częstość występowania astmy alergicznej ( $IgE \geq 0,35$  IU/ml w stosunku do jednego z 9 testowanych alergenów całorocznych) wyniosła 61% w populacji chorych dorosłych i 63% w populacji chorych w wieku 6-17 lat.

#### **Astma eozynofilowa**

Częstość występowania astmy eozynofilowej w badaniu Tanek 2016 wyniosła 31-78% (w zależności od kryterium liczby eozynofili w krwi: 150, 300 i 400/ $\mu$ L) u chorych w wieku 6-17 lat i 21-69% u chorych dorosłych (18-64 lata).

### **2.1.5.2 Obciążenie chorobą**

Choć astma ciężka występuje stosunkowo rzadko, wiąże się z najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem, a częstość występowania astmy ciężkiej w populacji ma wpływ na planowanie polityki zdrowotnej (Raport Astma). Astma ciężka stanowi istotne obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to ze znacznego nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej (PTA 2018). Pomimo, że chorzy na astmę ciężką stanowią niewielką grupę chorych w porównaniu do wszystkich chorych, ich terapia pochłania większość środków przeznaczony na leczenie astmy (Raport Astma). Analizy danych z Finlandii wykazały, że koszt leczenia chorych na astmę ciężką jest 13-krotnie wyższy od kosztów terapii pacjentów z łagodniejszą postacią choroby.

Czynniki społeczne i ekonomiczne stanowią integralną część zrozumienia astmy i jej leczenia, zarówno z perspektywy chorego z astmą, jak i systemu opieki zdrowotnej. Należy zwrócić uwagę zarówno na bezpośrednie koszty medyczne (np. hospitalizacje, wizyty u lekarza, leki), jak i koszty pośrednie (utrata produktywności i przedwczesny zgon). Dużą składową kosztów bezpośrednich stanowią koszty leczenia zaostrzeń astmy, dlatego zapobieganie występowaniu zaostrzeń powinno stanowić ważną kwestię w leczeniu astmy. Jeśli chodzi o koszty pośrednie duże znaczenie ma utrata produktywności (nieobecności w szkole i w pracy) (GINA 2020). W przypadku astmy ciężkiej koszty pośrednie wynikają z dużej chorobowości i absencji chorobowej, zmniejszenia produktywności, leczenia powikłań choroby lub konsekwencji stosowanego leczenia oraz długotrwałej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów (PTA 2018).

## Raport NFZ z 2020 r.

W 2019 r. świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) udzielono 1,11 mln pacjentom, co stanowi o 5% mniej niż w 2013 r. Ponad 56% tych pacjentów co najmniej raz w 2019 r. skorzystało z porady w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Łącznie udzielono w 2019 r. 1,2 mln porad w ramach POZ z rozpoznaniem głównym astmy. Liczba porad udzielonych w 2019 r. w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) wyniosła 1,7 mln. Porady zostały udzielone 702 tys. pacjentów, co stanowiło 63% pacjentów, dla których zrealizowano świadczenia. Liczba świadczeń udzielonych w lecznictwie szpitalnym (z wyłączeniem programu lekowego) wyniosła 36,2 tys. (NFZ 2020).

Spośród wszystkich pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w 2019 r. 468 tys. (42,3%) pacjentów korzystało jedynie ze świadczeń w ramach AOS, a 386 tys. (34,9%) - jedynie ze świadczeń w ramach POZ. Świadczenia zarówno w POZ, jak i AOS zrealizowano dla 20% pacjentów analizowanej grupy. Ponad 8% osób miało zrealizowane świadczenia jedynie w ramach lecznictwa szpitalnego (NFZ 2020).

Tab. 6. Liczba udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wraz z liczbą pacjentów w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ (NFZ 2020).

Rok	Liczba pacjentów łącznie (w tys.)	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Leczenie szpitalne*	
		Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba świadczeń (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)
2013	1 166,3	1 544,9	674,8	2 125,3	759,6	42,2	36,2
2014	1 174,0	1 519,7	676,1	2 087,7	755,7	41,1	35,4
2015	1 182,8	1 507,3	690,3	2 006,6	753,1	40,4	35,0
2016	1 170,4	1 452,6	677,8	1 942,3	740,4	38,9	34,0
2017	1 158,4	1 395,8	666,2	1 856,0	728,4	38,2	33,3
2018	1 124,9	1 284,9	635,2	1 778,5	712,1	36,8	32,4
2019	1 107,4	1 235,1	621,8	1 701,0	701,7	36,2	31,8

\*z wyłączeniem programu lekowego

Hospitalizacje z powodu astmy u osób w wieku powyżej 15 lat nazywane są przez OECD jako „hospitalizacje możliwe do uniknięcia” - w przypadku efektywnie działającego systemu opieki zdrowotnej nie powinno być sytuacji, kiedy konieczna jest hospitalizacja osoby w wieku  $\geq 15$  lat (nie dotyczy to hospitalizacji trwających 1 dzień). Zgodnie z danymi OECD standaryzowany wskaźnik liczby hospitalizacji możliwych do uniknięcia z powodu astmy (w przeliczeniu na 100 tys. ludności), był w Polsce jednym z najwyższych (jedynie w Turcji i na Łotwie wartości były wyższe) (na podstawie danych OECD; NFZ 2020).

Wartość świadczeń udzielonych z powodu astmy wyniosła w 2019 r. 257,1 mln zł<sup>4</sup> (o 23,4% wyższa niż w 2013 r.). 41% wartości refundacji stanowiły świadczenia AOS, a kolejne 41%

<sup>4</sup> Wartość refundacji odnosi się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (podstawowe szpitalne

świadczenia udzielone w lecznictwie szpitalnym (inne niż związane z programem lekowym) (NFZ 2020).

---

zabezpieczenie świadczeń opieki zdrowotnej)-nie uwzględnia świadczeń udzielonych w ramach POZ i  
SOR; 1 pkt=1 zł (NFZ 2020).

---

Tab. 7. Wartość refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ (NFZ 2020).

Rok	Łącznie	Leczenie szpitalne		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Rehabilitacja
		Świadczenia z wyłączeniem programu lekowego	Program lekowy*		
2013	208,4	97,2	8,3	100,7	1,3
2014	218,0	94,6	20,7	100,7	1,2
2015	223,2	96,2	22,7	102,1	1,1
2016	224,7	96,1	25,4	100,9	1,1
2017	232,8	102,1	28,9	99,2	1,2
2018	235,8	99,2	30,1	103,6	1,3
2019	257,1	105,6	42,0	106,3	1,3

\*dane przedstawione w tabeli obejmują leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej w ramach programu lekowego

W 2019 r. 2,7 mln osób (11% więcej niż w 2014 r.) zrealizowało recepty na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy. Osoby poniżej 18 r. ż. stanowiły ponad 37% osób realizujących recepty na leki refundowane. Wartość refundacji leków wyniosła w 2019 r. 892 mln zł<sup>5</sup> (o 9,7% wyższa niż w 2014 r.), a wartość dopłat pacjentów 133 mln zł (niższa od wartości z 2014 r. o 16%). Średnie wydatki w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta związane z realizacją recept na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy wyniosły 377,79 zł. Średnia roczna wartość dopłaty pacjenta wyniosła w 2019 r. 49,11 zł i była o 15,96 zł (24,5%) niższa niż w 2014 r. (NFZ 2020).

Łącznie w 2019 r. zrealizowano recepty na 16,8 mln opakowań refundowanych leków stosowanych w leczeniu astmy, co stanowiło zawartość ponad 426 mln zdefiniowanych dawek dziennych (DDD, ang. *Defined Daily Dose*). Średnio na jednego pacjenta przypadło zatem 6,2 opakowania leku i 157 DDD w ciągu roku (NFZ 2020).

#### Dane *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME)

Do opisu obciążenia chorobą (GBD, ang. *Global Burden Disease*) wykorzystano wskaźnik DALYs, tj. lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*). Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, a suma DALYs wyraża różnicę pomiędzy obecnym stanem zdrowia, a idealną sytuacją zdrowotną, w której cała populacja żyje do zaawansowanego wieku, wolnego od chorób i niepełnosprawności. Wskaźnik DALYs obliczany jest jako suma lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (YLDs ang. *Years Lost due to Disability*) oraz lat życia utraconych z powodu przedwczesnej umieralności w populacji (YLLs ang. *Years of Life Lost*; WHO Health Statistics).

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) dotyczącymi globalnych obciążeń różnymi chorobami (IHME GBD), w Polsce w 2017 r. astma przyczyniła się do utraty 80 549,7 lat życia w zdrowiu, co stanowi

<sup>5</sup> Kwota uwzględnia dotację MZ na finansowanie leków w ramach programu 75+.

0,64% wszystkich DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce. Dane IHME przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Astma - obciążenie chorobą w Polsce w 2017 r. - DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME GBD).

DALY	YLL	YLD
80 549, 7 / 209,8	8 586, 6 / 22,4	71 963,1 / 187,4

## 2.1.6 Leczenie

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala uzyskać kontrolę choroby (Szczeklik 2019).

Długoterminowe cele skutecznego leczenia astmy obejmują: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku fizycznego), zminimalizowanie ryzyka zgonu, zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli (ograniczenie przepływu powietrza) i skutków niepożądanych stosowanego leczenia (Szczeklik 2019; GINA 2020).

Istotne jest również ustalenie indywidualnych, dopasowanych do typu astmy występującej u danego pacjenta, celów leczenia, które mogą różnić się od konwencjonalnych celów medycznych (GINA 2020).

Ocena choroby, stanowiąca podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia, powinna obejmować:

- kontrolę objawów;
- czynniki ryzyka zaostrzeń i utrwalonej obturacji oskrzeli;
- czynności płuc;
- czynniki związane ze stosowanym leczeniem (prawidłowa technika inhalacji, przestrzeganie zaleceń przez chorego, skutki niepożądane leczenia);
- podejście pacjenta do choroby i jego oczekiwania wobec leczenia;
- choroby współistniejące (nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia lękowe i depresyjne) i ich nasilenie (Szczeklik 2019).

Ocenę taką powinno się regularnie powtarzać, aby dostosowywać leczenie do aktualnego stanu choroby (Szczeklik 2019).

Leczenie astmy obejmuje:

1. wypracowanie partnerskiej relacji między pacjentem, a lekarzem (w celu zapewnienia zaangażowania chorego i jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich) oraz edukację chorego;
2. identyfikację czynników ryzyka zaostrzeń i utrwalenie obturacji oskrzeli oraz wyeliminowanie lub zmniejszenie ekspozycji na te czynniki;

3. leczenie zapewniające osiągnięcie kontroli astmy oraz monitorowanie kontroli astmy;
4. identyfikację i leczenie chorób współistniejących (np. otyłość);
5. leczenie zaostrzeń astmy;
6. postępowanie w sytuacjach szczególnych (Szczeklik 2019).

Leczenie astmy podlega modyfikacjom w ciągłym cyklu, który obejmuje kontrole kliniczną, dostosowanie leczenia i ocenę odpowiedzi na leczenie (GINA 2020).

### 2.1.6.1 Edukacja

Bardzo ważną rolę w leczeniu astmy odgrywa nawiązanie dobrej współpracy z chorym i jego edukacja, która poprawia wyniki leczenia. Powinna ona obejmować informacje dotyczące:

- rozpoznania i istoty choroby;
- dostępnych metod leczenia, z uwzględnieniem podziału na leki kontrolujące przebieg choroby i przyjmowane doraźnie, techniki przyjmowania leków wziewnych, możliwych skutków ubocznych;
- metod zmniejszania narażenia na czynniki powodujące napady astmy;
- monitorowania kontroli choroby;
- metod postępowania w razie pogorszenia kontroli astmy i zaostrzeń astmy (w tym informacje, kiedy należy poszukiwać pomocy medycznej) (Szczeklik 2019).

Podczas pierwszej wizyty chory powinien otrzymać materiały drukowane, zawierające wyżej wymienione informacje (Szczeklik 2019).

### 2.1.6.2 Metody nefarmakologiczne

Metody nefarmakologiczne leczenia astmy:

1. Wszystkich chorych należy zachęcać do regularnej aktywności fizycznej i jednocześnie poinformować o ryzyku wystąpienia objawów spowodowanych wysiłkiem i metodach zapobiegania.
2. Chorym palącym tytoń należy podczas każdej wizyty zdecydowanie zalecać zaprzestanie palenia oraz zapewnić im dostęp do programów wsparcia lub farmakoterapii. Konieczne jest także unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy.
3. U wszystkich chorych aktywnych zawodowo należy zebrać dokładny wywiad dotyczący narażenia związanego z pracą i wpływu na objawy astmy.
4. Techniki kontrolowanego oddychania mogą stanowić użyteczne uzupełnienie leczenia farmakologicznego.
5. Z wyjątkiem chorych uczulonych na określone składniki pokarmowe nie ma wskazań do stosowania specjalnych diet. Każdego chorego należy zachęcać do stosowania diety bogatej w owoce i warzywa. U chorych otyłych należy wdrożyć metody redukcji masy ciała.

6. U dorosłych chorych na astmę alergiczną nie potwierdzono skuteczności metod zmniejszania narażenia na alergeny obecne wewnątrz pomieszczeń. U chorych uczulonych na pyłki roślin można zalecić pozostawanie w domu i unikanie wietrzenia pomieszczeń w okresach, gdy stężenie pyłków w powietrzu atmosferycznym jest największe.
7. Należy identyfikować chorych, u których stres emocjonalny utrudnia leczenie astmy i pomagać im w doborze odpowiednich metod postępowania (techniki relaksacyjne, techniki kontrolowanego oddychania, pomoc psychologiczna). Chorym z objawami lęku/depresji należy zapewnić wsparcie psychologa lub psychiatry.
8. Chorym na astmę umiarkowaną lub ciężką należy zalecać coroczne szczepienie przeciwko grypie (Szczeklik 2019).

### 2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne

Wyróżnia się 3 kategorie leków stosowanych w długoterminowym leczeniu astmy:

1. leki kontrolujące - przyjmowane w celu zmniejszenia stanów zapalnych dróg oddechowych, kontroli objawów oraz zmniejszenia ryzyka zaostrzeń i pogorszenia czynności płuc;
2. leki przyjmowane doraźnie (objawowe) - przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów, również w przypadku pogorszenia astmy i zaostrzeń; zalecane również w krótkookresowym zapobieganiu reakcji skurczowej oskrzeli wywołanej wysiłkiem fizycznym; zmniejszenie lub wyeliminowanie stosowania leczenia doraźnego jest istotnym celem leczenia astmy, jak również miarą sukcesu stosowanego leczenia;
3. dodatkowe terapie dla pacjentów z astmą ciężką - można rozważyć u chorych z nieustępującymi objawami i/lub zaostrzeniami pomimo stosowania wysokich dawek leków kontrolujących (GINA 2020).

#### Wstępne leczenie kontrolujące

W celu uzyskania najlepszych efektów, leczenie kontrolujące (ICS) należy rozpocząć niezwłocznie po postawieniu diagnozy, biorąc pod uwagę następujące dowody:

- wczesne rozpoczęcie leczenia niskimi dawkami ICS u chorych z astmą pozwala na lepszą poprawę czynności płuc niż w przypadku występowania objawów od ponad 2-4 lat;
- w przypadku występowania ciężkich zaostrzeń astmy, pacjenci nieprzyjmujący ICS mają większy długotrwały spadek czynności płuc niż chorzy, którzy rozpoczęli leczenie ICS;
- u chorych z astmą zawodową, wczesne usunięcie czynnika wywołującego astmę i wczesne rozpoczęcie leczenia kontrolującego zwiększa prawdopodobieństwo ustąpienia objawów i nadreaktywności dróg oddechowych (GINA 2020).

Zalecane opcje wstępnego leczenia kontrolującego u dorosłych i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Wstępne leczenie kontrolujące - zalecenia dla dorosłych i młodzieży (GINA 2020).

Objawy	Preferowane leczenie wstępne	
	Dorośli i młodzież	Dzieci
Nieczęste objawy astmy, np. mniej niż dwa razy w miesiącu, i brak czynników ryzyka zaostrzeń	<b>W razie potrzeby niskie dawki ICS-formoterol.</b> Inne opcje uwzględniają przyjmowanie ICS za każdym razem kiedy chory przyjmuje doraźnie SABA, w połączeniu lub bez z inhalatorami.	<b>W razie potrzeby SABA.</b> Inne opcje uwzględniają przyjmowanie ICS za każdym razem kiedy chory przyjmuje doraźnie SABA, w połączeniu lub bez z inhalatorami.
Objawy astmy lub potrzebne leczenie doraźne dwa razy w miesiącu lub więcej	<b>Niskie dawki ICS i w razie potrzeby SABA lub w razie potrzeby niskie dawki ICS-formoterol.</b> Inne opcje uwzględniają również leki przeciwleukotrienowe lub przyjmowanie ICS za każdym razem kiedy chory przyjmuje doraźnie SABA, w połączeniu lub bez z inhalatorami.	<b>Niskie dawki ICS i w razie potrzeby SABA.</b> Inne opcje uwzględniają regularne stosowanie LTRA (leki przeciwleukotrienowe; mniej skuteczne niż ICS) lub przyjmowanie ICS za każdym razem kiedy chory przyjmuje doraźnie SABA, w połączeniu lub bez z inhalatorami.
Problematyczne objawy astmy przez większość dni, lub budzenie się z powodu astmy raz w tygodniu lub częściej, w szczególności jeśli nie występują czynniki ryzyka zaostrzeń	<b>Niskie dawki ICS-LABA jako leczenie podtrzymujące i terapia doraźna za pomocą ICS-formoterol lub leczenie podtrzymujące ICS-LABA i w razie potrzeby SABA lub średnie dawki ICS i w razie potrzeby SABA.</b>	<b>Niskie dawki ICS i LABA, doraźnie SABA lub średnie dawki ICS i doraźnie SABA.</b> Inne opcje uwzględniają niskie dawki ICS w kombinacji z LTRA (regularnie) i doraźnie SABA.
Początek astmy z ciężkimi, niekontrolowanymi objawami lub ostrymi zaostrzeniami	Rozpocząć regularne leczenie kontrolujące za pomocą wysokich dawek ICS lub średnich dawek ICS w kombinacji z LABA. W razie potrzeby kortykosteroidy doustne krótkookresowo.	Rozpocząć regularne leczenie kontrolujące za pomocą średnich dawek ICS i LABA, dodatkowo doraźnie SABA. W razie potrzeby kortykosteroidy doustne krótkookresowo. Inne opcje uwzględniają również wysokie dawki ICS-LABA, lub dodanie tiotropium lub LTRA z SABA doraźnie.

Przed rozpoczęciem wstępnego leczenia kontrolującego należy: udokumentować dowody na rozpoznanie astmy, ocenić poziom kontroli objawów i czynniki ryzyka, w tym czynność płuc, rozważyć czynniki mające wpływ na wybór leczenia, upewnić się, że chory poprawie stosuje inhalator oraz umówić wizytę kontrolną. Po rozpoczęciu wstępnego leczenia kontrolującego należy cenić leczenie po 2-3 miesiącach lub wcześniej (GINA 2020).

### Stopnie leczenia wg GINA

Wybór leków zależy od aktualnego stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i od dotychczasowego leczenia. Wytyczne leczenia astmy GINA (GINA 2020) wyróżniają 5 stopni



leczenia (patrz poniższa tabela). Jeżeli kontrola choroby (kontrola objawów i czynności płuc) utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące, można zastosować leczenie o stopień niższe w celu ustalenia minimalnego skutecznego leczenia. W przypadku braku kontroli objawów i/lub wystąpienia zaostrzeń astmy pomimo stosowania leczenia kontrolującego (na danym stopniu) przez co najmniej 3 miesiące, można przestawić chorego na leczenie o stopień wyższe, po uwzględnieniu następujących powszechnych problemów:

- niepoprawna technika inhalacji;
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich;
- trwałe narażenie w domu/pracy na różne czynniki (alergeny, dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza wewnątrz lub na zewnątrz) lub leki (β-blokery lub u niektórych chorych niesteroidowe leki przeciwzapalne);
- choroby współistniejące, które mogą przyczynić się do występowania objawów ze strony układu oddechowego oraz niskiej jakości życia;
- nieodpowiednia diagnoza (GINA 2020).

Należy zaznaczyć, że zalecane w wytycznych GINA z 2020 r. leczenie astmy zostało zmodyfikowane w 2019 r. Najważniejszą zmianą wprowadzoną w wytycznych GINA z 2019 r. jest zaprzestanie rekomendowania stosowania SABA jako pojedynczego leku doraźnego. Obecnie zalecane jest, aby lek rozszerzający oskrzela zawsze był łączony z dawką ICS (patrz 1 i 2 stopień leczenia wg GINA w poniższej tabeli). Kolejną znaczącą zmianą jest leczenie 5. stopnia. Aktualnie wytyczne zalecają skierowanie do specjalisty w celu oceny fenotypowej i rozważenia podania dodatkowych leków (patrz poniższa tabela), wcześniej preferowaną opcją były wysokie dawki ICS+LABA (Likońska 2019).

Tab. 10. Stopnie leczenia astmy wg GINA (GINA 2020).

Stopień	Zalecane leczenie	Inne możliwości leczenia	Leczenie niezalecane
1	leczenie dorażne niskimi dawkami ICS i formoterolem w celu złagodzenia objawów (w razie potrzeby również przed wystąpieniem fizycznym)	niskie dawki ICS przy każdorazowym stosowaniu SABA	<b>Wtyczne GINA nie zalecają już terapii ograniczonej do tylko SABA w leczeniu astmy.</b> wziewne leki przeciwohologiczne (ipratropium), doustne SABA, krótko działająca teofilina - większe ryzyko działań niepożądanych, dłuższy czas reakcji na leczenie formoterol (LABA) - stosowane LABA bez ICS wiąże się z ryzykiem zaostżeń
2	<b>Dorośli i młodzież:</b> regularne stosowanie niskich dawek ICS oraz dorażne SABA, lub dorażnie niskie dawki ICS i formoterol <b>Dzieci (6-11 lat):</b> regularne stosowanie niskich dawek ICS oraz dorażne SABA	niskie dawki ICS przy każdorazowym stosowaniu SABA leki przeciwohologiczne (antagoniści receptorów leukotrienowych, LTRA)	teofilina o przedłużonym uwalnianiu - ma niską skuteczność, częste zdarzenia niepożądane, a w wysokich dawkach stanowi zagrożenie dla życia, kromony (nedokromil sodu, kromoglikan sodu) - mają niską skuteczność oraz uciążliwe w stosowaniu inhalatory
3	<b>Dorośli i młodzież:</b> kombinacja niskich dawek ICS i LABA jako leczenie podtrzymujące oraz dorażne SABA lub kombinacja niskiej dawki ICS i formoterolu jako leczenie podtrzymujące oraz dorażnie <b>Dzieci (6-11 lat):</b> kombinacja niskich dawek ICS i LABA oraz dorażne SABA	<b>Dorośli i młodzież:</b> u chorych z alergicznym nieżytem nosa i uczuleniem na roztocza kurzu domowego z nieoptymalnie kontrolowaną astmą oprócz niskich do wysokich dawek ICS rozważyć dodatkowo podjęzykową immunoterapię alergenową (SLIT, ang. <i>sublingual immunotherapy</i> ) pod warunkiem FEV <sub>1</sub> >70% wartości należnej umiarkowane dawki ICS - mniej skuteczne niż kombinacja niskich dawek ICS i LABA niskie dawki ICS w kombinacji z LTRA lub niską dawką teofiliny o przedłużonym uwalnianiu - mniej skuteczne	-

Stopień	Zalecane leczenie	Inne możliwości leczenia	Leczenie niezalecane
4	<p><b>Dorośli i młodzież:</b>            kombinacja niskiej dawki ICS i formoterolu jako leczenie podtrzymujące oraz doraźne* lub kombinacja średnich dawek ICS i LABA jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie SABA</p> <p><b>Dzieci (6-11 lat):</b>            kombinacja średnich dawek ICS i LABA jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie SABA</p>	<p>tiotropium podawany za pomocą inhalatora miękkiej mgły jako dodatkowa terapia u chorych w wieku 6 lat i więcej - bariak wystarczających dowodów zastosowania ICS w kombinacji z tiotropium zamiast LABA</p> <p><b>Dorośli i młodzież:</b>            u chorych z alergicznym nieżytem nosa i uczuleniem na roztocza kurzu domowego z nieoptymalnie kontrolowaną astmą oprócz niskich do wysokich dawek ICS rozważyć dodatkowo SLIT pod warunkiem FEV<sub>1</sub> &gt; 70% wartości należnej</p> <p>ICS (średnie lub wysokie dawki) w kombinacji z LTRA lub niską dawką teofiliny o przedłużonym uwalnianiu - mniej skuteczne niż dodanie LABA</p> <p><b>Dzieci (6-11 lat):</b>            wysoka pediatryczna dawka ICS i LABA - należy rozważyć zdarzenia niepożądane</p> <p>dodanie LTRA jeśli nie były wcześniej stosowane</p>	<p>Wysokie dawki ICS nie są już zalecane w 4 stopniu leczenia astmy.            U dzieci (6-11 lat) nie zaleca się dodania teofiliny o przedłużonym uwalnianiu ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p>
5	<p>skierowanie do specjalisty w celu oceny fenotypowej i rozważenia podania dodatkowych leków</p>	-	-

\*Leczenie skuteczniejsze w redukcji zaostżeń (u chorych z co najmniej jednym zaostżeniem astmy w poprzednim roku) niż taki same dawki podtrzymujące ICS i LABA lub wyższe dawki ICS

#### 2.1.6.4 Postępowanie w astmie ciężkiej

Postępowanie w astmie ciężkiej opisano na podstawie wytycznych GINA z 2019 r. (GINA 2019) dotyczących diagnozy i postępowania w przypadku astmy ciężkiej i trudnej do leczenia u młodzieży i dorosłych.

Przy wprowadzeniu pojęć astmy trudnej do leczenia i ciężkiej konieczne jest zdefiniowanie astmy niekontrolowanej. Astma niekontrolowana występuje kiedy spełniony jest co najmniej jeden z następujących warunków:

- słaba kontrola objawów (częste objawy lub stosowanie leków łagodzących, ograniczona aktywność, budzenie się w nocy);
- częste zaostrzenia (co najmniej 2 rocznie) wymagające podania doustnym kortykosteroidów (OCS, ang. *oral corticosteroids*), lub poważne zaostrzenia.

Astma trudna do leczenia to astma niekontrolowana pomimo zastosowania 4 lub 5 stopnia leczenia wg GINA ( np. średnie lub duże dawki ICS z drugim lekiem kontrolującym; leczenie podtrzymujące OCS), lub wymaga takiego leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli objawów i redukcji ryzyka zaostrzeń. W wielu przypadkach, astma może wydawać się trudna do leczenia ze względu na: choroby współistniejące, niepoprawną diagnozę lub czynniki, takie jak: niepoprawna technika inhalacyjna, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich.

Astma ciężka - stanowi podgrupę astmy trudnej do leczenia; astma niekontrolowana pomimo przestrzegania zaleceń przy maksymalnie zoptymalizowanej terapii, lub ulegająca pogorszeniu w przypadku zmniejszenia (obniżenia) leczenia w wysokich dawkach.

W przypadku rozpoznania astmy trudnej do leczenia postępowanie obejmuje (GINA 2019):

- potwierdzenie diagnozy astmy (również rozpoznanie różnicowe; na każdym etapie należy rozważyć skierowanie chorego do specjalisty lub kliniki leczenia astmy ciężkiej);
- ocena czynników przyczyniających się do występowania objawów, zaostrzeń i słabej jakości życia (patrz rozdz. 2.1.1);
- optymalizacja leczenia (ocena i optymalizacja leczenia astmy, zaostrzeń astmy i czynników ryzyka; patrz rozdz. powyżej);
- ocena odpowiedzi na leczenie po 3-6 miesiącach (należy wziąć pod uwagę kontrolę objawów, zaostrzenia od poprzedniej wizyty i postępowanie w przypadku zaostrzeń, zdarzenia niepożądane stosowanego leczenia, technikę inhalacyjną i przestrzeganie zaleceń lekarskich, czynność płuc, satysfakcję i obawy pacjenta):
  - jeśli astma jest wciąż niekontrolowana, należy potwierdzić diagnozę astmy ciężkiej; skierowanie do specjalisty;
  - jeśli astma jest obecnie kontrolowana, rozważyć leczenie o stopień niższe (rozpocząć od zmniejszenia dawki/odstawienia OCS jeśli są stosowane, kolejno odstawić inne terapie dodatkowe, a następnie zmniejszyć dawkę ICS [nie przerywać leczenia ICS]; zasady dotyczące zmiany stopnia leczenia patrz rozdz. 2.1.6.2);

- jeśli objawy astmy są niekontrolowane lub występują zaostrzenia w przypadku obniżenia stopnia leczenia, należy potwierdzić diagnozę astmy ciężkiej i przywrócić poprzednie leczenie (dawkowanie) w celu dobrej kontroli objawów; skierowanie do specjalisty;
- jeśli objawy astmy są kontrolowane pomimo obniżenia stopnia leczenia, należy wykluczyć astmę ciężką i kontynuować optymalizację leczenia;
- ocena fenotypu astmy ciężkiej i innych czynników:
  - ocena fenotypu zapalnego chorego: typu 2 lub nie;
  - bardziej szczegółowa ocena chorób współistniejących i rozpoznanie różnicowe;
  - potrzeba wsparcia społecznego/psychologicznego;
  - zaproszenie pacjenta do zapisania się do rejestru lub badania klinicznego;
- odpowiednie postępowanie w przypadku potwierdzenia lub nie zapalenia dróg oddechowych typu 2 (patrz niżej);
- ocena odpowiedzi na leczenie i kontynuacja optymalizacji opieki nad pacjentem.

Postępowanie u chorych na astmę ciężką zależy od obecności opornego na leczenie zapalenia dróg oddechowych typu 2. Dla stanu zapalnego typu 2 charakterystyczne są eozynofile i podwyższony poziom  $Fe_{NO}$ . Może mu towarzyszyć również występowanie atopii. W przypadku braku stanu zapalnego typu 2 profil komórkowy jest często neutrofilowy (GINA 2019). U chorych z ciężką astmą, zapalenie typu 2 może być stosunkowo odporne na leczenie wysokimi dawkami ICS.

Jeżeli chory nie spełnia kryteriów zapalenia dróg oddechowych typu 2 (patrz rozdz. 2.1.1), należy:

- ocenić czynniki mające wpływ na objawy i zaostrzenia (patrz rozdz. 2.1.1);
- zalecać unikanie ekspozycji na m.in. dym tytoniowy, zanieczyszczenia, alergenów (w przypadku uczulenia);
- rozważyć dodatkową diagnostykę - badanie płwociny indukowanej, tomografię komputerową klatki piersiowej, bronchoskopię;
- zoptymalizować leczenie dodatkowe - rozważyć włączenie np. titotropium, antybiotyku makrolidowego i odstawienie leków nieprzynoszących poprawy;
- rozważyć wykonanie termoplastyki oskrzeli.

Obecnie nie są dostępne opcje biologiczne w leczeniu astmy ciężkiej bez potwierdzonego stanu zapalnego typu 2.

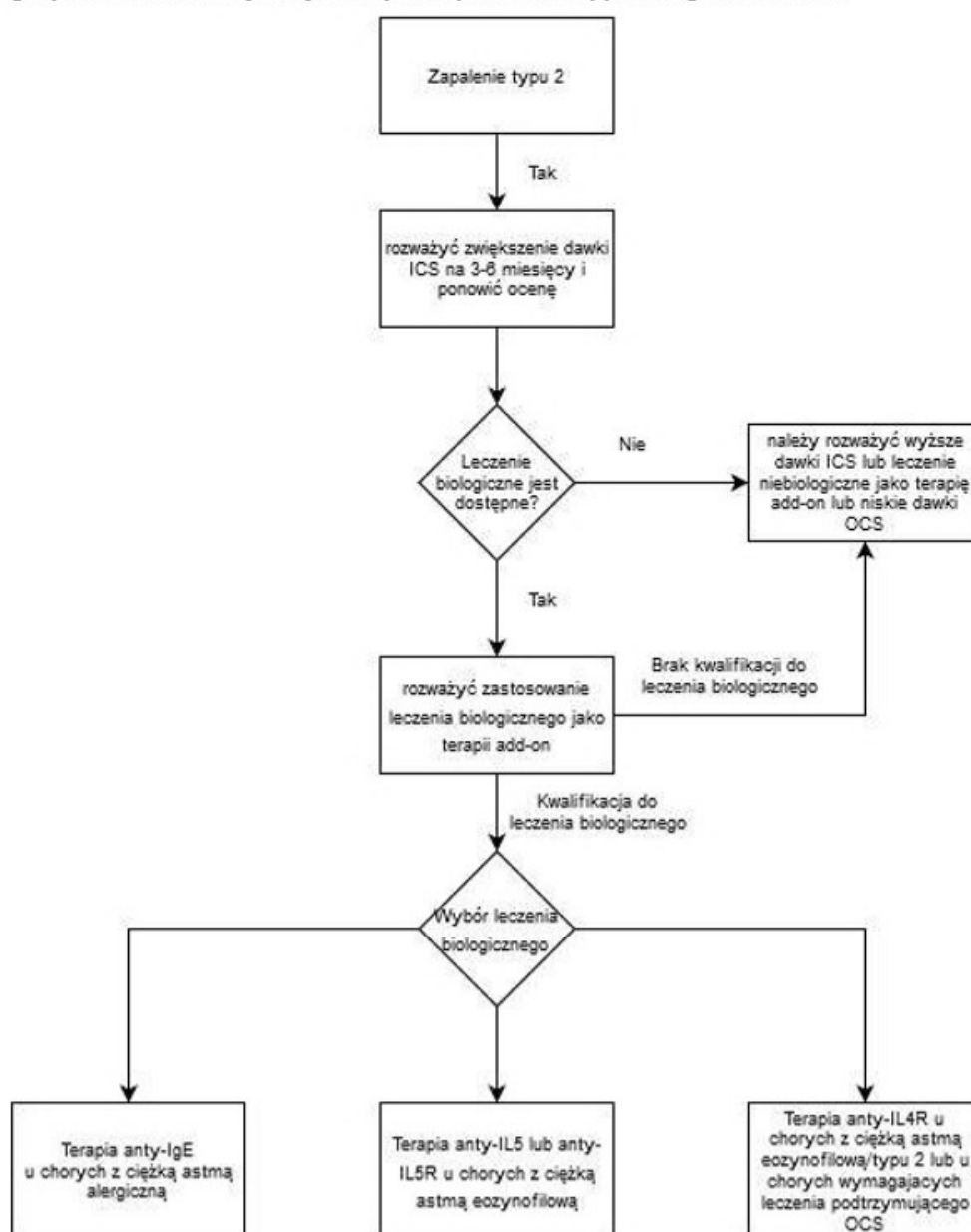
Jeżeli chory spełnia kryteria zapalenia dróg oddechowych typu 2 (patrz rozdz. 2.1.1), należy:

- obiektywnie ocenić stosowanie się chorego do zaleceń;
- rozważyć kliniczne fenotypy typu 2, w których możliwe jest stosowanie specyficznej terapii dodanej;

- rozważyć zwiększenie dawki ICS na 3-6 mies. i ponowną ocenę;
- rozważyć zastosowanie leczenia biologicznego jako leczenia dodatkowego (terapia dodana, *add-on*):
  - terapia anti-IgE u chorych z ciężką astmą alergiczną (omalizumab),
  - terapia anti-IL5 lub anti-IL5R u chorych z ciężką astmą eozynofilową (mepolizumab, benralizumab, reslizumab),
  - terapia anti IL-4R u chorych z ciężką astmą eozynofilową/typu 2 lub u chorych wymagających leczenia podtrzymującego OCS (dupilumab).

Na poniższym wykresie przedstawiono opisany powyżej algorytm leczenia ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 wg GINA 2020.

Rys. 4. Algorytm leczenia ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 wg GINA 2020.



### 2.1.6.5 Monitorowanie

Ocenę choroby (jak przed rozpoczęciem leczenia) i efektów jej leczenia należy powtarzać podczas każdej wizyty. Czynności płuc powinno się ocenić za pomocą spirometrii z próbą rozkurczową po upływie 3-6 mies. leczenia przeciw zapalnego, a następnie okresowo ( $\geq 1 \times / 2$  lata, częściej u chorych z nawracającymi zaostrzeniami i czynnikami ryzyka utrwalonej obturacji) w razie potrzeby. Należy zwracać uwagę na ewentualne obawy i wątpliwości chorego. U chorych na astmę ciężką i u chorych ze słabą percepcją objawów powinno się monitorować PEF. Przydatne może być także prowadzenie przez chorego dzienniczka w celu zapisywania występowania i nasilenia objawów (dziennych, nocnych i wysiłkowych), konieczności użycia leku przyjmowanego doraźnie oraz potwierdzenia przyjęcia leków stosowanych regularnie. Dzienniczek taki może mieć postać programu w osobistym urządzeniu elektronicznym; daje to możliwości automatycznego przypominania o konieczności przyjęcia leków (Szczeklik 2019).

### 2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu astmy zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy:

- *Global Initiative for Asthma* (GINA) dotyczące leczenia astmy z 2020 r. i astmy ciężkiej z 2019 r.;
- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego z 2018 r. i 2020 r.;
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikowane w 2017 r., zaktualizowane w 2020 r.;
- *British Thoracic Society* i *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN) - aktualizacja z 2019 r.;
- *Canadian Thoracic Society* (CTS) z 2017 r.;
- *European Respiratory Society* i *American Thoracic Society* (ERS/ATS) z 2014 r.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GINA z 2020 r. dotyczącymi leczenia astmy i wytycznymi GINA z 2019 r. dotyczącymi leczenia ciężkiej astmy, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia dupilumabem u chorych z ciężką astmą eozynofilową lub wymagających leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami. Zastosowanie leczenia biologicznego (w tym dupilumabem) należy rozważyć u chorych z ciężką astmą trudną do leczenia jeżeli chory spełnia kryteria zapalenia dróg oddechowych typu 2 (patrz rozdz. 2.1.1).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) dotyczące terapii biologicznych stosowanych w leczeniu astmy uwzględniają dupilumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej T2-zależnej.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia astmy, w tym astmy ciężkiej.

Tab. 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy.

Organizacja, rok	Zalecenia, rekomendowane interwencje
GINA 2019, GINA 2020 (międzynarodowe)	<p>Leczenie astmy i astmy ciężkiej zgodnie z wytycznymi GINA opisano szczegółowo w rozdz. 2.1.6.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi GINA z 2020 r. (GINA 2020) dotyczącymi leczenia astmy, wybór leków zależy od aktualnego stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i od dotychczasowego leczenia. Wytyczne leczenia astmy GINA wyróżniają 5 stopni leczenia (inne możliwości leczenia i leczenie niezalecane przedst. w Tab. 10):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień 1 - zalecane leczenie doraźne niskimi dawkami ICS i formoterolem w celu złagodzenia objawów (w razie potrzeby również przed wysiłkiem fizycznym);</li> <li>• stopień 2 - zalecane leczenie: regularne stosowanie niskich dawek ICS oraz doraźne SABA (dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6-11 lat); doraźnie niskie dawki ICS i formoterol (dorośli i młodzież);</li> <li>• stopień 3 - zalecane leczenie: kombinacja niskich dawek ICS i LABA oraz doraźnie SABA (dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6-11 lat); kombinacja niskiej dawki ICS i formoterolu jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie (dorośli i młodzież);</li> <li>• stopień 4 - zalecane leczenie: kombinacja średnich dawek ICS i LABA jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie SABA (dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6-11 lat); kombinacja niskiej dawki ICS i formoterolu jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie (dorośli i młodzież);</li> <li>• stopień 5 - skierowanie do specjalisty w celu oceny fenotypowej i rozważenia podania dodatkowych leków.</li> </ul> <p>Zgodnie z wytycznymi GINA z 2019 r. (GINA 2019) dotyczącymi leczenia astmy ciężkiej, astmę ciężką można stwierdzić jeśli astma jest niekontrolowana pomimo optymalizacji leczenia lub jeśli objawy astmy są niekontrolowane lub występują zaostrzenia w przypadku obniżenia stopnia leczenia (patrz rozdz. 2.1.6.4). U chorych z ciężką astmą trudną do leczenia jeżeli chory spełnia kryteria zapalenia dróg oddechowych typu 2 (patrz rozdz. 2.1.1) należy rozważyć zwiększenie dawki ICS na 3-6 miesięcy (i powtórna ocenę) oraz dodatkowe (<i>add-on</i>) leczenie biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia anti-IgE u chorych z ciężką astmą alergiczną (omalizumab),</li> <li>• terapia anti-IL5 lub anti-IL5R u chorych z ciężką astmą eozynofilową (mepolizumab, benralizumab, reslizumab),</li> <li>• terapia anti IL-4R u chorych z ciężką astmą eozynofilową/typu 2 lub u chorych wymagających leczenia podtrzymującego OCS (<b>dupilumab</b>).</li> </ul>
PTA 2018, PTA 2020 (polskie)	<p>Polskie wytyczne dotyczące leczenia astmy ciężkiej opierają się na międzynarodowych wytycznych GINA.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi GINA z 2018 r. na 5. stopniu leczenia (z definicji przy nieskuteczności 4. stopnia leczenia, czyli umiarkowanych lub dużych dawek ICS oraz LABA*) pacjent powinien być kierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia włączenia dodatkowego leczenia. Proponowane metody intensyfikacji terapii obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączenie titotropium,</li> <li>• włączenie terapii biologicznej anti IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce <math>\alpha</math> receptora dla IL-5 (benralizumab).</li> </ul> <p>Inne metody obejmują leczenie oparte na poziomie eozynofilów w indukowanej płwocinie oraz termoplastykę oskrzeli. Dopiero na ostatnim miejscu wymienia się dołączenie glikokortykosteroidów (GKS) podawanych ogólnie (w dawce <math>\leq 7,5</math> mg prednizonu na dobę lub równoważnej). Kolejność</p>



Organizacja, rok	Zalecenia, rekomendowane interwencje
	<p>zalecanych metod intensyfikacji terapii jest znana i wynika bezpośrednio z istotnego ryzyka rozwoju poważnych objawów ubocznych indukowanych przez GKS podawane ogólnie.</p> <p>Zgodnie z najnowszym stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczącym terapii biologicznej astmy (PTA 2020) metody terapii biologicznej astmy ciężkiej obejmują: terapię anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce <math>\alpha</math> receptora dla IL-5 (benralizumab) lub anti-IL-4R (<b>dupilumab</b>). Wyniki badań z randomizacją kontrolowanych placebo wykazały skuteczność leków biologicznych wyrażającą się poprawą kontroli choroby i jakości życia pacjentów.</p>
NICE 2020 (brytyjskie)	<p><u>Podstawowe zasady leczenia farmakologicznego:</u></p> <p>Należy wziąć pod uwagę przyczyny niekontrolowanej astmy przed rozpoczęciem leczenia lub dostosowaniem leków stosowanych w leczeniu astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci. Mogą to być: alternatywne diagnozy, niewłaściwa technika inhalacyjna, palenie (bierne lub czynne), narażenia zawodowe, czynniki psychospołeczne, czynniki sezonowe lub środowiskowe.</p> <p>Po rozpoczęciu lub dostosowaniu leczenia astmy, należy ocenić odpowiedź na leczenie w ciągu 4-8 tygodniu.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne u osób dorosłych (powyżej 17 lat):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U chorych z nowo zdiagnozowaną astmą należy rozważyć leczenie doraźne SABA.</li> <li>2. U chorych z astmą z normalną czynnością płuc, u których występuje krótkotrwały świszczący oddech (rzadko), należy rozważyć zastosowanie tylko leczenia doraźnego (SABA).</li> <li>3. Leczenie za pomocą niskich dawek ICS jako leczenia podtrzymującego pierwszego rzutu należy rozważyć u chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z objawami wskazującymi na konieczność zastosowania leczenia podtrzymującego (objawy astmy występujące co najmniej 3 razy w tygodniu, lub powodujące budzenie się w nocy);</li> <li>• z niewystarczająco kontrolowaną astmą za pomocą SABA.</li> </ul> </li> <li>4. W przypadku braku kontroli rozważyć zastosowanie dodatkowo leków przeciwleukotrienowych i kolejną ocenę leczenia w ciągu 4-8 tygodni.</li> <li>5. W przypadku braku kontroli rozważyć leczenie LABA i ICS (dodatkowo ocenić leczenie LTRA).</li> <li>6. W przypadku braku kontroli astmy podczas stosowania niskich dawek ICS i LABA, z lub bez LTRA, rozważyć zmianę leczenia na schemat MART (terapia skojarzona w jednym inhalatorze) z zastosowaniem niskich dawek ICS.</li> <li>7. W przypadku braku kontroli należy rozważyć zwiększenie dawki ICS (średnie dawki ICS; kontynuowanie schematu MART lub zmiana na stałą dawkę ICS i LABA, z SABA doraźnie).</li> <li>8. W przypadku braku kontroli należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie dawki ICS (wysokie dawki podtrzymujące; tylko w ramach schematu stałej dawki, z leczeniem doraźnym SABA);</li> <li>• udział w badaniu innego, dodatkowego leku;</li> <li>• poradę u lekarza mającego doświadczenie w leczeniu astmy.</li> </ul> </li> </ol> <p><u>Leczenie farmakologiczne u chorych w wieku 6-16 lat:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U chorych z nowo zdiagnozowaną astmą należy rozważyć leczenie doraźne SABA.</li> </ol>

Organizacja, rok	Zalecenia, rekomendowane interwencje
	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. U chorych z astmą z normalną czynnością płuc, u których występuje krótkotrwały świszczący oddech (rzadko), należy rozważyć zastosowanie tylko leczenia doraźnego (SABA).</li> <li>3. Leczenie za pomocą niskich dawek ICS dla dzieci jako leczenie podtrzymującego pierwszego rzutu należy rozważyć u chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z objawami wskazującymi na konieczność zastosowania leczenia podtrzymującego (objawy astmy występujące co najmniej 3 razy w tygodniu, lub powodujące budzenie się w nocy);</li> <li>• z niewystarczająco kontrolowana astmą za pomocą SABA.</li> </ul> </li> <li>4. W przypadku braku kontroli rozważyć zastosowanie leków przeciwleukotrienowych w połączeniu z niskimi dawkami ICS i kolejną ocenę leczenia w ciągu 4-8 tygodni.</li> <li>5. W przypadku braku kontroli rozważyć przerwanie leczenie LTRA i rozpoczęcie leczenia LABA w połączeniu z ICS.</li> <li>6. W przypadku braku kontroli astmy podczas stosowania ICS i LABA, rozważyć zastosowanie schematu MART (patrz wyżej) z niskimi dawkami ICS dla dzieci.</li> <li>7. W przypadku braku kontroli rozważyć zwiększenie dawki ICS (średnie dawki ICS dla dzieci; kontynuowanie schematu MART lub zmiana na stałą dawkę ICS i LABA, z SABA doraźnie).</li> <li>8. W przypadku braku kontroli należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie dawki ICS (wysokie dawki podtrzymujące dla dzieci; tylko w ramach schematu stałej dawki, z leczeniem doraźnym SABA);</li> <li>• udział w badaniu innego, dodatkowego leku.</li> </ul> </li> </ol> <p><u>Astma ciężka</u> Wg algorytmu postępowania w astmie (NICE pathways) w leczeniu astmy ciężkiej zalecane jest stosowanie omalizumabu (astma IgE-zależna), benralizumabu, mepolizumabu i reslizumabu (astma eozynofilowa) zgodnie z zalecaniami NICE dla poszczególnych leków.</p>
BTS/SIGN 2019 (brytyjskie)	<p>Celem leczenia astmy jest kontrola choroby. Całkowita kontrola astmy to: brak objawów dziennych, brak budzenia się w nocy z powodu astmy, brak konieczności stosowania leków ratunkowych, brak ataków astmy, brak ograniczeń aktywności (w tym ćwiczeń), normalna czynność płuc (w praktyce FEV<sub>1</sub> i/lub PEF &gt; 80% wartości należnej), minimalne skutki uboczne stosowanego leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem nowej terapii lekowej należy sprawdzić: przestrzeganie zaleceń lekarskich obecnej terapii, technikę inhalacyjną i wyeliminować czynniki wywołujące astmę.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologiczne astmy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie doraźne (okresowe). U chorych (dorośli i dzieci) należy przepisać krótkodziałające leki rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów. U chorych z rzadko występującym krótkotrwałym świszczącym oddechem okazjonalne stosowanie leków doraźnych może być jedynym wymaganym leczeniem. SABA działają szybciej i /lub ich stosowanie związane jest z mniejszą liczbą skutków ubocznych niż inne leki (np. wziewny bromek ipratropium, teofilina).</li> <li>2. Regularna terapia prewencyjna.</li> </ol>

Organizacja, rok	Zalecenia, rekomendowane interwencje
	<p>ICS są zalecanymi lekami prewencyjnymi u dorosłych i dzieci w celu osiągnięcia celów leczenia. Stosowanie ICS należy rozważyć u chorych w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących czynników: atak astmy w ciągu ostatnich dwóch lat, stosowanie wziewnych <math>\beta_2</math>-mimetyków co najmniej trzy razy w tygodniu, występowanie objawów co najmniej trzy razy w tygodniu, budzenie się w nocy (jedna noc). ICS są lekami pierwszego wyboru.</p> <p>3. Wstępne leczenie dodatkowe.</p> <p>Niektórzy chorzy z astmą mogą być nieodpowiednio kontrolowani podczas stosowania tylko niskich dawek ICS.</p> <p>Pierwszym wyborem jako leczenia dodatkowego do ICS u dorosłych są wziewne LABA, których włączenie powinno być rozważenie przed zwiększeniem dawki ICS.</p> <p>U dzieci w wieku powyżej 5 lat, można rozważyć LABA lub leki przeciwleukotrienowe jako leki dodatkowe pierwszego wyboru.</p> <p>Należy również rozważyć opcję skojarzonego leczenia podtrzymującego i doraźnego (MART) u dorosłych chorych, u których występowały ataki astmy podczas stosowania średniej dawki ICS lub ICS/LABA.</p> <p>4. Dodatkowe terapie kontrolujące.</p> <p>Jeśli astma jest niekontrolowana po dodaniu LABA należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększyć dawkę ICS z niskiej na średnią u dorosłych chorych i z bardzo niskiej na niską u dzieci (5-12 lat), jeśli nie stosują już takich dawek, lub</li> <li>• rozważyć dodanie leku przeciwleukotrienowego.</li> </ul> <p>5. Terapie specjalistyczne.</p> <p>Jeśli kontrola astmy jest wciąż niewystarczająca przy zastosowaniu leczenia opisanego w pkt powyżej, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie dawki ICS do wysokich (dorośli)/średnich (dzieci 5-12 lat), lub</li> <li>• dodanie leku przeciwleukotrienowego (jeśli nie jest stosowany), lub</li> <li>• dodanie tiotropium (dorośli), lub</li> <li>• dodanie teofiliny.</li> </ul> <p>U chorych z astmą niewystraszająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii wysokodawkowej, należy zastosować leki steroidowe w najniższej dawce zapewniającej odpowiednią kontrolę. Można rozważyć podanie omalizumabu we wstrzyknięciach podskórnych (dorośli i dzieci w wieku powyżej 5 lat), mepolizumab podawany podskórnie, reslizumab podawany dożylnie i benralizumab podawany podskórnie (dorośli) u chorych stosujących doustne kortykosteroidy.</p>
CTS 2017 (kanadyjskie)	<p><u>Postępowanie w astmie:</u></p> <p>Niezależnie od wieku i nasilenia objawów u pacjenta należy stosować SABA w leczeniu doraźnym. Leczenie doraźne SABA jest opcją preferowaną u chorych z łagodną astmą. U chorych w wieku powyżej 12 lat z umiarkowaną lub ciężką astmą SABA można stosować doraźnie przy leczeniu ICS/LABA.</p> <p>Leczenie ICS powinno być wprowadzone jako leczenie podtrzymujące u osób, które zgłaszają występowanie objawów astmy rzadziej niż trzy razy w tygodniu. Jako leczenie II linii u chorych z astmą łagodną można zastosować monoterapię LTRA.</p>

Organizacja, rok	Zalecenia, rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku braku kontroli choroby przy leczeniu niskimi dawkami ICS należy rozważyć dodatkowe leczenie. U dzieci powyżej 6 lat należy rozważyć zwiększenie dawki ICS do średniej przed dodaniem LABA lub LTRA. U chorych w wieku powyżej 12 lat, w pierwszej kolejności należy rozważyć dodanie LABA (powinno być stosowane tylko w połączeniu z ICS). Leczenie III linii obejmuje zastosowanie średniej dawki ICS, dodanie LABA, lub dodanie tiotropium.</p> <p>W czwartej linii leczenia, u dorosłych chorych można rozważyć podawanie teofiliny.</p> <p>Należy również rozważyć ocenę liczby eozynofiliów u dorosłych z umiarkowaną lub ciężką astmą leczoną w specjalistycznych ośrodkach.</p> <p><u>Postępowanie w astmie ciężkiej:</u></p> <p>Rozpoznanie astmy należy potwierdzić u wszystkich osób z podejrzeniem niekontrolowanej ciężkiej astmy.</p> <p>U chorych z ciężką astmą, u których występują nawracające zaostrzenia astmy wymagające podania OCS pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA z lub bez LTRA, teofiliny i/lub tiotropium należy ocenić liczbę eozynofiliów we krwi i poziom IgE w surowicy (+/- liczbę eozynofiliów w płwocinie, +/-FE<sub>NO</sub>).</p> <p>Omalizumab można rozważyć u chorych, u których występują nawracające zaostrzenia astmy wymagające OCS, chorych stosujących prednizon i u chorych z astmą alergiczną z pozytywnym wynikiem testów skórnych (co najmniej jeden alergen całoroczny) i całkowitym poziomem IgE w surowicy w zakresie 30-1300 IU/ml (dzieci w wieku 6-11) lub 30-700 IU/ml (dorośli powyżej 12 lat).</p> <p>Terapię anti-IL-5 można rozważyć u chorych dorosłych (w wieku powyżej 18 lat), u których występują nawracające zaostrzenia astmy wymagające OCS, osób stosujących prednizon i chorych, u których stwierdzono wcześniej ustaloną wartość graniczną liczby eozynofili w krwi.</p>
ERS/ATS 2014 (międzynarodowe)	<p>Astma ciężka wiąże się z niewrażliwością na kortykosteroidy i ciągłym brakiem kontroli pomimo terapii kortykosteroidami. Ulega pogorszeniu w przypadku zmniejszenia lub przerwania leczenia kortykosteroidami.</p> <p>U dorosłych chorych z astmą ciężką zaleca się leczenie kierując się kryteriami klinicznymi i oceną liczby eozynofili w płwocinie przeprowadzoną w ośrodkach doświadczonych w stosowaniu tej techniki, a nie tylko przy zastosowaniu kryteriów klinicznych. U dzieci zaleca się leczenie oparte na ocenie kryteriów klinicznych.</p> <p>U chorych z ciężką astmą alergiczną (dorośli i dzieci) zalecana jest próba terapeutyczna przeprowadzona przy pomocy omalizumabu.</p> <p>Nie zaleca się stosowania metotreksatu i antybiotyków makrolidowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci z ciężką astmą.</p> <p>U dorosłych chorych z ciężką astmą i nawracającymi alergicznymi aspergilozami oskrzelowo-płucnymi (ABPA) zaleca się stosowanie leków przeciwgrzybiczych. Nie zaleca się stosowania leków przeciwgrzybiczych u chorych z astmą bez ABPA niezależnie od uczulenia na grzyby (tj. pozytywny test skórny lub specyficzne przeciwciała IgE w surowicy).</p>

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią chorzy z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

### 2.2.1 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dupilumabu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Dupixent® (DUPI ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL).

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b></p>	<p>Dupixent, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu, 300 mg. Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg dupilumabu w 2 ml roztworu (150 mg/ml).</p> <p>Produkt Dupixent, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu, 200 mg. Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg dupilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).</p> <p>Produkt Dupixent dostępny jest w następujących opakowaniach:          300 mg: 2 amp.-strzyk. 2 ml, 05909991341398, Rpz, nrEU: EU/1/17/1229/002;          200 mg: 2 amp.-strzyk. 1,14 ml, 05909991404741, Rpz, nrEU: EU/1/17/1229/010;</p>
<p><b>Kod ATC i nazwa grupy</b></p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów. Kod ATC: D11AH05</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>dupilumab</p>
<p><b>Wskazanie rejestracyjne</b></p>	<p><u>Atopowe zapalenie skóry</u>          Dorośli i młodzież          Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.          Dzieci w wieku 6-11 lat          Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.</p> <p><u>Astma</u>          Dupilumab jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis)</u>          Dupilumab jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.</p>

<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2.
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Atopowe zapalenie skóry - Dorośli</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Atopowe zapalenie skóry - Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży poniżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u młodzieży powyżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p><u>Atopowe zapalenie skóry - dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci o masie ciała 15 kg do mniej niż 60 kg to dawka początkowa 300 mg (jedno wstrzyknięcie 300 mg) 1. dnia, a następnie 300 mg 15. dnia. Kolejne dawki to 300 mg co 4 tygodnie* zaczynając 4 tygodnie po dawce z 15. dnia.</p> <p><b>*Dawka może zostać zwiększona do 200 mg Q2W u pacjentów o masie ciała od 15 kg do mniej niż 60 kg w oparciu o ocenę lekarza.</b></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci powyżej masy ciała wynoszącej 60 kg to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego (MKS) lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu.</p> <p><u>Astma</u> Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</li> <li>• Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg co dwa tygodnie podawane we wstrzyknięciu podskórnym.</li> </ul> <p>Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku</p>



	<p>leczenia dupilumabem. Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo.</p> <p>Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Potrzeba kontynuowania terapii powinna być rozważana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny lekarza dotyczącej poziomu kontroli astmy u pacjenta.</p> <p><u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP)</u></p> <p>Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 300 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie. Dupilumab jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po 24 tygodniach leczenia CRSwNP. U niektórych pacjentów początkowa częściowa odpowiedź może ulec poprawie podczas dalszego leczenia trwającego dłużej niż 24 tygodnie.</p> <p><u>Pominięta dawka</u></p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</u></p> <p>Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Masa ciała</u></p> <p>Nie jest zalecane dostosowywanie dawek z uwzględnieniem masy ciała u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych lub u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP.</p> <p>W przypadku pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, zalecane dawkowanie to 200 mg co dwa tygodnie (&lt;60 kg) lub 300 mg co dwa tygodnie (≥60kg).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z ciężką astmą w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>CRSwNP zwykle nie występuje u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z CRSwNP w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Podanie podskórne.</p> <p>Dupilumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka. Jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię.</p> <p>Początkową dawkę 600/400 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach dupilumabu po 300/200 mg wykonywanych kolejno w dwóch różnych miejscach.</p> <p>Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też w której są obecne zasinienia lub blizny.</p>

	Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjent i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” w ulotce dla pacjenta.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dupilumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-4 poprzez receptor typu I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry i astma. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1229/002-020.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Atopowe zapalenie skóry</u> Dorośli i młodzież Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Dzieci w wieku 6-11 lat Dupilumab jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6-11 lat, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Astma</u> Produkt Dupixent jest wskazany dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu - FeNO (patrz DUPI ChPL), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. <i>inhaled corticosteroids</i> ) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. <u>Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis) - Dupixent (dupilumab) 300 mg</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim CRSwNP, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej

	dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Monitorowanie stosowania technologii</b>	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
<b>Warunki dostępności</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
<b>Kompetencje personelu</b>	Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu astmy.

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- argininy chlorowodorek;
- histydyna;
- polisorbat 80;
- sodu octan;
- kwas octowy;
- sacharoza;
- woda do wstrzykiwań.

### 3.1.3 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania dupilumabu. W przypadku przedawkowania należy monitorować, czy nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych i natychmiast włączyć właściwe leczenie objawowe.

### 3.1.4 Działania niepożądane

Ze względu na wnioskowane wskazanie nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych raportowanych dla wskazań innych niż astma.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym był rumień w miejscu wstrzyknięcia. W programie rozwoju astmy bardzo rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne.

W badaniach DRI12544 i QUEST odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 4,3% w grupie placebo, 3,2% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie i 6,1% w grupie otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Łącznie 2888 pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą umiarkowaną do ciężkiej, oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach trwających od 24 do 52 tygodni (DRI12544, QUEST, and VENTURE). Spośród nich 2678 pacjentów miało w przeszłości jedno lub więcej silnych zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania, pomimo regularnego stosowania średnich do dużych dawek wziewnych kortykosteroidów wraz z dodatkowym regulatorem (dodatkowymi regulatorami) (DRI12544 and QUEST). W sumie 210 pacjentów z astmą zależną od doustnych kortykosteroidów otrzymujących duże dawki wziewnych kortykosteroidów oraz do dwóch dodatkowych regulatorów włączono do badania (VENTURE).

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących astmy i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z astmą leczonych dupilumabem (DUPI ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Ból stawów*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Często Często Często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Ból w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia

\*Z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje nadwrażliwości

Opisywano bardzo rzadko przypadki choroby posurowiczej i (lub) reakcji podobnych do choroby posurowiczej oraz reakcji anafilaktycznej po podaniu dupilumabu.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie ciężkiej astmy dupilumabem nie jest refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

### 3.2.1 Warunki refundacji dla dupilumabu

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego - patrz tabele poniżej oraz aneks (rozdz. 7.1).

[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]
[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]



	<p>[Redacted text block]</p>
[Redacted text]	<p>[Redacted text block]</p>
[Redacted text]	I

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania dupilumabu ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J 45, ICD-10 J 82)”. Dupilumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

Zgodnie z art. 15 ust.2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna).

Zidentyfikowano trzy grupy limitowe zawierające substancje czynne refundowane w leczeniu ciężkiej astmy: 1102.0. Omalizumab, 1119.0. Benralizumab i 1167.0. Mepolizumab, które zawierają odpowiednio: produkt leczniczy Xolair, produkt leczniczy Fasenna i produkt leczniczy Nucala.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (DUPI ChPL), dupilumab hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13. Mechanizm działania dupilumabu jest odmienny od mechanizmów działania leków stosowanych i finansowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy, tj. omalizumabu (działanie anty-IgE; Xolair ChPL), mepolizumabu (przeciwciało skierowane przeciwko ludzkiej interleukinie 5 [IL-5]; Nucala ChPL) i benralizumabu (wiąże się z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 [IL-5R $\alpha$ ]; Fasenna ChPL). Szczegółowe mechanizmy działania w oparciu o Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono w odpowiednich rozdziałach (patrz rozdz. 3.1, 4.2.1, 4.2.2 i 4.2.3). Niespełnione są więc kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy (Ustawa refundacyjna) zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę odmienny mechanizm działania dupilumabu i innych leków biologicznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce, tj. omalizumabu, mepolizumabu i benralizumabu, jak również finansowanie tych leków w różnych grupach limitowych, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Dupixent (dupilumab).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, dupilumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w

taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość dupilumabu nad placebo oraz, w ramach porównania pośredniego, wykazano wyższość stosowania dupilumabu nad lekami refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. omalizumabem, mepolizumabem oraz benralizumabem (patrz Analiza kliniczna), w związku z czym można uznać, że art. 13 ust. 3 nie ma tutaj zastosowania.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

### 3.2.3 Wnioskowana cena

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dupilumab nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w leczeniu ciężkiej astmy przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp: 14.12.2020 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową Get Medi ze zleceniami MZ – <https://getmedi.pl/medi.pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce Google – <https://www.google.pl/>.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych z ciężką astmą.

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku</p> <p>Opinia nr 84/2020 z dnia 15 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawką 30 mg/ml, we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) leku Fasentra (benralizumab) w eozynofili płucnej (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82). Tymczasem aktualnie lek ten, w tym samym wskazaniu, finansowany jest już ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Fasentra (benralizumab) we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Fasentra (benralizumab) we wskazaniu: eozynofilia płucna (ciężka astma oskrzelowa eozynofilowa) (ICD-10: J82) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 90/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku</p> <p>Opinia nr 32/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawką à 150 mg/ml, we wskazaniu: „astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE - zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia”. Rada stoi na stanowisku, że lek Xolair może być stosowany zgodnie z ChPL, czyli od 6 r. z.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe (Teach 2015; Odajima 2015) wskazują na skuteczność kliniczną omalizumabu w ciężkiej astmie oskrzelowej. W odnalezionych badaniach</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xolair (omalizumab) we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem stosowania</p>

	<p>observacyjnych stwierdzono korzystny wpływ omalizumabu w populacji dzieci z ostrą astmą alergiczną na kontrolę astmy, odsetek zaostrzeń i ataków astmy, liczbę hospitalizacji z powodu astmy czy obniżenie dawki wziewnych kortykosteroidów.</p> <p>W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.</p> <p>Koszt terapii powinien być zgodny z kosztem stosowania omalizumabu w programie lekowym. Szacunek potencjalnej populacji pacjentów obciążony jest dużą niepewnością. Według ekspertów będzie to od 10 do 200 osób. Terapia musi być kontynuowana w sposób ciągły.</p>	<p>leku u pacjentów pediatrycznych w wieku zgodnym z wytycznymi klinicznymi.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz konkurencyjność cenową uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii omalizumabem u pacjentów poniżej 12 roku życia z astmą oskrzelową alergiczną IGE-zależną pod warunkiem stosowania leku u pacjentów pediatrycznych w wieku zgodnym z wytycznymi klinicznymi.</p> <p>Zgodnie z wynikami oceny skuteczności klinicznej stosowanie omalizumabu istotnie statystycznie zmniejsza liczbę pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem oraz średnią liczbę zaostrzeń astmy na pacjenta w porównaniu do placebo. W odnalezionych badaniach obserwacyjnych, dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii także stwierdzono korzystny wpływ omalizumabu w populacji dzieci z ostrą astmą alergiczną na badane punkty końcowe w zakresie: kontroli astmy, odsetka zaostrzeń i ataków astmy, liczby hospitalizacji z powodu astmy czy obniżenia dawki wziewnych kortykosteroidów. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie omalizumabu i placebo. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xoair w badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do &lt;12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2018 z dnia 22 października 2018 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 99/2018 z dnia 24 października 2018 r.</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p>	

Prezesa Technologii Taryfikacji	Agencji Medycznych i	Oceny
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cingaero (reslizumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, kod EAN: 5909991286081,</li> <li>• Cingaero (reslizumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909991286200,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem, że całkowite koszty leczenia będą niższe od finansowanego obecnie komparatora, czyli mepolizumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Reslizumab jest lekiem stanowiącym opcję terapeutyczną w ciężkiej astmie, którego mechanizm działania związany jest z wpływem na IL-5. Dostępne dane wskazują na zadawalającą skuteczność kliniczną, porównywalną z mepolizumabem oraz porównywalny profil bezpieczeństwa. Nieodstępne są jednak dane pochodzące z bezpośredniego porównania reslizumabu z mepolizumabem, a uzyskane wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie reslizumabu jest [...].</p> <p>Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że całkowite koszty leczenia będą niższe od finansowanego obecnie komparatora, czyli mepolizumabu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cingaero (reslizumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5909991286200,</li> <li>• Cingaero (reslizumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. 2,5 ml, kod EAN: 5909991286081,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10 J.82)”, pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku co najmniej do poziomu kosztów terapii mepolizumabem i wprowadzenia mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją refundacyjną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia, w szczególności heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych), jednoznacznie wnioskowanie na temat relatywnej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatora jest utrudnione. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących reslizumab z terapią alternatywną. Nie odnaleziono również długoterminowych badań obserwacyjnych ani innych prób klinicznych oceniających skuteczność praktyczną i profil bezpieczeństwa reslizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym.</p>

	<p><b>Stanowisko Rady</b></p> <p>Przejrzystości nr 97/2018 z dnia 8 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 93/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej wskazują reslizumab jako jedną z opcji terapeutycznych. Finansowanie leku zostało zarekomendowane pozytywnie w Irlandii, Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech i Kanadzie, natomiast negatywnie odniesiono się do finansowania leku w Szkocji, ze względu na brak akceptacji analizy ekonomicznej, przedstawionej przez wnioskodawcę.</p> <p>Zdaniem Agencji, zasadne jest finansowanie wszystkich opcji terapeutycznych stosowanych w terapii pacjentów z różnymi postaciami ciężkiej astmy w ramach jednego programu lekowego. Tym samym Prezes Agencji sugeruje włączenie reslizumabu do funkcjonującego już programu lekowego dla tej grupy pacjentów.</p>
<p><b>Stanowisko Rady</b></p> <p>Przejrzystości nr 97/2018 z dnia 8 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 93/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml, kod EAN: 5000456031516, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia [...]</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Benralizumab jest lekiem stanowiącym kolejną opcję terapeutyczną w ciężkiej astmie, którego mechanizm działania związany jest z wpływem na działanie IL-5. Dostępne dane wskazują na zadawalającą skuteczność kliniczną. Należy jednakże zauważyć, że benralizumab charakteryzuje się nieco gorszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do mepolizumabu, co wymaga uwagi nie tylko z klinicznego punktu widzenia, ale może także wpływać na niedoszacowanie kosztów w analizie ekonomicznej, przy zastosowanej metodzie analitycznej. Ponadto, w chwili</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Fasentra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwania w ampułko-strzykawce, 30 mg, 1 amp.-strzyk., 1 ml EAN: 5000456031516, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania leku do niższych niż koszty terapii mepolizumabem i pogłębienia mechanizmów dzielenia ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa benralizumabu (BEN) w leczeniu uzupełniającego dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą</p>



	<p>obecnej nie są dostępne dane pochodzące z długoterminowych badań na dużej populacji pacjentów. Nieodstępne są także dane pochodzące z bezpośredniego porównania benralizumabu z komparatorem a uzyskane wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością ze względu na: heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych) oraz brak formalnego testowania równoważności benralizumabu z mepolizumabem. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie benralizumabu będzie wiązało się z [...].</p> <p>Biorąc pod uwagę wymienione wyżej zastrzeżenia oraz wyniki analizy ekonomicznej Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że [...].</p>	<p>eozynoflową przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z mepolizumabem (MEP) przez wspólną grupę referencyjną, czyli standardowe leczenie przeciwastmatyczne (BSC) na podstawie kilku badań RCT. Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia, w szczególności heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (różnice dot. populacji i czasu dokonywania pomiarów punktów końcowych), jednoznaczne wnioskowanie na temat relatywnej skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatora jest utrudnione. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących benralizumab z terapią alternatywną. Nie odnaleziono również długoterminowych badań obserwacyjnych ani innych prób klinicznych oceniających skuteczność praktyczną i profil bezpieczeństwa benralizumabu na dużej populacji pacjentów w długim horyzoncie czasowym, co może być związane z faktem, iż oceniany lek został zarejestrowany na początku 2018 r. przez EMA.</p> <p>Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy i ciężkiej astmy eozynoflowej wskazują benralizumab jako opcję terapeutyczną. Finansowanie leku zostało zarekomendowane w Kanadzie i Australii. Przy czym rekomendacje kanadyjskie wskazują, że warunkiem refundacji jest koszt leczenia, który nie może przekroczyć kosztu leczenia najtańszym inhibitorem interleukiny-5 (IL-5) refundowanym w leczeniu ciężkiej astmy eozynoflowej.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka i obniżenie ceny leku.</p>
--	--	--

<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 r. Rekomendacja nr 74/2016 z dnia 2 grudnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5909991246617, w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)", gdyż brak jest przekonujących danych klinicznych o długoterminowej efektywności i nie jest efektywna kosztowo.</p> <p>W opinii Rady Przejrzystości modyfikacji wymaga również część zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i/lub wyłączenia chorych w oparciu o nie w pełni czyty i swoisty we wnioskowanym wskazaniu parametru, jakim jest liczba eozynofili we krwi, a także o wyniki badań spirometrycznych. Mało precyzyjne są również zapisy odnoszące się do wykluczenia zakazeń pasywnych u pacjentów kwalifikowanych do programu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Astma eozynofilowa charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w materiale uzyskanym na drodze w biopsji oskrzelowej lub w płwocinie, pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów. Liczba eozynofili w morfologii krwi nie jest wskaźnikiem wystarczająco czułym i swoistym w diagnostyce tego typu astmy. Znałe są przypadki chorych z naciekami eozynofilowymi w oskrzelach przy prawidłowej liczbie krwinek kwasochłonnych we krwi obwodowej. Chorzy na astmę eozynofilową o wiele rzadziej są uczuleni na wziewne alergeny w porównaniu do innych fenotypów astmy. Mimo to u wielu pacjentów stwierdza się podwyższony poziom IgE. Może to być związane z nadwrażliwością na tzw. „ukryte alergeny” takie jak</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p> <p>Dostępne dowody naukowe zebrane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w leczeniu astmy eozynofilowej są dobrej jakości, jednak badania przeprowadzono maksymalnie z półtorarocznym okresem obserwacji. Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite. Wyniki badań opublikowanych wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności terapii mepolizumabem nad standardową terapią przeciwaścianową w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: ocena jakości życia, liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, kontrola objawów astmy oraz zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów. Głównym zdarzeniem niepożądanym (choć bez istotności statystycznej różnic) były zaostrzenia nieastmatyczne i reakcje w miejscu podania (występowały blisko trzykrotnie częściej). Obserwacje długookresowe (faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS z okresem obserwacji: 52 tyg.) wskazały, że zaostrzenia astmy obserwowano jednak u blisko połowy pacjentów, co sugeruje niewystarczającą kontrolę choroby.</p>
--	--	---

	<p>superantygenu wytwarzane przez bakterie <i>Staphylococcus aureus</i>. Inna charakterystyczną cechą fenotypu astmy eozynofilowej jest występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, które jest silnie skorelowane z podwyższonym poziomem eozynofili we krwi. Pacjentów z fenotypem astmy eozynofilowej cechuje niska jakość życia, zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaostżeń lub konieczność przewlekłego doustnego stosowania kortykosteroidów.</p> <p>Technologia będąca przedmiotem wniosku o refundację i ustalenie urzędowej ceny jej zbytu jest nieefektywna kosztowo, czego nie rekompensuje proponowany instrument dzielenia ryzyka przy proponowanej cenie zbytu. Rzutować to może również na nieuzasadniony z punktu widzenia korzyści zdrowotnych wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie we wnioskowanych wskazaniu.</p> <p>Ze względu na nowatorski charakter wnioskowanej technologii nie jest ona dotychczas objęta refundacją w żadnym z państw EU, wymaga dalszych analiz profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem skutków klinicznych po przerwaniu stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, a także analiz efektywności kosztowej w dłuższej perspektywie czasowej leczenia.</p> <p>Korzyścią wynikającą ze stosowania mepolizumabu może być u części chorych zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów bądź innych leków stosowanych w leczeniu astmy. Obecnie chorzy są leczeni we wnioskowanym wskazaniu w oparciu przede wszystkim o wytyczne GINA 2016. Wskazuje się w nich na możliwość stosowania mepolizumabu w ramach 5. stopnia intensywności terapii u pacjentów powyżej 12 r. ż. W wytycznych tych nie zawarto szczególnych zaleceń dotyczących stosowania wnioskowanej technologii.</p>	<p>Porównanie pośrednie z omalizumabem wykazało o ponad połowę gorszą kontrolę astmy (różnice istotne statystycznie) oraz zbliżoną skuteczność w zakresie klinicznie istotnych zaostżeń astmy, częstości występowania istotnych klinicznie zaostżeń astmy oraz zaostżeń astmy prowadzącej do hospitalizacji (brak różnic istotnych statystycznie).</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania mepolizumabu ze standardową terapią przeciwnastmatyczną wskazują, że oceniana interwencja bez względu na zastosowanie zaproponowanego RSS nie jest efektywna kosztowo. Podobnie dla porównania terapii mepolizumabem i omalizumabem roczne stosowanie mepolizumabu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników ogranicza fakt, że brak jest jednoznacznych danych na potwierdzenie założenia o równorzędnej efektywności klinicznej mepolizumabu i omalizumabu uzasadniających zastosowanie analizy minimalizacji kosztów. Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje szereg ograniczeń (m.in. heterogeniczność porównywanych populacji, kryteriów włączenia, okresu obserwacji, punktów końcowych, brak zastąpienia w badaniach dla omalizumabu, przyjęcie różnej wielkości redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów). Ponadto wspomniane powyżej badanie Haldar 2014 może sugerować, że efekt zdrowotny MEPO może być przeszacowany w horyzoncie długoterminowym.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na nieuzasadniony z punktu widzenia korzyści zdrowotnych wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie we wnioskowanym wskazaniu. Wśród szeregu innych ograniczeń kluczowe jest m. in. oszacowanie wielkości populacji stwarzające trudności w dokładnym przewidywaniu populacji docelowej i wskazujące</p>
--	---	---

	<p>Z dostępnych źródeł wynika jednak, że stosowanie mepolizumabu powoduje znamienny statystycznie spadek częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w stosunku do grupy kontrolnej, lecz porównywalnie w stosunku do omalizumabu. MEP statystycznie znacznie zmniejsza natomiast ryzyko klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu pośrednim z OMA. Kontrola objawów astmy na podstawie oceny zmian punktacji wg kwestionariusza ACQ jest z kolei lepsza podczas stosowania OMA.</p> <p>Niezależnie od oceny możliwości wystąpienia działań niepożądanych mała liczba obserwacji długookresowych rzutuje również na możliwość miarodajnej kalkulacji kosztów leczenia z zastosowaniem MEPO w dłuższej perspektywie czasowej. Choć znaleziono w jednej rekomendacji refundacyjnej (CADTH 2016) zalecenie stosowania MEP jako terapii dodanej do terapii standardowej, to nawet w tej rekomendacji wykazano, że nie jest to postępowanie efektywne kosztowo. Podobna konstatacja znajduje się w negatywnej rekomendacji NICE 2016, choć rekomendację tę należy traktować jako tymczasową wobec niezakończoności jeszcze w jej ramach procesu konsultacji. Nucala nie jest refundowana w żadnym kraju UE i EFTA uwzględnionym we wniosku refundacyjnym.</p>	<p>odmienne wartości przy zastosowaniu kryterium epidemiologicznego i zastosowanego przez wnioskodawcę wskaźnika wielkości populacji leczonej omalizumabem w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz możliwość kwalifikowania poszczególnych pacjentów zarówno do grupy oznaczonej kodem ICD-10 J45, jak i ICD-10 J82.</p> <p>Projekt wnioskowanego programu lekowego wymaga szeregu uzupełnień i doprecyzowań, np. w zakresie zapisów odnoszących się do wykluczenia zakażeń pasożytniczych u pacjentów kwalifikowanych do programu oraz modyfikacji kryteriów włączenia i/lub wyłączenia pacjentów.</p>
<p><b>Stanowiska Rady</b> Przejrzyści nr 103/2016 i 104/2016 z dnia 26 września 2016 r. Rekomendacja nr 62/2016 z dnia 30 września 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzyści uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair (omalizumab) Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406 oraz produktu leczniczego Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376, we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, 1 ml, kod EAN 5909990708406;</li> <li>Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, 1 ml, kod EAN 5909990708376;</li> </ul>

	<p>bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jaki zagwarantuje efektywność kosztową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Omalizumab wykazał się skutecznością w leczeniu IGE zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie i jego stosowanie w tym schorzeniu u pacjentów od 6-go roku życia rekomendowane jest przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W wielu badaniach klinicznych udokumentowano skuteczność leku w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna, a udokumentowane poważne działania niepożądane są nieliczne.</p> <p>Wyniki przeglądów systematycznych i metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergicznej zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (&gt;12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat, a także na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano, iż omalizumab zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy, ogranicza zużycie wziewnych kortykosteroidów, zmniejsza częstość hospitalizacji.</p> <p>Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych związanych z leczeniem) świadczą o tym, że dalsze refundowanie przedmiotowej technologii lekowej wydaje się być opłacalne z perspektywy społecznej mimo wysokiej ceny leku, co powoduje przekroczenie progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p>	<p>w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i przeprowadzonych metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergicznej zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (&gt;12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat, a także na akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>W populacji dzieci wykazano przewagę omalizumabu nad optymalną terapią standardową dotychczas stosowaną w praktyce klinicznej ciężkiej astmy alergicznej IGE-zależnej, m. in. w zakresie kontroli astmy, wpływu na częstość zaostrzeń astmy i odpowiedź na leczenie, a w populacji całkowitej potwierdzono klinicznie istotną poprawę jakości życia pacjentów, korzystny wpływ leczenia na kontrolę astmy i częstość jej zaostrzeń.</p> <p>Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii wskazała, że niezależnie od populacji jest ona z perspektywy płatnika publicznego droższa i skuteczniejsza od komparatora, a wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, przy czym dla populacji nowej (pacjenci w wieku od 6 do 12 r.ż.) jest prawie dwukrotnie wyższa od tej w populacji obecnie leczonej (pacjenci od 12 r.ż.).</p> <p>Wskazane jest, aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka uwzględniający niepewność</p>
--	--	---

<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2012 i 60/12 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacje nr 48/2012 i 49/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r.</b></p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu; leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80 % oraz, u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne. Pomimo kosztu [...] za QALYG przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii, Rada uważa, że rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach a także pozytywny aspekt społeczny tego leczenia/obniżenia częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość urodzenia dziecka, możliwość zmniejszenia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych przy tym leczeniu/ może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>	<p>dotyczącą skuteczności leczenia, szczególnie w populacji pediatricznej.</p> <p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampulko-strzykawka, kod EAN 5909990708406 oraz produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampulko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w populacji pacjentów ujętej w kryteriach włączenia proponowanego programu lekowego. Terapia omalizumabem posiada zadawalający profil bezpieczeństwa. Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych związanych z tym leczeniem) świadczą o tym, że refundowanie przedmiotowej technologii lekowej może być opłacalne z [...] za 1 QALYG (dodatkowy rok życia skorygowany o jakość) przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii wynosi [...] z perspektywy NFZ oraz [...] z perspektywy NFZ+pacjent.</p>
--	---	--

<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 69/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r.</b></p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45)” przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wąskiej grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna i jest rekomendowana przez międzynarodowe i polskie towarzystwa alergologiczne. Pomimo braku wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych, jak również rekomendacje dotyczące finansowania omalizumabu w innych krajach pozwalają wnioskować, że stosowanie omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do opiniowanego programu, może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.</b></p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, odpornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p>	<p>-</p>

	<p>Omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu i jakości życia wąskiej grupy pacjentów z astmą oskrzelową, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Niezbędne jest ścisłe przestrzeganie wskazań do stosowania omalizumabu oraz monitorowanie skuteczności leczenia. Wobec tego lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p>	
--	---	--

[...] fragment zaczerpiony



### 3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dupilumabu w leczeniu ciężkiej astmy. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 14.12.2020 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu ciężkiej astmy.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja i uzasadnienie
NICE 2020 (NICE 2020b)	Leczenie ciężkiej astmy niewystarczająco kontrolowanej za pomocą zoptymalizowanej terapii standardowej	W toku
SMC 2020	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat	W toku
AWMSG 2019	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat	Produkt leczniczy jest <b>oceniany przez NICE</b> (patrz powyżej).
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja i uzasadnienie
HAS 2019	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.	<b>HAS rekomenduje umieszczenie dupilumabu na liście leków refundowanych</b> we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS o raz innego produktu do leczenia podtrzymującego u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020	Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2 charakteryzującym się podwyższonym poziomem eozynofiliów we krwi i/lub podwyższonym poziomem FeNO, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.	<b>Dupilumab został zatwierdzony</b> w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2, pomimo stosowania dużych dawek ICS i dodatkowej terapii podtrzymującej, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2020	Leczenie podtrzymujące u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą z fenotypem typu 2/astmą eozynofilową lub astmą zależną od doustnych kortykosteroidów o następującej charakterystyce: 2 lub więcej klinicznie znaczących zaostrzeń astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz eozynofile we krwi 150/ $\mu$ l; lub FeNO 25 ppb; lub leczenie podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami; lub astma klinicznie wywoływana przez alergeny.	W toku
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

### 3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Dupilumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych

w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu ciężkiej astmy są następujące substancje czynne:

- omalizumab,
- mepolizumab,
- benralizumab.

Omalizumab refundowany jest w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, a mepolizumab i benralizumab - w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, zgodnie z kryteria włączenia do programu lekowego B.44. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82).

Poziom finansowania poszczególnych preparatów refundowanych w Polsce we wskazaniu ciężkiej astmy przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 7.2).

## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane jest finansowanie dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 w ramach nowej grupy limitowej w katalogu B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GINA z 2020 r. (GINA 2020 r.) wybór leków stosowanych w leczeniu astmy zależy od aktualnego stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i od dotychczasowego leczenia. Wytyczne leczenia astmy wg GINA wyróżniają 5 stopni leczenia.

Astma ciężka stanowi podgrupę astmy trudnej do leczenia, tj. astmy niekontrolowanej pomimo zastosowania 4 lub 5 stopnia leczenia wg GINA (np. średnie lub duże dawki ICS z drugim lekiem kontrolującym; leczenie podtrzymujące OCS), lub wymagająca takiego leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli objawów i redukcji ryzyka zaostrzeń. Astma ciężka jest niekontrolowana pomimo przestrzegania zaleceń przy maksymalnie zoptymalizowanej terapii, lub ulegająca pogorszeniu w przypadku zmniejszenia (obniżenia) leczenia w wysokich dawkach (GINA 2019).

Zgodnie z wytycznymi GINA z 2019 r. (GINA 2019) postępowanie u chorych na astmę ciężką zależy od obecności opornego na leczenie zapalenia dróg oddechowych typu 2. Dla stanu zapalnego typu 2 charakterystyczne są eozynofile i podwyższony poziom  $Fe_{NO}$ ; może mu towarzyszyć również występowanie atopii. Jeżeli chory spełnia kryteria zapalenia dróg oddechowych typu 2 (co najmniej jeden z następujących kryteriów: podwyższona liczba eozynofiliów we krwi obwodowej lub w płwocinie, podwyższony poziom  $Fe_{NO}$  lub kliniczne cechy nasilenia astmy po kontakcie z alergenem; szczegółowo kryteria opisano w rozdz. 2.1.1) należy rozważyć:

- zwiększenie dawki kortykosteroidów wziewnych (ICS),
- zastosowanie dodatkowego (terapia dodana, *add-on*) leczenia biologicznego:
  - terapia anti-IgE u chorych z ciężką astmą alergiczną (omalizumab),
  - terapia anti-IL5 lub anti-IL5R u chorych z ciężką astmą eozynofilową (mepolizumab, benralizumab, reslizumab),

- o terapia anty IL-4R u chorych z ciężką astmą eozynofilową/typu 2 lub u chorych wymagających leczenia podtrzymującego OCS (dupilumab).

Wysokie dawki ICS zalecane są tylko na okres 3-6 miesięcy w przypadku braku kontroli astmy podczas stosowania średnich dawek ICS + LABA i lub trzeciego leku kontrolującego (np. LTRA lub teofilina o wydłużonym uwalnianiu) (GINA 2020).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (DUPI ChPL), dupilumab jest zarejestrowany jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. W związku z tym, w praktyce klinicznej, dupilumab nie zastąpi kortykosteroidów, lecz będzie terapią dodana do tego leczenia.

Leczenie biologiczne należy rozważyć jako leczenie dodatkowe u chorych z zaostrzeniami i brakiem kontroli objawów pomimo stosowania co najmniej wysokich dawek ICS i LABA, którzy mają biomarkery alergiczne lub eozynofilowe lub wymagają podania doustnych kortykosteroidów. Pozostałe opcje terapeutyczne (większe dawki ICS, jeśli nie są stosowane; inna terapia dodatkowa, np. LABA, tiotropium, LTRA, makrolidy; doustne kortykosteroidy; przerwanie nieskutecznych terapii dodatkowych) należy rozważyć w przypadku kiedy leczenie biologiczne nie jest dostępne (również ze względu na koszty terapii).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej astmy finansowane są następujące substancje czynne:

- omalizumab,
- mepolizumab,
- benralizumab.

Omalizumab finansowany jest ze środków publicznych w Polsce u pacjentów powyżej 6 roku życia z ciężką niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE (zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego), a mepolizumab i benralizumab u pacjentów powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego).

Proponowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J 45, ICD-10 J 82)” posiada te same kryteria kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w leczeniu astmy alergicznej oraz astmy eozynofilowej co istniejący program lekowy umożliwiający terapię omalizumabem, mepolizumabem oraz benralizumabem. Wskazania refundacyjne dla leków obecnie stosowanych i finansowanych w leczeniu astmy ciężkiej w Polsce pokrywają populację wnioskowaną i w związku z tym stanowią komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Reslizumab, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Cinqaero ChPL), jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą

eozyfilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Produkt leczniczy Cinqero (reslizumab) był oceniany w 2018 r. w AOTMiT we wskazaniu ciężkiej astmy eozyfilowej u dorosłych (w ramach programu lekowego) i otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną Prezesa AOTMiT (decyzję Prezesa AOTMiT wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 3.2.4). W związku z powyższym, reslizumab uwzględniono jako komparator dodatkowy dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu, pomimo, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ nie jest on aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Podsumowując, ze względu na te same kryteria włączenia pacjentów do istniejącego oraz proponowanego programu lekowego oraz inny mechanizm działania leków jako komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto:

- omalizumab,
- benralizumab,
- mepolizumab,
- oraz dodatkowo reslizumab.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów, tj. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu i reslizumabu.

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu i reslizumabu, stanowiących komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego.

### 4.2.1 Omalizumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące omalizumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xolair (Xolair ChPL) dostępnej na stronie EMA.

Tab. 21. Charakterystyka technologii alternatywnej - omalizumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Xolair, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub roztwór do wstrzykiwań 75 mg i 150 mg. Produkt Xolair jest dostępny w następujących opakowaniach:</p> <p><u>75 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiol. + 1 amp., 05909990340354, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/001;</li> <li>• 1 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909990708376, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/005;</li> <li>• 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909990708383, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/006;</li> <li>• 10 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909990708390, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/007;</li> </ul> <p><u>150 mg:</u></p>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiol. + 1 amp., 05909990340361, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/002;</li> <li>• 4 fiol. + 4 amp. rozp., 05909990708161, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/003;</li> <li>• 10 fiol. + 10 amp., 05909990708178, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/004;</li> <li>• 1 amp.-strzyk. 1 ml, 05909990708406, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/008;</li> <li>• 4 amp.-strzyk. 1 ml, 05909990708437, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/009;</li> <li>• 6 amp.-strzyk. 1 ml, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/011;</li> <li>• 10 amp.-strzyk. 1 ml, 05909990708444, Rpz, nrEU: EU/1/05/319/010;</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05
<b>Substancja czynna</b>	omalizumab
<b>Wskazanie</b>	<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 rozważać jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulin 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 (FEV<sub>1</sub> &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 beta-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 beta-2.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy lub przewlekłej pokrzywki spontanicznej.</p> <p><u>Astma alergiczna</u></p>

	<p>Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.</p> <p>Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść. Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do &lt; 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność in vitro (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>W przedstawiono przelicznik dawek, natomiast służą do określania dawki u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat).</p> <p>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.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.</p> <p><u>Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania</u></p> <p>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 wstrzyknień 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.</p> <p>Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.</p> <p>Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz Tab. 12 i Tab. 24).</p>
<b>Droga podania</b>	Tylko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.



	<p>Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnie w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.</p> <p>Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<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.</p>

Tab. 22. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie (Xolair ChPL).

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia
	75 mg <sup>‡</sup>	150 mg <sup>†</sup>		
75	1 <sup>‡</sup>	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 <sup>‡</sup>	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 <sup>‡</sup>	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 <sup>‡</sup>	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

\*0,6 ml=maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg)

†1,2 ml=maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg)

‡lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg

Tab. 23 Podawanie co 4 tygodnie. Dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie (Xolair ChPL).

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała kg									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała kg									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
>800-900	Podawanie co 2 tygodnie. Patrz Tab. 24.									
>900-1000										
>1000-1100										

Tab. 24 Podawanie co 2 tygodnie. dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (Xolair ChPL).

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała kg									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥30-100	Podawanie co 4 tygodnie. Patrz Tab. 12.									
>100-200										
>200-300										
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700	225					375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600	Nie podawać - dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne				
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

#### 4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny omalizumabu.

Tab. 25. Status rejestracyjny omalizumabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/05/319/001-011.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Astma alergiczna</u> Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat). Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważyć jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulin E).

	<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 (FEV<sub>1</sub> &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 beta-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 beta-2.</p> <p><u>Przewlekła pokrzywka spontaniczna</u></p> <p>Produkt leczniczy Xolair jest wskazany we wspomagającym leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H<sub>1</sub>.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- sacharoza,
- L-histydyna,
- L-histydyny chlorowodorek jednowodny,
- polisorbát 20,
- woda do wstrzykiwań.

#### 4.2.1.3 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Xolair. Pacjentom podawano dożylnie pojedyncze dawki do 4 000 mg bez oznak toksyczności ograniczającej dawkę. Największa skumulowana dawka podana pacjentom w okresie 20 tygodni wynosiła 44 000 mg i nie spowodowała żadnych ostrych działań niepożądanych.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy przedmiotowe i podmiotowe. Należy zastosować odpowiednie leczenie.

#### **4.2.1.4 Działania niepożądane**

##### **ASTMA ALERGICZNA**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, odnotowane w badaniach klinicznych w całej populacji leczonej produktem Xolair, w której oceniano bezpieczeństwo. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Działania zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu są wymienione z nieznaną częstością występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26. Działania niepożądane związane ze stosowaniem omalizumabu uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg częstości występowania.

Klasyfikacja i układów narządów	Zdarzenie niepożądane					Częstość nieznaną (zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu)
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	zapalenie gardła	zarażenie pasożytnicze	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	-	-	idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi	-	choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	-	ból głowy*	omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	-	niedociśnienie ortostacyjne, zaczerwienienie twarzy	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego,	-	-	alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel	obrzęk krtani	-	alergiczne ziarniniakowe

Klasyfikacja i narządów	Zdarzenie niepożądane					Częstość nieznaną po wprowadzeniu leku do obrotu) (zgłaszane w raporcie Churgau-Straussa)
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	
klatki piersiowej i śródpiersia						zapalenie naczyń (tj. zespół Churgau-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	-	ból w nadbrzuszu**	objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd	obrzęk naczynioruchowy	-	łyśnienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	-	-	toczeń rumieniowaty układowy (LSE)	ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka**	reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból świąd	choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia	-	-	-

\*bardzo często u dzieci w wieku 6-12 lat  
 \*\*u dzieci w wieku 6-12 lat

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Anafilaksja*

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko. Jednak w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po jego wprowadzeniu do obrotu znaleziono w sumie 898 przypadków anafilaksji. Na podstawie szacowanej ekspozycji na lek wynoszącej 566 923 pacjento-lat leczenia częstość zgłaszanych przypadków reakcji anafilaktycznych wyniosła 0,20%.

### *Zatorowość/Zakrzepica tętnicza (ATE - ang. Arterial thromboembolic events)*

W kontrolowanych badaniach klinicznych oraz w czasie analizy pośredniej badania obserwacyjnego obserwowano różnicę w liczbie przypadków ATE. Do złożonego punktu końcowego ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii). W końcowej analizie badania obserwacyjnego, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 7,52 (115/15 286 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 5,12 (51/9 963 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo. W wielowymiarowej analizie wariancji sprawdzającej możliwe wyjściowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, współczynnik ryzyka wyniósł 1,32 (95% przedział ufności 0,91-1,91). W oddzielnej analizie zbiorczych wyników badań klinicznych, obejmującej wszystkie randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, trwające co najmniej 8 tygodni, częstość występowania ATE na 1 000 pacjento-lat wyniosła 2,69 (5/1 856 pacjento-lat) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair oraz 2,38 (4/1 680 pacjento-lat) u pacjentów otrzymujących placebo (stosunek częstości 1,13; 95% przedział ufności 0,24-5,71).

### *Płytki krwi*

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. U ludzi (pacjentów w wieku powyżej 6 lat) nie zanotowano żadnego przypadku utrzymującego się zmniejszenia liczby płytek krwi, tak jak obserwowano to u innych naczelników, mimo iż po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki samoistnej trombocytopenii, w tym ciężkich przypadków.

### *Zarażenia pasożytnicze*

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi (robaczycami) badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie.

### *Toczeń rumieniowaty układowy*

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą oraz z przewlekłą pokrzywką spontaniczną. Patogeneza SLE nie jest dobrze poznana.

## 4.2.2 Mepolizumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące mepolizumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Nucala (Nucala ChPL) dostępnej na stronie EMA.

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej - mepolizumab.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	<p>Nucala, proszek do sporządzania roztworów do wstrzykiwań lub roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampulko-strzykawce, 100 mg</p> <p>Product Nucala jest dostępny w następujących opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiol. proszku, 05909991246617, Rpz, nrEU: EU/1/15/1043/001;</li> <li>• 3 fiol. proszku, 05909991246624, Rpz, nrEU: EU/1/15/1043/002;</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 1 ml, 05909991407018, Rpz, nrEU: EU/1/15/1043/003;</li> <li>• 3 wstrzykiwacze 1 ml, 05909991407025, Rpz, nrEU: EU/1/15/1043/004;</li> <li>• 1 amp.-strzyk. 1 ml, 05909991407148, Rpz, nrEU: EU/1/15/1043/005;</li> <li>• 3 amp.-strzyk. 1 ml, 05909991407155, Rpz, nrEU: EU/1/15/1043/006.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	<p>Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03DX09.</p>
<b>Substancja czynna</b>	<p>mepolizumab</p>
<b>Wskazanie</b>	<p>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.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej.</p> <p><u>Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza</u></p> <p>Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.</p> <p>Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u></p> <p>Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce nie są wskazane do podawania w tej grupie wiekowej.</p> <p>W tej grupie pacjentów odpowiednim do podawania jest produkt leczniczy w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Zalecana dawka mepolizumabu to 40 mg podawane podskórnice raz na 4 tygodnie.</p>



<b>Droga podania</b>	<p>Produkt leczniczy Nucala we wstrzykiwaczu lub w ampułkostrzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych.</p> <p>Produkt leczniczy Nucala może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub podawany przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a pacjent lub opiekun jest przeszkolony w zakresie technik wstrzykiwania.</p> <p>Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala w górną część ramienia.</p> <p>Szczegółowa instrukcja dotycząca podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala we wstrzykiwaczu lub w ampułkostrzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, już w stężeniach nanomolarnych, poprzez blokowanie wiązania się IL-5 z łańcuchem alfa kompleksu receptora IL-5 znajdującego się na powierzchni komórki eozynofila, hamując w ten sposób przekazywanie sygnału IL-5 i ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.</p>

#### 4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny mepolizumabu.

Tab. 28. Status rejestracyjny mepolizumabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 grudnia 2015.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1043/001-006.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>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.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

#### 4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- sacharoza,
- sodu wodorofosforan,
- kwas cytrynowy,

- polisorbat 80,
- disodu edetynian,
- woda do wstrzykiwań.

#### 4.2.2.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą eozynofilową, po podawaniu dożylnym pojedynczych dawek do 1500 mg, nie wykazano dowodów toksyczności zależnej od dawki.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania mepolizumabu. W razie przedawkowania, jeśli to konieczne, należy zastosować leczenie wspomagające z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum zatruc, jeżeli są dostępne.

#### 4.2.2.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Dorośli i młodzież*

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i ból pleców.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ogółem 896 pacjentów dorosłych i 19 w wieku młodzieńczym z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, otrzymywało dawkę mepolizumabu podskórnie lub dożylnie podczas trzech badań klinicznych, kontrolowanych placebo, trwających od 24 do 52 tygodni. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z dwóch badań kontrolowanych placebo, u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnie w dawce 100 mg (n=263).

Profil bezpieczeństwa mepolizumabu u pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, (n=998) leczonych przez okres, którego mediana wynosiła 2,8 roku (zakres od 4 tygodni do 4,5 roku) w przedłużonych, niezaślepionych badaniach, był podobny do obserwowanego w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tab. 29. Działania niepożądane raportowane u chorych stosujących mepolizumab.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)* Anafilaksja**	Często Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w nadbrzuszu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	Wyprysk	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)*** Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Często

\*Reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całościową częstością porównywalną do placebo; \*\*Pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu; \*\*\* Najczęstszymi objawami opisywanymi w raportach dotyczących niealergicznym układowych reakcji związanych z podawaniem leków były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni. Objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumab w dawce 100 mg.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu podskórnego wstrzyknięcia mepolizumabu w dawce 100 mg i placebo wynosiła odpowiednio 8% i 3%. Reakcje te nie były ciężkie, łagodne do umiarkowanych i w większości ustępowały w ciągu kilku dni. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały głównie na początku leczenia oraz w ciągu pierwszych 3 wstrzyknięć ze zmniejszającą się ilością doniesień przy kolejnych wstrzyknięciach. Najczęściej zgłaszane objawy obejmowały ból, rumień, obrzęk, świąd i pieczenie.

##### Dzieci i młodzież

Trzydzieścioro siedmioro pacjentów w wieku młodzieńczym (12-17 lat) zostało włączonych do czterech badań kontrolowanych placebo (25 podawano mepolizumab dożylnie lub podskórnie) trwających od 24 do 52 tygodni. Trzydzieścioro sześciu dzieci (w wieku 6-11 lat) otrzymywało mepolizumab podskórnie przez 12 tygodni w niezaślepionym badaniu. Po trwającej 8 tygodni przerwie w leczeniu, 30 z tych pacjentów otrzymywało mepolizumab

przez dalsze 52 tygodnie. Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

### 4.2.3 Benralizumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące benralizumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fasenra (Fasenra ChPL) dostępnej na stronie EMA.

Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej - benralizumabu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu, 30 mg Każda ampulko-strzykawka/każdy wstrzykiwacz zawiera 30 mg benralizumabu w 1 ml. Produkt Fasenra jest dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 amp.-strzyk. 1 ml, 05000456031516, Rpz, nrEU: EU/1/17/1252/001;</li> <li>• 1 wstrzykiwacz 1 ml, 05000456059213, Rpz, nrEU: EU/1/17/1252/002.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX10
<b>Substancja czynna</b>	benralizumab
<b>Wskazanie</b>	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 $\beta$ -mimetykami.
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie produktem leczniczym Fasenra powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ciężkiej astmy. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości pacjenci bez anafilaksji w wywiadzie i ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Fasenra, 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 Fasenra. <u>Dawkowanie</u> 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. Produkt leczniczy Fasenra 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.

<b>Droga podania</b>	<p>Produkt leczniczy Fasentra jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>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.</p> <p>Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza (Fasentra Pen) przedstawiono w Fansera ChPL w punkcie „Instrukcja użycia”.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<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 Fc<math>\gamma</math>RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. <i>natural killer</i>). Prowadzi to do apoptozy eozynofilów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej cytotoxycywności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.</p>

#### 4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny benralizumabu.

Tab. 31. Status rejestracyjny benralizumabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1252/001-002.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Fasentra 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.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

#### 4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- histydyna
- histydyny chlorowodorek

- trehaloza
- polisorbat 20
- woda do wstrzykiwań

#### 4.2.3.3 Przedawkowanie

Pacjentom z astmą eozynofilową biorącym udział w badaniach klinicznych podawano podskórnie dawki do 200 mg produktu leczniczego i nie obserwowano dowodów toksyczności związanej z dawką.

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania benralizumabu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednim monitorowaniem stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

#### 4.2.3.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Zgłaszano reakcje anafilaktyczne.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Łącznie 2514 pacjentów, spośród których u 1663 występowała ciężka niekontrolowana astma eozynofilowa, otrzymało leczenie benralizumabem w ramach badań klinicznych trwających od 48 do 56 tygodni.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tab. 32. Działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości** Reakcja anafilaktyczna	Często Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

\*Zapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „paciorekocowe zapalenie gardła”.

\*\*Reakcje nadwrażliwości zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka grudkowa” i „wysypka”.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach kontrolowanych placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, świąd, grudki) występowały u 2,2% pacjentów leczonych zalecaną dawką benralizumabu w porównaniu z 1,9% pacjentów leczonych placebo.

### Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania

W przedłużonym badaniu trwającym 56 tygodni z udziałem pacjentów z astmą uczestniczących w Badaniu 1, 2 i 3, 842 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Fasenna w zalecanej dawce i pozostali oni w badaniu. Ogólny profil zdarzeń niepożądanych był podobny, jak w opisanych wyżej badaniach z astmą.

### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

## 4.2.4 Reslizumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące reslizumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cinqaero (Cinqaero ChPL) dostępnej na stronie EMA.

Tab. 33. Charakterystyka technologii alternatywnej - reslizumabu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Cinqaero, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg reslizumabu (10 mg/ml). Produkt Cinqaero jest dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiol. 2,5 ml, 05909991326081, Rpz, nrEU: EU/1/16/1125/002,</li> <li>• 1 fiol. 10 ml, 05909991286200, Rpz, nrEU: EU/1/16/1125/001,</li> <li>• 2 fiol. 2,5 ml, 05909991360283, Rpz, nrEU: EU/1/16/1125/004,</li> <li>• 2 fiol. 10 ml, 05909991360276, Rpz, nrEU: EU/1/16/1125/003.</li> </ul> Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 25 mg reslizumabu. Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg reslizumabu
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, kod ATC: R03DX08
<b>Substancja czynna</b>	reslizumab
<b>Wskazanie</b>	Produkt leczniczy Cinqaero jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.
<b>Dawkowanie</b>	Produkt Cinqaero powinni przepisywać lekarze doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu powyżej wspomnianego wskazania.

	<p>Produkt leczniczy Cinqaero jest podawany w infuzji dożyłnej raz na cztery tygodnie.</p> <p><u>Pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg</u> Zalecana dawka to 3 mg/kg masy ciała. Objętość (w ml) do pobrania z fiolki (fiolek) należy obliczyć w następujący sposób: 0,3 x masa ciała pacjenta (w kg).</p> <p><u>Pacjenci o masie ciała od 35 kg do 199 kg</u></p> <p>Zalecana dawka jest osiągnięta z wykorzystaniem schematu dawkowania fiolek na podstawie tabeli przedstawionej poniżej (patrz Tab. 34). Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Produkt leczniczy Cinqaero jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.</p> <p>Decyzja o kontynuowaniu leczenia powinna być podejmowana co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby i poziomu kontroli zaostrzeń.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>W przypadku pominięcia infuzji reslizumabu w zaplanowanym terminie należy jak najszybciej podać wskazaną dawkę według odpowiedniego schematu. Nie wolno podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Dawkowanie dla specjalnych grup pacjentów zostało przedstawiono w ChPL (Cinqaero ChPL).</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Podanie dożyłne.</p> <p>Produkt leczniczy Cinqaero jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożyłnej. Nie wolno go podawać podskórnym, doustnie ani domięśniowo.</p> <p>Odpowiednią objętość produktu leczniczego Cinqaero należy dodać do worka infuzyjnego zawierającego 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.</p> <p>Rozcieńczony produkt leczniczy należy następnie podać w postaci 20-50-minutowej infuzji dożyłnej przez jałowy, niepirogenny, jednorazowy zestaw do infuzji z filtrem o niskiej zdolności wiązania białek (0,2 µm). Produktu leczniczego CINQAERO nie wolno podawać w postaci wstrzyknięcia (bolusa) ani nierozcieńczonego koncentratu.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG4, κ) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5). Reslizumab wiąże się swoiście z IL-5 i zakłóca wiązanie się IL-5 z receptorem na powierzchni komórki. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za różnicowanie, dojrzewanie, rekrutowanie i aktywację ludzkich eozynofili. Reslizumab wiąże się z ludzką IL-5 z powinowactwem przy stężeniach pikomolarnych, blokując jej funkcje biologiczne, co prowadzi do zmniejszenia przeżywalności i aktywności eozynofili.</p>



Tab. 34. Schemat dawkowania fiolek\* dla pacjentów o masie ciała od 35 kg do 199 kg.

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

\*Schemat dawkowania jest oparty na maksymalnej dawce 3 mg/kg. \*\*Należy zastosować nominalną objętość fiolek (10 ml lub 2,5 ml dla każdej fiołki). \*\*\*Nie prowadzono badań u pacjentów o masie ciała powyżej 188 kg.

#### 4.2.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny reslizumabu.

Tab. 35. Status rejestracyjny reslizumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 sierpnia 2016 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1125/001-4.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy CINQAERO jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

#### 4.2.4.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- sodu octan,
- kwas octowy lodowaty,
- sacharoza,
- woda do wstrzykiwań.

#### 4.2.4.3 Przedawkowanie

Największą dawką pojedynczą, podawaną dożylnie, było 12,1 mg/kg i nie miało to konsekwencji klinicznych dla pacjenta. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego.

#### 4.2.4.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas leczenia było podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi, które wystąpiło u około 2% pacjentów. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, odsetek pacjentów którzy przegrali udział w badaniu z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego wynosił 5% zarówno dla grupy otrzymującej 3 mg/kg reslizumabu, jak i placebo.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ogółem 2 195 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę reslizumabu. Wśród tych pacjentów, 1 006 pacjentów z astmą było narażonych przez co najmniej 6 miesięcy, 759 przez co najmniej 1 rok i 237 przez okres dłuższy niż 2 lata (do 3 lat). Następujące działania niepożądane zgłaszano dla reslizumabu podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych astmy przez okres do 52 tygodni leczenia w dawce 3 mg/kg, podawanej dożylnie (1 028 pacjentów). Działania niepożądane zawarte w poniższej tabeli poniżej wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości (częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana [częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych]).

Tab. 36. Działania niepożądane związane ze stosowaniem reslizumabu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśni

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcja anafilaktyczna*

Podczas kontrolowanych placebo i otwartych badań astmy poważne działanie niepożądane w postaci reakcji anafilaktycznej zgłoszono i uznano za powiązane z reslizumabem u 3 pacjentów (0,19%). Reakcje takie obserwowano w czasie lub w ciągu 20 minut od zakończenia infuzji reslizumabu i zgłaszano je już po podaniu drugiej dawki reslizumabu. Reakcje ustąpiły całkowicie po standardowym leczeniu, bez żadnych skutków. Objawy obejmowały zajęcie skóry lub błon śluzowych, duszność, świszczący oddech, objawy jelitowo-żołądkowe i dreszcze. Przypadki te prowadziły do przerwania leczenia. Z powodu nakładania się objawów przedmiotowych i podmiotowych nie było możliwe rozróżnienie we wszystkich przypadkach między reakcją anafilaktyczną, inną reakcją nadwrażliwości i reakcją związaną z infuzją.

#### *Ból mięśni*

Ból mięśni zgłaszano u 0,97% pacjentów (10 z 1 028) w grupie przyjmującej 3 mg/kg reslizumabu w kontrolowanych placebo badaniach astmy w porównaniu z 0,55% pacjentów (4 z 730) w grupie otrzymującej placebo.

#### *Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*

Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi miało charakter przejściowy i bezobjawowy oraz nie prowadziło do przerwania leczenia.

#### Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u 6 z 1 028 pacjentów (0,6%) otrzymujących 3 mg/kg reslizumabu odnotowano co najmniej jeden nowotwór złośliwy w porównaniu do 2 z 730 pacjentów (0,3%) w grupie placebo. Nowotwory złośliwe obserwowane w grupie pacjentów leczonych reslizumabem miały zróżnicowany charakter i nie odnotowano zgrupowania nowotworów z określonego typu tkanki.

#### Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Dane nie wskazują na różnicę w zakresie profilu bezpieczeństwa reslizumabu u dzieci i młodzieży w porównaniu z profilem bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GINA z 2020 r. (GINA 2020) długoterminowe cele leczenia astmy obejmują: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku fizycznego), zminimalizowanie ryzyka zgonu, zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli (ograniczenie przepływu powietrza) i skutków niepożądanych stosowanego leczenia. Ważne jest również ustalenie indywidualnych, dopasowanych do typu astmy występującej u danego pacjenta, celów leczenia, które mogą różnić się od konwencjonalnych celów medycznych (GINA 2020). Według wytycznych *Canadian Thoracic Society* (CTS) z 2017 r. (CTS 2017) zaostrzenia astmy stanowią najważniejszy punkt końcowy w zakresie ciężkiej astmy. Drugorzędowe punkty końcowe powinny obejmować: zmniejszenie (lub zaprzestanie) stosowania OCS, ocenę objawów astmy, kontrolę astmy, jakość życia i parametry czynności płuc (CTS 2017).

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) odnaleziono opublikowane wytyczne z 2015 r. dotyczące badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu astmy (EMA Wytyczne). Zgodnie z wytycznymi wybór najbardziej odpowiedniego pierwszorzędowego punktu końcowego powinien zależeć od typu leku (lek łagodzący stosowany doraźnie, lek kontrolujący), mechanizmu działania danego leku oraz stopnia ciężkości/kontroli astmy.

W przypadku leków stosowanych doraźnie kładzie się nacisk na pomiar niedrożności dróg oddechowych - pomiary FEV<sub>1</sub> powinny być stosowane jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z astmą. Z kolei dla nowych leków kontrolujących powinno wykazać się osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów astmy i/lub redukcję zaostrzeń. Preferowanym punktem końcowym są zaostrzenia astmy. Uważa się również, że parametry czynności płuc nie są wystraszające do oceny efektu terapeutycznego i powinny stanowić współpodstawowy lub kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku kiedy wymienione powyżej punkty końcowe nie są określone jako główne, można

je wybrać jako drugorzędowe punkty końcowe. Należy zawsze uwzględnić pomiar czynności płuc. Jako drugorzędowe punkty końcowe należy rozważyć: ocenę objawów (dziennych i nocnych), stosowanie leków ratunkowych, biomarkery, nadreaktywność dróg oddechowych i jakość życia (EMA Wytyczne).

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach analizy klinicznej uwzględniono następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w ramach oceny skuteczności:
  - częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy;
  - badania czynnościowe układu oddechowego (FEV1);
  - zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów;
  - kontrola objawów astmy (ACQ);
  - jakość życia pacjentów.
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
  - zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dupilumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2.

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u chorych, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego, w porównaniu z omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem i dodatkowo reslizumabem.






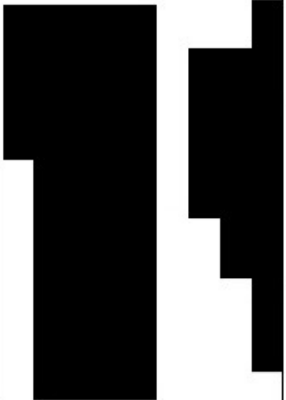
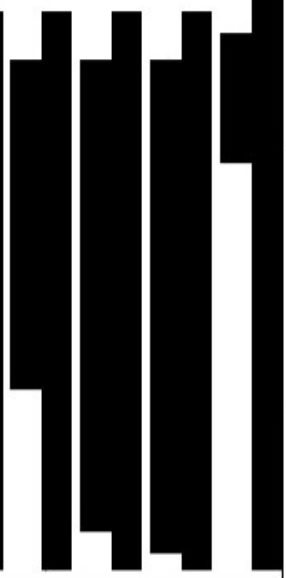




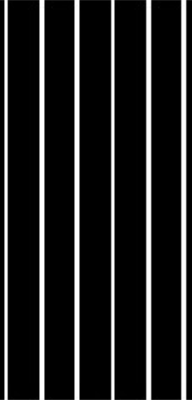
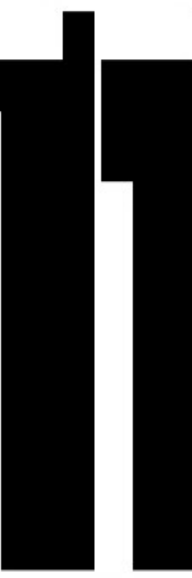



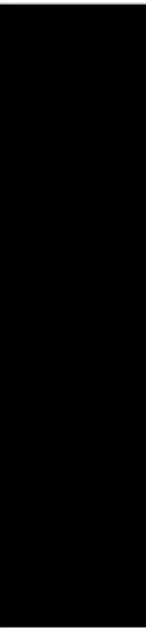


Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku 12 lat i więcej z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	Astma eozynofilowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mepolizumab;</li> <li>• benralizumab;</li> <li>• reslizumab jako komparator dodatkowy.</li> </ul> Astma alergiczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• omalizumab.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy;</li> <li>• badania czynnościowe układu oddechowego (FEV1);</li> <li>• zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów;</li> <li>• kontrola objawów astmy (ACQ);</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul> W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

## 7 Aneks

### 7.1 Program lekowy: Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45.0, ICD-10 J 82)

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



<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

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

## 7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 38. Substancje refundowane we wskazaniu ciężkiej astmy (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń toborcy
Katalog B. Leki dostępne w programie lekowym									
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	05000456031516	1199.0, Benralizumab	9828,00	10319,40	10319,40	bezpłatny	0
	Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampulko-strzykawka	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0
	Nucala, proszek do sporządzenia roztworu wstrzykiwań, 100 mg	1 fioł. proszku	05909991246617	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0
		Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	05909990708406	1102.0, Omalizumabu	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0
		Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabu	702,00	737,10	737,10	bezpłatny	0

## Spis rysunków

Rys. 1. Zależność pomiędzy astmą z zapaleniem typu 2 a astmą alergiczną i astmą eozynofilową. ....	15
Rys. 2. Liczba chorych na astmę (tys.) na świecie w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r. na podstawie danych GBD (NFZ 2020). ....	22
Rys. 3. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i wieku (2019) na podstawie danych NFZ i GUS (NFZ 2020).....	23
Rys. 4. Algorytm leczenia ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 wg GINA 2020. ....	37

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	7
Tab. 2. Główne czynniki zachorowania na astmę (Szczeklik 2019). .....	11
Tab. 3. Klasyfikacja astmy ze względu na kontrolę objawów choroby wg GINA (GINA 2020). .....	14
Tab. 4. Kryteria rozpoznawania astmy wg GINA (GINA 2020). .....	16
Tab. 5. Podmiotowe i przedmiotowe objawy astmy (Szczeklik 2019). .....	20
Tab. 6. Liczba udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wraz z liczbą pacjentów w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ (NFZ 2020). .....	25
Tab. 7. Wartość refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ (NFZ 2020). .....	27
Tab. 8. Astma - obciążenie chorobą w Polsce w 2017 r. - DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME GBD). .....	28
Tab. 9. Wstępne leczenie kontrolujące - zalecenia dla dorosłych i młodzieży (GINA 2020). .....	31
Tab. 10. Stopnie leczenia astmy wg GINA (GINA 2020). .....	33
Tab. 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy. ....	39
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DUPI ChPL). .....	46
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	49
Tab. 14. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z astmą leczonych dupilumabem (DUPI ChPL). .....	51
.....	52
.....	52
.....	58
.....	59
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych z ciężką astmą. ....	60
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla dupilumabu w leczeniu ciężkiej astmy. ....	72
Tab. 21. Charakterystyka technologii alternatywnej - omalizumab. ....	77
Tab. 22. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie (Xolair ChPL). ....	80
Tab. 23. Podawanie co 4 tygodnie. Dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie (Xolair ChPL). .....	80
Tab. 24. Podawanie co 2 tygodnie. dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (Xolair ChPL). .....	81
Tab. 25. Status rejestracyjny omalizumabu. ....	81
Tab. 26. Działania niepożądane związane ze stosowaniem omalizumabu uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg częstości występowania. ....	84

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej - mepolizumab. ....	87
Tab. 28. Status rejestracyjny mepolizumabu. ....	88
Tab. 29. Działania niepożądane raportowane u chorych stosujących mepolizumab. ....	90
Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej - benralizumabu.....	91
Tab. 31. Status rejestracyjny benralizumabu. ....	92
Tab. 32. Działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu. ....	93
Tab. 33. Charakterystyka technologii alternatywnej - reslizumabu. ....	94
Tab. 34. Schemat dawkowania fiolek* dla pacjentów o masie ciała od 35 kg do 199 kg. ...	96
Tab. 35. Status rejestracyjny reslizumabu. ....	96
Tab. 36. Działania niepożądane związane ze stosowaniem reslizumabu. ....	97
Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).....	101
Tab. 38. Substancje refundowane we wskazaniu ciężkiej astmy (Obwieszczenie MZ). ....	108



## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Analiza kliniczna** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2. Analiza kliniczna, Warszawa, 2020.
- AWMSG 2019** All Wales Medicines Strategy Group. Dupilumab (Dupixent®). Reference No. 2456. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2456> [dostęp: 14.12.2020 r.]
- Balińska-Miśkiewicz 2009** Balińska-Miśkiewicz W., Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych, Farm Pol, 2009, 65(11), 793-803.
- BTS/SIGN 2019** British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. First published 2003. Revised edition published July 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> [dostęp: 14.12.2020 r.]
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dupilumab reimbursement review; <https://www.cadth.ca/dupilumab-1> [dostęp: 14.12.2020 r.]
- Cinquaero ChPL** Cinquaero®, Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.12.2020 r.]
- CTS 2017** Fritz Gerald J. M., Lemiere C., Loughheed M. D., et al., Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement, Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 2017, 1, 4, 199-221.
- DUPI ChPL** Dupixent®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.12.2020 r.]
- ELWB 2018** Gibson J, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundback B, et al. European Lung White Book, 2018. European Respiratory Society; <https://www.erswhitebook.org/chapters/> [dostęp: 14.12.2020 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicinal Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf) [dostęp: 14.12.2020 r.]
- ERS/ATS 2014** Chung K. F. Wenzel S. E., Brozek J. L., International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, Eur Respir J, 2014, 43(2), 343-73.
- Fasenra ChPL** Fasenra®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.12.2020 r.]
- G-BA 2020** Gemeinsamen Bundesausschusses. Dupilumab. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4175/> [dostęp: 14.12.2020 r.]
- GAR 2018** The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. <http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf> [dostęp: 14.12.2020 r.]

---

<b>GINA 2019</b>	Global Initiative For Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescents and adult patients. Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide For Health Professionals. V2.0 April 2019. <a href="https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf">https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>GINA 2020</b>	Global Initiative For Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). <a href="https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf">https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>GINA 2020b</b>	Global Initiative For Asthma. Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Online Appendix. <a href="https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf">https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorité de Santé (HAS). DUPIXENT. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135568/fr/dupixent</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>IHME GBD</b>	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <a href="http://www.healthdata.org/gbd">http://www.healthdata.org/gbd</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>Likońska 2019</b>	Likońska A., Kowalski M. L., Chałubiński M., Zmiany w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) 2019 - ważne modyfikacje sposobu leczenia, Amendments to Global Asthma Initiative (GINA) 2019 recommendation, - crucial modification of treatment method, <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2019, 24 (3): 112-118
<b>NFZ 2020</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Astma. Warszawa, maj 2020. <a href="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</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>NICE 2020</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE guideline [NG80]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng80">https://www.nice.org.uk/guidance/ng80</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>NICE 2020b</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Dupilumab for treating severe asthma [ID1213]. In development [GID-TA10276]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10276">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10276</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>NICE pathways</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Managing asthma. <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/asthma#content=view-index&amp;path=view%3A/pathways/asthma/managing-asthma.xml">https://pathways.nice.org.uk/pathways/asthma#content=view-index&amp;path=view%3A/pathways/asthma/managing-asthma.xml</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>Nucala ChPI</b>	Nucala®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r</a> [dostęp 14.12.2020 r.]
<b>Peters 2014</b>	Peters M. C., Mekonnen Z. K., Yuan S., Bhakta N. R., Woodruff P. G., Fahy J. V., Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma, <i>J Allergy Clin Immunol</i> , 2014, 133(2), 388-94.
<b>PTA 2018</b>	Kupczyk M., Bartuzi Z., Bodzenta-Lukaszyk A., et al., Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis

---

	and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma, <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> , 2018; 5, 4: 207-219.
<b>PTA 2020</b>	Rogała B., Kupczyk M., Bochenek G. et al., <i>Terapia biologiczna astmy - stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP)</i> . Biological therapy of asthma - position statement of Polish Allergology Society (PTA) and Polish Society of Lung Diseases (PTChP), <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> , 2020; 7, 2: 64-80.
<b>Raport Astma</b>	Raport. Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. <a href="https://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf">https://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Samoliński 2014</b>	Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., <i>Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP)</i> , <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2014, 10-18.
<b>Seys 2017</b>	Seys S. F., Scheers H., Van den Brande P., et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients, <i>Respir Res</i> , 2017, 18:39.
<b>SMC 2020</b>	Scottish Medicines Consortium, Dupilumab (Dupixent®), SMC2317; <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2317/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2317/</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>Szczeklik 2019</b>	<i>Interna Szczeklika 2019</i> . Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2019.
<b>Tran 2016</b>	Tran T. N., Zeiger R. S., Peters S. P., et al., Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma, <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> , 2016, 116(1), 37-42.
<b>Ustawa refundacyjna</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
<b>Wenzel 2012</b>	Wenzel S. E., Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, <i>Nat Med</i> , 2012, 18, 716-725.
<b>WHO Health Statistics</b>	World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). <a href="http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/">http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]
<b>Xolair ChPL</b>	Xolair®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 14.12.2020 r.]