

Analiza Problemu Decyzyjnego

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 maja 2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Astma (ICD-10: J45)	20
2.1.1 Klasyfikacje endotypowa i fenotypowa astmy.....	21
2.1.2 Klasyfikacje ciężkości i kontroli astmy	22
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	24
2.3 Obraz kliniczny.....	27
2.4 Rozpoznanie	28
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	33
2.6 Epidemiologia	36
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	40
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	44
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	45
2.10 Leczenie astmy	48
2.10.1 Wytyczne kliniczne.....	56
2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe	57
2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	58
2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	63
2.10.2 Finansowanie leczenia przeciwastmatycznego w Polsce	67
3 Wybór populacji docelowej.....	79
4 Liczebność populacji docelowej	81
5 Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab)	83
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	84
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	89
6 Rekomendacji agencji HTA	90
6.1 Rekomendacje AOTMiT	90
6.2 Rekomendacje zagraniczne	90

7	Dobór komparatorów.....	99
8	Dobór punktów końcowych	103
9	Zakres analiz.....	110
9.1	Analiza kliniczna.....	110
9.2	Analiza ekonomiczna	113
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	114
10	Załączniki.....	116
10.1	Klasyfikacje poziomu dowodów i siły zaleceń zastosowane w wytycznych praktyki klinicznej 116	
10.1.1	Global Initiative for Asthma (GINA).....	116
10.2	Opis skal	117
10.2.1	<i>Asthma Control Questionnaire (ACQ)</i>	117
10.2.2	<i>Asthma Control Test (ACT)</i>	117
10.2.3	<i>Global Effectiveness Treatment Evaluation (GETE)</i>	117
10.2.4	<i>MedImmune Asthma Symptome Score (ASMA)</i>	117
10.2.5	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)</i>	118
10.2.6	<i>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i>	118
10.2.7	EQ-5D.....	118
10.3	Opis komparatora – omalizumab	120
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	125
10.4	Opis komparatora – dupilumab.....	126
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	134
10.5	Opis komparatora – mepolizumab	135
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	141
10.6	Opis komparatora – benralizumab	142
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	146
10.7	Opis komparatora – β -mimetyki wziewne długodziałające (LABA).....	148
10.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	151
10.8	Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)	152
10.8.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	158
10.9	Opis komparatora – doustne GKS (OCS).....	159
10.9.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	164

10.10	Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)	165
10.10.1	Obecny sposób finansowania komparatora	169
10.11	Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)	170
10.11.1	Obecny sposób finansowania komparatora	174
11	Załączniki	175
11.1	Komparatory refundowane w Polsce	175
11.1.1	Leki biologiczne refundowane w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej w ramach programu lekowego 175	
11.1.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu astmy stanowiące SoC	176
11.2	Aktualnie obowiązujący program lekowy	222
11.3	Wnioskowany program lekowy	237
11.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	243
	Spis Tabel	244
	Spis Wykresów	246
	Piśmiennictwo	247

Wykaz skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ACT	Adekwatna terapia porównawcza (z ang. <i>Appropriate Comparator Therapy</i>)
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AlAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BNO	Bliżej nieokreślone
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-Reaktywne (z ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
CRSwNP	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (z ang. <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
CTS	<i>Canadian Thoracic Society</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FeNO	Poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in the first second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GEMA	<i>Spanish Asthma Management Guidelines</i>

GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HES	Zespół hipereozynofilii (z ang. <i>Hypereosinophilic Syndrome</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>)
IgE	Immunoglobulina E
ILCs	Wrodzone komórki limfoidalne (z ang. <i>Innate Lymphoid Cells</i>)
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długodziałający β -agoniści (z ang. <i>Long-Acting β-Agonists</i>)
LTRA	Leki antyleukotrienowe (z ang. <i>Leukotriene Receptor Antagonists</i>)
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAEPPCC	<i>National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health Care Excellence</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OCS	Doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PMSEAD	<i>Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases</i>
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life-Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SABA	Krótkodziałający β -agoniści (z ang. <i>Short-Acting β-Agonists</i>)
SGQR	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Care</i>)
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania tezepelumabu w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym [REDACTED], w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa jest schorzeniem złożonym o skomplikowanej patofizjologii. Typową cechą astmy jest przewlekły odczyn zapalny w obrębie drzewa oskrzelowego. Spektrum kliniczne objawów astmy jest bardzo różnorodne i uzależnione od komórek zapalnych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Wśród najczęściej spotykanych objawów wyróżnia się duszność, świsły oddechowe, kaszel oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej.

Z uwagi na tak duże zróżnicowanie objawów oraz różne podłoże etiologiczne wyróżnia się endotypy i fenotypy astmy. Ze względu na etiologię astmę dzieli się na astmę alergiczną, która najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie i często współistnieje z nią inne choroby atopowe

i gdzie zwykle uzyskiwane są dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, we krwi wykrywane są alergeno swoiste przeciwciała IgE oraz eozynofilia w płwocinie indukowanej oraz astmę niealergiczną, która najczęściej wykrywana jest u osób dorosłych i ma często postępujący przebieg. Podczas badań u osób z fenotypem niealergicznym zwykle uzyskiwane są ujemne wyniki testów skórnych, a we krwi nie stwierdza się alergeno swoistych przeciwciał IgE. Charakterystyczna jest często gorsza odpowiedź na GKS wziewne. 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. Z kolei z uwagi na podłoże molekularne można wyróżnić astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną T2 (*T2 high*; astmę z zapaleniem typu 2) i bez takiej odpowiedzi (*T2 low*).

Dodatkowo, u chorych określa się ciężkość astmy, która jednak nie jest stanem stałym i może ulegać zmianom w jej przebiegu. Ciężka astma to postać astmy oskrzelowej niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby.

Przedmiotem raportu będzie ciężka niekontrolowana postać astmy.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA dla leku Fasenra w 2020 r. zidentyfikowano 526 355 unikalnych, niepowtarzających się numerów PESEL z rozpoznaniem głównym oraz współistniejącym według kodu ICD-10: J45. Należy jednak zwrócić uwagę, że w Polsce nie przeprowadzono do tej pory ogólnopolskiego

rejestrów pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, ani nie było takich badań epidemiologicznych. szacuje się jednak, że odsetek rozpoznanych ciężkiej astmy wśród chorych na astmę oskrzelową wynosił 5,4%. Z kolei na podstawie danych NFZ przyjmuje się, że 32 tys. pacjentów cierpi na ciężką niekontrolowaną postać astmy kwalifikującą się do zastosowania leków biologicznych.

Zgodnie z definicją GINA astmę ciężką definiuje się jako astmę, w której nie osiągnięto kontroli choroby pomimo właściwie stosowanego, optymalizowanego leczenia maksymalnymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo-działających β_2 -mimetyków lub w której stan pacjenta ulega pogorszeniu przy podjęciu prób zmniejszenia dawek leków. Astma niekontrolowana może być scharakteryzowana za pomocą wielu parametrów, w tym brakiem/słabą kontrolą objawów choroby, częstymi zaostrzeniami i ograniczeniem przepływu powietrza. Charakterystyczne dla astmy ciężkiej niekontrolowanej są utrzymujący się w obrębie dróg oddechowych stan zapalny i związana z nim przebudowa dróg oddechowych oraz ich zwężenie. Dodatkowo, z uwagi na obecność specyficznych biomarkerów (tj. IgE, zwiększonej liczby eozynofili w krwi obwodowej lub plwocinie, FeNO) można wyróżniać różne fenotypy astmy, w tym najpowszechniejsze – astmę alergiczną, astmę eozynofilową czy astmę przebiegającą z zapaleniem typu 2.

Wyróżnienie fenotypów astmy i identyfikacja cząsteczek prozapalnych pozwoliła na opracowanie leków biologicznych, które w leczeniu chorych z astmą ciężką niekontrolowaną rekomenduje się już od wielu lat. W leczeniu uzupełniającym jako terapię dodaną do standardowego postępowania przeciwastmatycznego stosuje się ukierunkowane leki biologiczne anty-IgE, anty-IL5/IL5R i anty-IL4R. Również w Polsce

leczenie biologiczne jest finansowane, w ramach dedykowanego programu lekowego B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)*, co pozwala na podanie benralizumu, dupilumabu, mepolizumabu i omalizumabu. Wskazane powyżej leki biologiczne skuteczne są jednak w ściśle zdefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyróżnianych na podstawie fenotypów choroby i obecności odpowiednich biomarkerów: astmie alergicznnej (omalizumab), eozynofilowej (benralizumab, mepolizumab) czy z zapaleniem typu 2 (dupilumab).

Należy jednak mieć na uwadze, że wśród chorych na astmę ciężką niekontrolowaną wciąż dosyć liczna pozostaje grupa pacjentów, dla której dostępne leczenie biologiczne nie pozwala osiągnąć optymalnego poziomu kontroli choroby, a u pewnego odsetka występuje nawet konieczność zmiany leku biologicznego. Przyczynami takiego stanu może być np. proces zapalny w przebiegu astmy związany z inną ścieżką zapalną, niż ten przeciw któremu ukierunkowany jest stosowany lek biologiczny, nakładanie się różnych fenotypów astmy (ścieżka alergiczna i eozynofilowa) czy ich „zmiennosc” w przebiegu choroby (np. będące wynikiem SCS zmniejszenie liczby eozynofili w krwi). Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi leczenie z zastosowaniem dostępnych obecnie leków biologicznych może być nieskuteczne u części chorych z wysokim poziomem limfocytów Th2 i praktycznie nie przynosić korzyści pacjentom z niskim poziomem Th2.

Obecnie brak jest również dostępnego leczenia biologicznego dla chorych na astmę bez wyraźnego fenotypu i obecności odpowiednich biomarkerów, np. z niską eozynofilią <150 komórek/ μ l lub bez cech alergii. Dodatkowo, wprowadzone kryteriami kwalifikacji do programu

lekowego, liczne ograniczenia dla wspomnianych leków biologicznych zawężają populację chorych na astmę ciężką, którzy mogą skorzystać z finansowania. Wciąż liczna pozostaje więc grupa chorych nieobjętych finansowaniem leczenia biologicznego, rekomendowanego wytycznymi klinicznymi, co może dotyczyć powyżej 10% chorych z astmą ciężką. Brak dostępu do optymalnego dla tych grup pacjentów leczenia biologicznego sprawia, że pacjenci pozostają przy standardowej terapii przeciwastmatycznej, co skutkuje występowaniem u nich nasilonych objawów choroby i częstych zaostrzeń, wpływających na ich codzienną aktywność oraz upośledzających jakość życia. Ponadto wystąpienie zaostrzenia związanego z potrzebą zastosowania SCS lub niejednokrotnie konieczność stosowania OCS w leczeniu podtrzymującym powoduje występowanie u chorych licznych zdarzeń niepożądanych i mających długoterminowe konsekwencje powikłań (zaćma, jaskra, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). Zwiększona częstość zaostrzeń oraz związana z nimi konieczność wizyt na oddziałach ratunkowych czy hospitalizacji generują znaczne koszty dla systemu zdrowia.

W obu tych wspomnianych grupach chorych wciąż pozostaje więc niezaspokojona potrzeba kliniczna dostępu do efektywnego i bezpiecznego leczenia biologicznego w przebiegu ciężkiej astmy alergicznej. Tezepelumab jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny TSLP, poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych

biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej. Proponowane kryteria umożliwiają pacjentom dostępu do leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, bez wskazywania parametrów wymagających identyfikacji fenotypu astmy oraz pozwolą na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek z terapii biologicznych, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

Oceniana interwencja i dobór populacji

Tezepelumab (tezepelumab-ekko, wcześniej oznaczany symbolami MEDI9929 lub AMG 157,) to ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2λ), które blokuje aktywność nabłonkowej cytokiny limfopoetyny zrębu grasicy (z ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP) poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. Blokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu zmniejsza szerokie spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych.

19 września 2022 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą dla produktu leczniczego TEZSPIRE™ we wskazaniu do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Podobnie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten powinien być stosowany u wszystkich chorych na astmę ciężką, niezależnie od fenotypu i obecności biomarkerów astmy alergicznej lub eozynofilowej/Th2-zależnej. Z uwagi na powyższe populację docelową dla tezepelumabu w warunkach polskich stanowią będą chorzy na astmę ciężką niekontrolowaną. W jej obrębie można wyróżnić dwie subpopulacje pacjentów ze względu na obecność cech fenotypowych astmy i poziom biomarkerów:

- spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnionych w nim leków biologicznych;
- bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych, a więc grupę o silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej.

W ramach wnioskowanego programu lekowego zakładane jest finansowanie tezepelumabu dla pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu astmy oskrzelowej objęte są preparaty

stosowane w ramach leczenia doraźnego, kontrolującego przebieg choroby oraz immunomodulującego. Wśród terapii stosowanych doraźnie wyróżnia się możliwość zastosowania β -mimetyków krótkodziałających, leków przeciwcholinergicznym oraz doustnym glikokortykosteroidów. W ramach długotrwałej terapii kontrolującej przebieg choroby refundacją w Polsce objęte są grupy leków: β -mimetyki długodziałające, wziewne glikokortykosteroidy, leki przeciwcholinergiczne oraz preparaty złożone w tym połączenie budesonidu z formoterolem, flutykazonu z salmeterolem, beklometazonu z formoterolem lub fenoterolu z ipratropium. Z kolei wśród leków należących do preparatów immunomodulujących wyróżnia się leki biologiczne oraz metyloksantyny (teofilinę). W Polsce leczenie biologiczne chorych na ciężką astmę odbywa się w ramach dedykowanego programu lekowego (B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82). Aktualnie program lekowy B.44 obejmuje leczenie: benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem.

Z uwagi na możliwości refundowanego leczenia astmy w Polsce dobór komparatorów uwzględnia dwie populacje chorych:

- obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego (stosujących leczenie standardowe);
- obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych.

Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia

biologicznego finansowanego ze środków publicznych

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w populacji chorych na astmę ciężką, niekontrolowaną celowe jest rozpoczęcie leczenia biologicznego, stanowiącego leczenie uzupełniające do leczenia standardowego.

W populacji chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego ze względu na brak cech fenotypowych astmy alergicznej lub eozynofilowej/Th-2 zależnej (lub zbyt niski poziom biomarkerów tych fenotypów) jedynym komparatorem jest najlepsza terapia standardowa (SoC), tj. indywidualne leczenie objawowe, ustalone przez specjalistę. Ponieważ tezepelumab stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego, jednocześnie określony zostaje szczegółowo komparator – **leczenie standardowe** (SoC, z ang. *standard of care*) +/- placebo, celem zaślepienia leku biologicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające β 2-mimetyki, często także występuje konieczność dodatkowo przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Zgodnie z zapisami wytycznych GINA, kryteriami programu lekowego oraz wskazaniem rejestracyjnym minimalny i podstawowy standard postępowania (SoC) do którego następuje dołączenie leku biologicznego oznacza stosowanie wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego [LABA], modyfikator leukotrienów [LTRA], długo działający bloker receptora

muskarynowego [LAMA]). Chorzy w ramach SoC mogą przyjmować także dodatkowo inne leki, np. preparaty złożone z wziewnych GKS i LABA, SABA doraźnie lub teofilinę (choć obecnie niezalecaną przez wytyczne), a u części chorych konieczne będzie dołączenie przewlekłe doustnych GKS.

Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych

Wśród leków biologicznych w wytycznych klinicznych wymieniane są tezepelumab – możliwy do zastosowania w całej rozważanej populacji, bez względu na fenotyp astmy lub obecność biomarkerów, omalizumab – dedykowany pacjentom z astmą alergiczną, benralizumab, mepolizumab i reslizumab – wskazane dla pacjentów z astmą eozynofilową oraz dupilumab – terapia właściwa dla pacjentów z astmą z zapaleniem typu 2.

W Polsce w ramach programu lekowego B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)* możliwe jest leczenie benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Leki te dodane do SoC stanowią właściwe komparatory dla leczenia tezepelumabem w obrębie części populacji wnioskowanej tj. pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych. Z uwagi na odmienne kryteria kwalifikacji dla każdego z obecnie refundowanych leków różne są kryteria wskazujące populację nachodzącą, w której możliwe będzie zastąpienie danego leku przez tezepelumab:

- w zestawieniu z omalizumabem – w populacji **≥12 r.ż.** z ciężką (przy czym populacja objęta leczeniem w programie lekowym

obejmuje chorych powyżej 6 r.ż.), niekontrolowaną astmą alergiczną i z:

- całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml lub
- stwierdzoną jednoznacznie reaktywnością *in vitro* na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;
- w zestawieniu z mepolizumabem lub benralizumabem – w populacji chorych **≥18 r.ż.** ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie:
 - **≥350 komórek/μl** na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub
 - **≥150 komórek/μl**, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce **≥5 mg** dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi **≥1,0 g** (w przeliczeniu na prednizon);
- w zestawieniu z dupilumabem –
 - w populacji pacjentów **≥18 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie:
 - **≥350 komórek/μl** na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub
 - **≥150 komórek/μl**, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce **≥5mg** dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi **≥1,0g** (w przeliczeniu na prednizon).

- o w populacji pacjentów **≥12 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się:
 - liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz
 - z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Higgins 2022).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawce 210 mg co cztery tygodnie, zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego + SoC
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - o **standardowe leczenie** stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo)
 - o **omalizumab + SoC** – w populacji **≥12 r.ż.** z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i z całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml lub stwierdzoną jednoznacznie reaktywnością *in vitro* na alergeny całoroczne

- u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;
- **mepolizumab + SoC** lub **benralizumab + SoC** – w populacji chorych **≥18 r.ż** ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub ≥ 150 komórek/ μl , jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce $\geq 5\text{mg}$ dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0\text{g}$ (w przeliczeniu na prednizon);
 - **dupilumab + SoC** –
 - w populacji pacjentów **≥18 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub ≥ 150 komórek/ μl , jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce $\geq 5\text{mg}$ dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0\text{g}$ (w przeliczeniu na prednizon).
 - w populacji pacjentów **≥12 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w
- programie oraz z alergią na alergeny całorocznie potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml.
- W ramach porównania pośredniego – badania porównujące wymienione jako komparatory leki biologiczne (+ SoC) między sobą lub z SoC +/- placebo.
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, ACT, ASMA, GETE), jakość życia (AQLQ, SGQR, EQ-5D), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketinowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty doniesień konferencyjnych do badań włączonych w formie pełnotekstowej
 - w ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

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

ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków

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

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

w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania tezepelumabu w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym ██████████

██████████, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Astma (ICD-10: J45)

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. *International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems*) astma oskrzelowa oznaczona jest kodem J45 (ICD-10 2019). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy podział tej jednostki chorobowej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 astmy oskrzelowej (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
J45	Astma oskrzelowa
	<u>Astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergicznych</u>
	Alergiczne zapalenie:
J45.0	<ul style="list-style-type: none"> • oskrzeli BNO; • błony śluzowej nosa z astmą
	Astma atopowa
	Astma alergiczna zewnątrzpochodna
	Katar sienny z astmą
J45.1	<u>Astma oskrzelowa niealergiczna</u>
	Astma idiosynkratyczna
	Wewnątrzpochodna astma niealergiczna
J45.8	<u>Astma oskrzelowa mieszana</u>
	Skojarzenie stanów sklasyfikowanych w kategoriach J45.0 i J45.1
J45.9	<u>Astma oskrzelowa nieokreślona</u>
	Astmatyczne zapalenie oskrzeli BNO
	Astma o późnym początku

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ICD-10	Rozpoznanie
J46	Stan astmatyczny Ostra astma o ciężkim przebiegu
J47	Rozstrzenie oskrzeli Rozstrzenie oskrzelików
BNO	bliżej nieokreślone.

Z kolei według zaktualizowanej wersji klasyfikacji ICD-11 z 2011 r. astma oznaczona jest kodem CA23, a podział tego schorzenia został opracowany w oparciu o ciężkość objawów na: astmę łagodną (X55W), umiarkowaną (XSOT) oraz ciężką (XS25) (ICD-11 2023).

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 astmy oskrzelowej (ICD-11 2023).

ICD-11	Rozpoznanie
CA23	Astma oskrzelowa
CA23.0	<u>Astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergicznych</u>
CA23.1	<u>Astma oskrzelowa niealergiczna</u>
CA23.2	<u>Inne określone formy astmy lub skurczu oskrzeli</u>
CA23.3	<u>Astma oskrzelowa nieokreślona</u>

2.1.1 Klasyfikacje endotypowa i fenotypowa astmy

Astma jest chorobą heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. W obrębie astmy można wyróżnić wiele endotypów i fenotypów.

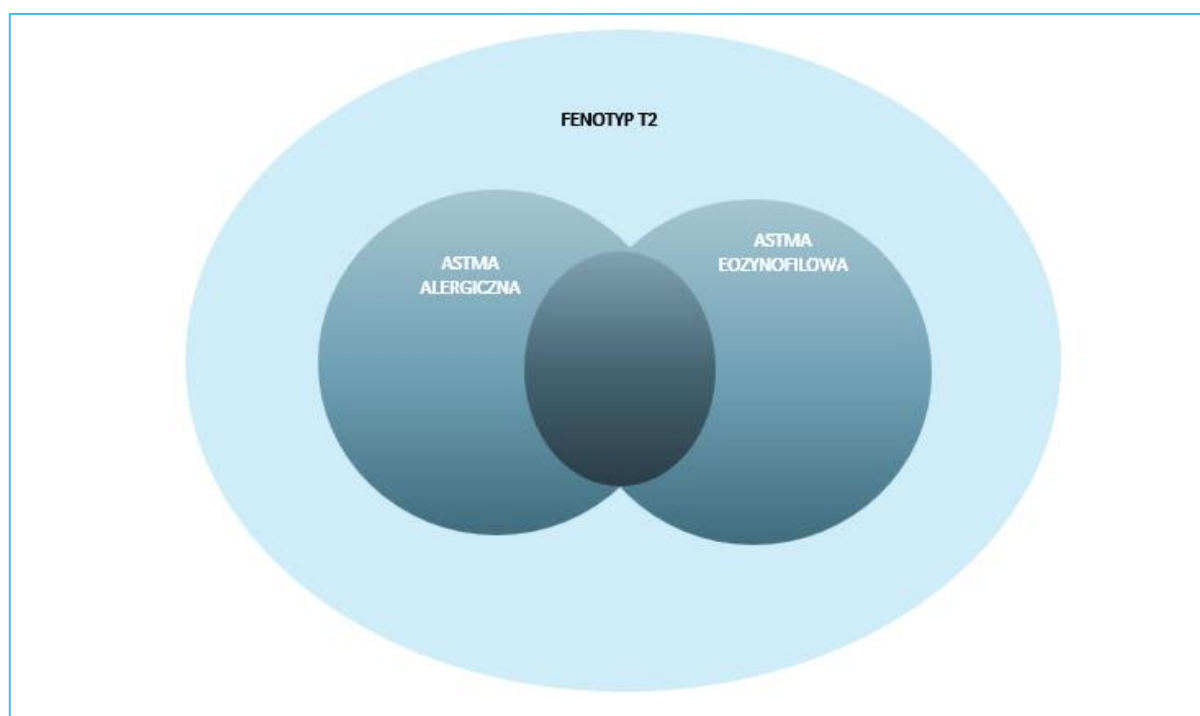
Z uwagi na etiologię astmę dzieli się na:

- **astmę alergiczną**, która najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie i często współistnieje z nią inne choroby atopowe a wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni. Podczas badań zwykle uzyskiwane są dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, we krwi wykrywane są alergenowo swoiste przeciwciała IgE oraz eozynofilia w płwocinie indukowanej. Charakterystyczna jest również dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy (GKS) wziewne.
- **astmę niealergiczną**, która najczęściej wykrywana jest u osób dorosłych i ma często postępujący przebieg. Podczas badań zwykle uzyskiwane są ujemne wyniki testów skórnych, a we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE. Charakterystyczna jest często gorsza odpowiedź na GKS wziewne (Świerczyńska-Krępa 2022).

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** (Świerczyńska-Krępa 2022).

Z kolei z uwagi na podłoże molekularne można wyróżnić **astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną T2** (*T2 high*; astmę z zapaleniem typu 2) i **bez takiej odpowiedzi** (*T2 low*) (Świerczyńska-Krępa 2022). Zapalenie typu 2 charakteryzuje się zwiększonym poziomem eozynofiliów lub podwyższonym poziomem FeNO i może mu towarzyszyć atopia, podczas gdy zapalenie inne niż typ 2 charakteryzuje się zwiększoną liczbą neutrofilów (GINA 2022). Ze względu na powyższe należy zauważyć, że astma z zapaleniem typu 2 pokrywa zarówno astmę alergiczną, jak i astmę eozynofilową, co obrazuje schemat poniżej.

Wykres 1. Zależność między astmą alergiczną i astmą eozynofilową.



2.1.2 Klasyfikacje ciężkości i kontroli astmy

Ciężkość astmy nie jest stanem stałym i może ulegać zmianom w przebiegu choroby. Zgodnie z definicją GINA:

- **postać łagodna** choroby dotyczy chorych z dobrze kontrolowaną astmą leczoną w stopniu 1. lub 2. – doraźne stosowanie GKS wziewnych (formoterol) lub stosowanych podtrzymująco niskich dawek GKS wziewnych i doraźnie stosowanych SABA (z ang. *short-acting β -agonists*)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- **postać umiarkowana** astmy jest dobrze kontrolowana przy zastosowaniu leczenia stopnia 3. lub 4. stopnia wg GINA – np. niskich dawek wziewnych GKS-LABA (z ang. *long-acting β agonist*)
- **ciężka astma** to postać astmy oskrzelowej niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby (GINA 2022).

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

- brak kontroli objawów w ocenie powszechnie stosowanego kwestionariusza ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*) lub ACT (z ang. *Asthma Control Test*);
- częste zaostrzenia astmy (>2 w roku trwające co najmniej 3 dni);
- ciężkie zaostrzenia (wymagające hospitalizacji i/lub zastosowania glikokortykosteroidów systemowych);
- przewlekła obturacja dróg oddechowych (FEV1/FVC < 70% lub < 5. percentyla, FEV1 < 80% w teście odwracalności obturacja oskrzelowej);
- pogorszenie astmy kontrolowanej po próbie redukcji wysokich dawek ICS lub GKS systemowych (PTA 2019).

Z kolei, wg WHO astma niekontrolowana dotyczy pacjentów, u których stwierdza się ryzyko wystąpienia częstych zaostrzeń (lub zgonu) i/lub objawy niepożądane zastosowanego leczenia i/lub skutki choroby przewlekłej, w tym nieprawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego lub nieprawidłowy rozwój płuc w przypadku pacjentów pediatrycznych. Eksperti WHO wyróżniają trzy typy ciężkiej astmy:

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

kontrola objawów choroby jest możliwa wyłącznie po zastosowaniu najwyższych dawek leków (astma sterydozależna) (PTA 2019).

Podobnie komitet GINA wyróżnia astmę trudną do leczenia definiując tą postać jako astmę niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia stopnia 4. lub 5. (np. średnie i duże dawki GKS wziewnych z lekami kontrolującymi przebieg choroby lub podtrzymujące GKS doustne) lub astmę wymagającą takiego leczenia do podtrzymania dobrej kontroli objawów schorzenia i redukcji ryzyka zaostrzeń. Równocześnie autorzy wytycznych GINA rozróżniają przypadki trudnego leczenia astmy wynikającej z modyfikowalnych przyczyn jak nieprawidłowa technika inhalacji, niestosowanie się do zaleceń lekarskich, palenie papierosów lub występowanie chorób współistniejących. Ciężka postać astmy wg GINA uwzględnia przypadki pacjentów z niekontrolowaną chorobą pomimo właściwego leczenia maksymalnymi optymalnymi dawkami leków lub pogorszenie kontroli objawów po próbie redukcji dawkowania. Zdaniem ekspertów stosowanie terminu „ciężka oporna na leczenie astma” nie jest aktualnie właściwe z uwagi na dostępność nowych leków biologicznych. Chorzy z ciężką postacią choroby narażeni są na występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz poważnych powikłań stosowanych leków. Cięższy przebieg choroby oraz częstsze zaostrzenia rzutujące na jakość życia pacjentów nie zależą od poziomu eozynofilii (GINA 2022).

Podsumowując, przedmiotem niniejszego raportu będzie całościowo ciężka niekontrolowana postać astmy.

2.2 Etiologia i patofizjologia

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

- skurczu mięśni gładkich oskrzeli;
- obrzęku błony śluzowej oskrzeli;
- tworzenia się czopów śluzowych w oskrzelach;
- przebudowy oskrzeli (trwałych zmian strukturalnych ściany oskrzeli prowadzących do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe) (Świerczyńska-Krępa 2022).

Podłoże patogenetyczne astmy jest heterogenne. W klasycznym modelu choroby nadrzędną rolę odgrywa autotoksyczny proces wywołany przez przeciwciała skierowane przeciwko własnym struktutom i tkankom, który doprowadza do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, uszkodzenia struktur

tkankowych i upośledzenia procesów naprawczych. Uznaje się, że w mechanizmie chorób autoimmunologicznych kluczową rolę odgrywają limfocyty Th1 i Th2. Według niektórych źródeł wskazuje się polimorfizm genu receptora dla IL-4 jako silnie korelujący z alergią i astmą. Subpopulacja limfocytów pomocniczych wpływa na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofili i mastocytów (*Świerczyńska-Krępa 2022*). Ponadto, istnieją opinie podkreślające znaczenie miejscowych procesów autoreaktywnych w etiologii klasycznych chorób autoimmunologicznych. Tkanka limfoidalna dróg oddechowych jest miejscem produkcji autoprzeciwciał ukierunkowanych przeciwko strukturalnym oskrzeli, z których niektóre wykazują swoistość tożsamą ze swoistością przeciwciał w układowych chorobach zapalnych. Aktywacja tych przeciwciał doprowadza do upośledzenia procesów naprawczych, co z kolei jest bezpośrednią przyczyną ciężkiego przebiegu choroby (*Rogala 2019*).

Astma jest schorzeniem zapalnym dróg oddechowych, a mechanizm jej rozwoju uwzględnia szlaki zapalne oparte na działaniu wielu komórek zapalnych i mediatorów wpływających na charakterystyczny fenotyp, obraz kliniczny i przebieg choroby. Spektrum kliniczne objawów astmy jest bardzo różnorodne i uzależnione od komórek zapalnych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Wyróżnia się cztery podstawowe fenotypy astmy: eozynofilowa, neutrofilowa, mieszana i ubogokomórkowa (z ang. *pauci-granulocytic*). Poziom eozynofilii u pacjentów może ulegać zmianom w zależności od ekspozycji na alergeny, infekcje i zanieczyszczenia powietrza oraz odpowiedź na zastosowanie leczenia. Oprócz powyższych granulocytów wśród innych komórek zapalnych odgrywających rolę w procesie rozwoju astmy wyróżnia się mastocyty, komórki dendrytyczne i makrofagi. Stan zapalnych dróg oddechowych wywołany przez powyższe komórki jest stanem przewlekłym i utrzymuje się nawet pomimo epizodycznego charakteru objawów. Zapalenie obejmuje cały układ oddechowy, w tym również górne drogi oddechowe, np. jamy nosowe, jednak ich efekt jest najsilniej zaznaczony w średniej wielkości oskrzelach. W powyższych procesach uczestniczą ponadto liczne strukturalne komórki organizmu pozostające w interakcji z komórkami zapalnymi (*GINA 2022*).

W wyniku powyższego stanu zapalnego dochodzi do stopniowej przebudowy (tzw. remodelingu) w obrębie całego drzewa oskrzelowego, w tym również małych oskrzeli. Zmiany obejmują włóknienie pozanabłonkowe, naciek komórek zapalnych, zwiększenie objętości mięśniówki gładkiej ścian oddechowych oraz obrzęk. Powyższe procesy doprowadzają do nadreaktywności i obturacji oskrzeli, co z kolei odpowiada za niewydolność oddechową (*GINA 2022, Szkaradkiewicz 2013*).

Wśród głównych czynników sprzyjających astmie wyróżnia się ekspozycję na alergeny zarówno znajdujące się w środowisku domowym (np. kurz, zanieczyszczenie powietrza, zwierzęta), jak i pochodzące

z zewnątrz (np. pyłki, pleśń, roztocza) (Drygala 2020). Połączenie alergenów z IgE związanym z receptorem na mastocytach i bazofilach stanowi kluczową reakcję rozpoczynającą proces alergiczny w astmie. Po połączeniu dochodzi do uwolnienia mediatorów doprowadzających do obstrukcji oskrzeli (GINA 2022). Proces ten jest charakterystyczny zwłaszcza dla astmy alergicznej.

Istotną rolę w astmie eozynofilowej ogrywają tzw. wrodzone komórki limfoidalne (ILCs, z ang. *innate lymphoid cells*), które mogą ulec aktywacji niealergiczej w odpowiedzi na działanie odpowiednich interleukin – IL-25, IL-33 lub komórek zrębu grasicy. Powyższe mediatory są uwalniane z komórek nabłonka oskrzeli w wyniku zadziałania stymulacji wywołanej m.in. przez wirusy, grzyby lub zanieczyszczenia powietrza. Aktywowane ILCs produkują duże ilości IL-5 i IL-13 oraz posiadają umiejętności indukowania eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych niezależnego od komórek T. Wobec powyższego, u podłoża astmy oskrzelowej wyróżnia się dwie różne ścieżki pobudzane przez alergiczne komórki Th2 lub niezależne od alergenów ILCs prowadzące do produkcji IL-5, która indukuje eozynofilowy proces zapalny w drogach oddechowych (De Groot 2015).

W astmie z zapaleniem typu 2 biorą udział cytokiny, w tym IL-4, IL-5 i IL-13, które są często produkowane przez komórki układu immunologicznego w odpowiedzi na ekspozycję na alergeny. Mechanizm zapalenia typu 2 może być również indukowany przez wirusy, bakterie i substancje drażniące poprzez produkcję cytokin: IL-33, IL-25 i TSLP (z ang. *thymic stromal lymphopoietin*) (GINA 2022).

TSLP (z ang. *thymic stromal lymphopoietin*) jest cytokiną pochodzącą z komórek nabłonkowych, zaangażowaną w inicjację i utrzymywanie się szlaków zapalnych w astmie. Uwalniany w odpowiedzi na szereg uszkodzeń nabłonka (np. alergeny, wirusy, bakterie, zanieczyszczenia i dym) TSLP inicjuje wiele dalszych wrodzonych i adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych związanych z rozwojem astmy. Postuluje się, że hamowanie TSLP stanowi nowe podejście do leczenia różnych fenotypów i endotypów astmy – biorąc pod uwagę jej pozycję na szczycie kaskady zapalnej, TSLP może wywierać szeroki wpływ na zapalenie dróg oddechowych poprzez wpływ na wiele typów komórek i szlaków, już na wczesnych etapach rozwoju astmy (Parnes 2022).

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

2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny astmy oskrzelowej wynika z obturacji dróg oddechowych związanej z przewlekłym stanem zapalnym w tej okolicy. Wśród najczęściej spotykanych objawów wyróżnia się **duszność, świsty oddechowe, kaszel** oraz **uczucie ucisku w klatce piersiowej**. Podstawowym objawem typowym dla astmy jest duszność, głównie wydechowa, która ma tendencję do pojawiania się niezależnie od pory dnia, jednak najczęściej największe nasilenie występuje nocą i w godzinach porannych. Niektórzy pacjenci odczuwają duszność jako ucisk w klatce piersiowej. Typowy kaszel astmatyczny ma charakter kaszlu suchego, napadowego, najczęściej towarzyszącego uczuciu duszności, jednak może również występować jako objaw izolowany (tzw. „wariant kaszlowy astmy”). Wraz z czasem trwania choroby dochodzi do postępującej przebudowy drzewa oskrzelowego i trwałej obturacji dróg oddechowych (Drygała 2020, Świerczyńska-Krępa 2022). Występowanie wyżej wymienionych objawów klinicznych oraz przejściowej obturacji dróg oddechowych zazwyczaj obserwuje się okresowo i z różnym nasileniem. Typowe dolegliwości astmy mogą pojawić się i ustępować spontanicznie lub w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wśród niektórych pacjentów brak objawów utrzymuje się przez kilka tygodni lub nawet miesięcy. Z kolei, inni doświadczają epizodycznych zaostrzeń astmy, które mogą doprowadzić do stanów zagrożenia życia i wiązać się ze znacznym obciążeniem dla pacjenta i systemu ochrony zdrowia. Astma jest zazwyczaj związana z nadreaktywnością dróg oddechowych na pośrednie lub bezpośrednie bodźce oraz przewlekłym stanem zapalnym (GINA 2022).

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

- występuje > 1 objaw u dorosłego;
- objawy pogarszają się nocą oraz w godzinach porannych;
- objawy są zmienne w czasie i występują w różnym nasileniu;
- objawy choroby są wywoływane przez infekcje wirusowe (przeziębienia), wysiłek fizyczny, ekspozycję na alergeny, zmiany pogody, śmiech lub substancje drażniące jak np. opary, silne zapachy (GINA 2022).

Z kolei występowanie poniższych cech przemawia przeciwko rozpoznaniu astmy oskrzelowej:

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

- duszność związana z zawrotami głowy i mrowieniem kończyn (parestezje);
- ból w klatce piersiowej;
- duszność związana z wysiłkiem (*GINA 2022*).

Wśród objawów przedmiotowych stwierdza się występowanie zmian osłuchowych najczęściej w postaci **świstów** (rozlanych, obustronnych, głównie wydechowych), **furczeń** oraz **wydłużonego wydechu**. Niekiedy powyższe zjawiska osłuchowe są słyszalne podczas natężonego wydechu, a w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń mogą nie występować (tzw. „cicha klatka piersiowa”). U pacjentów z zaostrzeniem astmy można zaobserwować również pracę dodatkowych mięśni oddechowych z zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych oraz tachykardię (*Świerczyńska-Krępa 2022*). W przypadku chorych z eozynofilową astmą oskrzelową częściej dominują objawy duszności szczególnie odczuwalnej podczas wysiłku niż zjawisko świszczącego oddechu. Jest to prawdopodobnie związane z dynamiczną hiperinflacją płuc wynikającą z stanu zapalnego w dystalnych odcinkach dróg oddechowych (*De Groot 2015*).

2.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie astmy oskrzelowej jest stawiane na podstawie typowego obrazu klinicznego uwzględniającego pojawienie się takich objawów jak: świsty oddechowe, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz kaszlu wraz z występującą zmienną obturacją w drogach oddechowych. Eksperci podkreślają, że należy potwierdzić rozpoznanie przed rozpoczęciem leczenia wziewnymi GKS, jeśli to możliwe (*GINA 2022*).

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

Tabela 3. Badania pomocnicze przeprowadzane w procesie diagnostycznym astmy (*Świerczyńska-Krępa 2022*).

Rodzaj badania pomocniczego	Charakterystyka
Badania czynnościowe spirometria	<p>Służy do potwierdzenia choroby oraz monitorowania leczenia. Wyróżnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>spirometrię podstawową</u>- u większości pacjentów wynik spirometrii podstawowej jest prawidłowy, jednak cechy charakterystyczne, które można zaobserwować u astmatyków to obturacja, zwłaszcza o zmiennym nasileniu (istotna zmiana pomiędzy kolejnymi badaniami lub pod wpływem zastosowanej terapii); • <u>próbe rozkurczową</u> – istotna poprawa FEV1 i/lub FVC (>12% i 200 ml), często ustąpienie obturacji. Odwracalność obturacji nie jest cechą stałą i nie musi być stwierdzana podczas każdego badania;

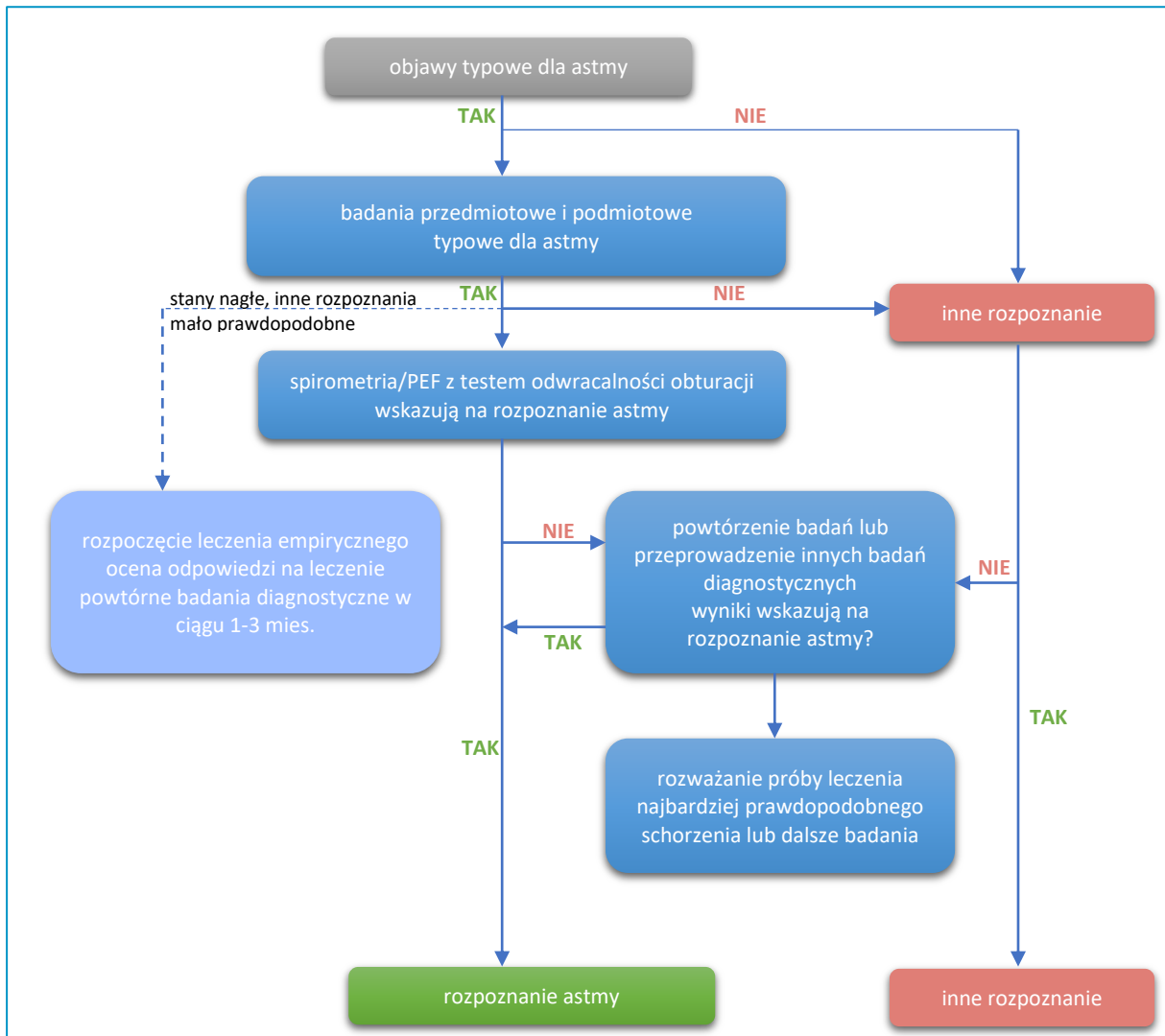
TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Rodzaj badania pomocniczego	Charakterystyka
szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>próbę prowokacyjną</u> – przeprowadzana z metacholiną lub histaminą, wykonywana celem wykrycia nadreaktywności oskrzeli. Wykonanie próby prowokacyjnej rozważa się u pacjentów z objawami astmy i prawidłową spirometrią. Badanie to cechuje się ograniczoną swoistością, ponieważ wynik dodatni uzyskuje się nierzadko u chorych na inne choroby oskrzeli lub alergiczny nieżyt nosa. Z kolei uzyskanie wyniku ujemnego pozwala na wykluczenie astmy z dużą pewnością (u pacjentów nieleczonych GKS). W szczególnych sytuacjach przeprowadza się próby ze swoistym czynnikiem doprowadzającym do skurczu oskrzeli np. alergenem, kwasem acetylosalicylowym czy wysiłkiem fizycznym;
	<ul style="list-style-type: none"> • wynik może być zmniejszony, charakterystyczną cechą astmy jest zwiększona dobową zmienność PEF, a stopień tej zmienności odpowiada stopniowi kontroli choroby. Według wytycznych GINA rozpoznanie astmy potwierdza dobową zmienność parametru PEF > 10% (średnia z 2 tyg. pomiarów). Zmienność PEF może nie być obserwowana u pacjentów z astmą przebiegającą ze sporadycznymi zaostrzeniami i w bardzo ciężkiej postaci astmy. W ciężkiej postaci choroby spotyka się także ujawnienie się zmienności dobowej i wzrost PEF lub FEV1 dopiero po próbnym leczeniu GKS. Krótkoterminowe pomiary PEF mają zastosowanie w wykrywaniu środowiskowych czynników wyzwalających objawy astmy (np. zawodowe przyczyny astmy). Długoterminowe monitorowanie PEF należy rozważyć u pacjentów chorych na astmę ciężką i ze słabym odczuwaniem objawów
RTG klatki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowy obraz obserwuje się w okresie bezobjawowym. Podczas napadu astmatycznego na zdjęciu RTG płuc może być widoczne rozdęcie oraz powikłania w postaci odmy opłucnowej lub śródpiersiowej.
Badania w kierunku alergii	<ul style="list-style-type: none"> • rola testów alergicznych w procesie diagnostycznym astmy jest ograniczona, jednak badania są przydatne w identyfikacji czynników wyzwalających objawy. Wzrost stężenia IgE w surowicy jest obserwowany u około połowy chorych na astmę alergiczną. Podstawową metodą wykrywania alergenów stanowiących czynniki zapalne objawów astmy są punktowe testy skórne.
Badania utlenowanej krwi tętniczej	<ul style="list-style-type: none"> • badania szczególnie przydatne w ciężkich zaostrzeniach astmy
Badanie plwociny indukowanej	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie nacieku eozynofilowego w plwocinie stanowi marker eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych
Badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym	<ul style="list-style-type: none"> • badanie przydatne w diagnostyce różnicowej POChP. U wcześniej nieleczonych pacjentów zwiększone FE_{NO} koreluje z dobrą odpowiedzią na leczenie GKS wziewnymi
FeNO	poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu;
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in the first second</i>);
FVC	natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>);
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i> ;
GKS	glikokortykosteroidy;
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>peak expiratory flow</i>);
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Wykres poniżej przedstawia algorytm diagnostyczny astmy oskrzelowej.

Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej (GINA 2022).



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

rozpoznanie, jednak wymaga potwierdzenia w badaniach czynnościowych. Na diagnozę astmy oskrzelowej wskazuje nadmierna zmienność czynności płuc, a rozpoznanie jest tym pewniejsze im ta zmienność jest większa i częściej się ją obserwuje. W diagnostyce astmy oskrzelowej głównym celem jest potwierdzenie obturacji oskrzeli. O obturacji świadczyć będzie wynik $FEV1/FVC < 0,7$. Należy jednak zaznaczyć, że w większości przypadków astmy spirometria podstawowa będzie prawidłowa. Celem diagnostyki należy wykonać próbę rozkurczową polegającą na inhalacji leku rozkurczającego i ocenie odwracalności obturacji oskrzeli. Przyrost $FEV1$ o $> 12\%$ i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową w pomiarze wykonanym ok. 10-15 minut po inhalacji 200-400 μ g salbutamolu świadczy o teście dodatnim. O astmie oskrzelowej świadczyć będzie również zmienność PEF w pomiarach codziennych (2 razy dziennie) w ciągu 2 tygodni, która wynosi $> 10\%$. Rozpoznanie astmy oskrzelowej sugeruje również istotna poprawa czynności płuc po 4 tygodniu leczenia przeciwwzapalnego – przyrost $FEV1$ o 12% i 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową lub zmienność PEF o 20%. Ponadto istotne może okazać się przeprowadzenie próby prowokacyjnej po wysiłku fizycznym oraz farmakologicznej. Spadek $FEV1$ o $> 10\%$ i > 200 ml od wartości początkowej po wysiłku fizycznym wskazuje na rozpoznanie astmy oskrzelowej. Podobnie, spadek $FEV1$ o $> 20\%$ od wartości początkowej po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub $\geq 15\%$ podczas hiperwentylacji, po podaniu soli hipertonicznej lub mannitolu również potwierdza rozpoznanie astmy oskrzelowej. Do pomiarów zmienności PEF należy używać tego samego pikfłometru, ponieważ wyniki pomiarów wykonywanych za pomocą różnych urządzeń mogą różnić się pomiędzy sobą nawet o 20% (GINA 2022). Podsumowanie kryteriów diagnostycznych dla astmy oskrzelowej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne dla astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat (GINA 2022).

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania
Objawy z dróg oddechowych w wywiadzie	
ŚWISTY ODDECHOWE DUSZNOŚĆ UCISK W KLATCE PIERSIOWEJ KASZEL	<ul style="list-style-type: none"> • > 1 objaw z dróg oddechowych (u dorosłych izolowany kaszel rzadko jest związany z astmą oskrzelową) • objawy pojawiają się okresowo z różnym nasileniem • objawy pogarszają się w nocy i po przebudzeniu; • objawy są często wywołane wysiłkiem fizycznym, śmiechem, ekspozycją na alergen i zimne powietrze • objawy pojawiają lub nasilają się z infekcją wirusową
Potwierdzenie zmiennego stopnia ograniczenia wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe	
<u>Potwierdzona nadmierna zmienność czynności płuc¹</u> (≥ 1 z poniższych testów)	Rozpoznanie jest tym pewniejsze, im większa jest zmienność i im częściej się ją stwierdza
ORAZ	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Cecha diagnostyczna	Kryteria rozpoznania
<u>Potwierdzona obturacja oskrzeli</u>	≥1 raz w trakcie postępowania diagnostycznego w razie stwierdzenia zmniejszonej FEV1 należy potwierdzić zmniejszenie FEV1/FVC (prawidłowo > 0,75-0,80 u dorosłych)
Dodatni wynik próby rozkurczowej ¹	Przyrost FEV1 o > 12% i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, 10-15 min po inhalacji 200-400 µg salbutamolu*
Nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2xdz przez 2 tyg. ¹	Średnia dobową zmienność PEF > 10% ²
Istotna poprawa czynności płuc po 4 tyg. leczenia przeciwzapalnego	Przyrost FEV1 o 12% i 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową (lub PEF o 20%) po 4 tyg. leczenia, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie
Dodatni wynik wysiłkowej próby prowokacyjnej	Spadek FEV1 o > 10% i > 200 ml od wartości początkowej
Dodatni wynik wziewnej próby prowokacyjnej	Spadek FEV1 o > 20% od wartości początkowej po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub ≥ 15% podczas hiperwentylacji, po podaniu soli hipertonicznej lub mannitolu
Nadmierne wahania czynności płuc podczas kolejnych wizyt (rozpoznanie mniej wiarygodne) ¹	Zmienność FEV1 > 12% i > 200 ml w pomiarach podczas kolejnych wizyt, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie.

¹ prawdopodobieństwo uzyskania wyniku dodatniego jest większe, jeśli pacjent przed próbą odstawi leku rozkurczające oskrzela: SABA ≥ 4 h wcześniej, LABA ≥ 15 h wcześniej;

* rozpoznanie jest bardziej wiarygodne jeśli poprawa FEV₁ jest > 15% i > 400 ml;

¹ badania te można powtórzyć podczas objawów lub wcześniej rano;

² dobową zmienność PEF oblicza się na podstawie pomiarów PEF 2xdz (największa wartość w ciągu doby pomniejszona o najmniejszą wartość w ciągu doby i podzielona przez średnią wartość w ciągu doby) i podaje średnią z tygodnia pomiarów;

Należy zwrócić uwagę, że odwracalność obturacji (poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela) może być zniesiona podczas ciężkiego zaostrzenia astmy i podczas zakażenia wirusowego dróg oddechowych. Jeżeli wynik próby rozkurczowej podczas pierwszej wizyty pacjenta jest ujemny, dalsze postępowanie zależy od dostępności innych badań oraz konieczności włączenia leczenia. Jeżeli włączenie leczenia jest pilne, to można to zrobić i zaplanować badania diagnostyczne w następnych kilku tygodniach (GINA 2022).

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

Tabela 5. Podsumowanie cech przemawiających za astmą i za POChP (Świerczyńska-Krępa 2022).

	ASTMA	POChP
POCZĄTEK OBJAWÓW	▪ początek < 20 rż.	▪ początek > 40 rż.
CHARAKTERYSTYKA OBJAWÓW	▪ nasilenie objawów może się zmienić w ciągu kilku minut, godzin lub dni ▪ objawy nasilają się w nocy lub nad ranem	▪ objawy utrzymują się pomimo leczenia „dobre” i „złe” dni, ale objawy występują codziennie, a duszność wysiłkowa się utrzymuje

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

	ASTMA	POChP
	<ul style="list-style-type: none"> objawy są wywołane przez wysiłek fizyczny, emocje (w tym śmiech), narażenie na pył i alergeny 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny poprzedzają wystąpienie duszności, objawy nie zależą od czynników wywołujących
CZYNNOŚĆ PŁUC	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowanie zmiennego stopnia ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe (spirometria, PEF) 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowane trwałe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (FEV1/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela < 0,7)
CZYNNOŚĆ PŁUC W OKRESIE BEZOBJAWOWYM WYWIAD OSOBNICZY	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowa czynność płuc pomiędzy okresami bezobjawowymi wcześniejsze rozpoznanie astmy astma i inne choroby alergiczne w wywiadzie rodzinnym 	<ul style="list-style-type: none"> czynność płuc w okresie bezobjawowym jest nieprawidłowa wcześniejsze rozpoznanie POChP, przewlekłego zapalenia oskrzeli lub rozedmy istotne narażenie na czynniki ryzyka: palenie tytoniu, używanie paliw organicznych
PRZEBIEG CHOROBY	<ul style="list-style-type: none"> objawy nie pogarszają się z upływem czasu; nasilenie objawów zmienia się sezonowo lub w kolejnych latach może poprawiać się samoistnie lub pod wpływem stosowania leku rozkurczającego oskrzela (od razu) lub GKS wziewnego (w czasie kilku tyg.) 	<ul style="list-style-type: none"> objawy choroby narastają w miarę upływu czasu (choroba postępuje latami) zastosowanie szybko działającego leku rozkurczającego oskrzela przynosi jedynie częściową poprawę
RTG KLATKI PIERSIOWEJ	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowy 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkiego stopnia nadmierne rozdęcie płuc

Ze względu na powszechnie przyjętą heterogeniczność astmy, ocena fenotypu choroby wydaje się stanowić nieodłączny element diagnostyki schorzenia wszystkich pacjentów, u których nie obserwuje się satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wziewnymi GKS. Ponadto, z uwagi na dostępność celowanych leków biologicznych, prawidłowa diagnostyka tego fenotypu astmy dodatkowo zyskuje na znaczeniu (*De Groot 2015*).

Zgodnie z wytycznymi GINA **astmę z zapaleniem typu 2** należy stwierdzić u pacjentów, u których w trakcie leczenia wysokimi dawkami wziewnych GKS lub podczas codziennego leczenia doustnymi GKS stwierdza się: poziom eozynofilów we krwi ≥ 150 komórek/ μ l i/lub FeNO ≥ 20 pbb i/lub $\geq 2\%$ eozynofilów w płwocinie indukowanej i/lub astma wywołana jest przez alergeny (*GINA 2022*).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Astma może pojawić się w każdym wieku. W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa zazwyczaj pierwszymi symptomami choroby są świszczący oddech i kaszel pojawiające się po zakażeniu wirusowym układu oddechowego. Objawy te nierzadko mają charakter przejściowy. Pewne rozpoznanie zazwyczaj jest możliwe w wieku ok. 3. – 5. lat kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych, a badania dodatkowe wskazują na podłoże alergiczne. Astma ma charakter epizodyczny ze

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

skłonnością do okresów remisji. W przebiegu schorzenia dochodzi również do występowania zaostrzeń objawów, które mogą pojawiać się stopniowo lub gwałtownie w ciągu kilku godzin. Zaostrzenia powolne najczęściej wynikają z zakażenia układu oddechowego lub nieskutecznego leczenia, a odpowiedź na leczenie jest również opóźniona. Z kolei w przypadku ostrych zaostrzeń objawy rozwijają się w ciągu minut lub godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, jednak odpowiedź na zastosowane leczenie jest również znacznie szybsza niż w pierwszym przypadku. Zaostrzenia mogą mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, ale każde może doprowadzić do zgonu, jeśli w odpowiednim momencie nie zostanie wprowadzone właściwe leczenie. Wieloletnia, nieprawidłowo leczona astma, wraz z czasem trwania choroby doprowadza do postępujących, nieodwracalnych zmian w układzie oddechowym, co skutkuje przetrwałym ograniczeniem przepływu powietrza (Świerczyńska-Krępa 2022).

Dostępnych jest niewiele informacji dotyczących naturalnego przebiegu astmy po postawieniu prawidłowego rozpoznania. Według danych literaturowych, sugeruje się, że u około 16% dorosłych pacjentów ze świeżo rozpoznaną astmą może dojść do remisji w ciągu 5 lat (GINA 2022).

Wyróżnia się szereg czynników wpływających na przebieg astmy. Część z nich stanowi czynniki szczególnie odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowania na astmę, a część odpowiada za wyzwalanie napadów i zaostrzenie przebiegu. Wyróżnia się również czynniki wpływające na ryzyko utrwalenia obturacji oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenia (PTA 2019, Świerczyńska-Krępa 2022). W tabeli poniżej zestawiono czynniki wpływające na przebieg astmy.

Tabela 6. Czynniki wpływające na przebieg astmy eozynofilowej (PTA 2019, Świerczyńska-Krępa 2022).

Kategoria	Czynnik
Czynniki ryzyka zachorowania na astmę	<ul style="list-style-type: none"> • Predyspozycja genetyczna (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 oraz Th2 i ILC2), płeć żeńska (u dorosłych) oraz płeć męska (u dzieci), rasa czarna, otyłość. • Alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń, alergeny środowiska zewnętrznego, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy (palenie czynne i bierne), zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń, wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie, status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia oraz dieta.
Czynniki wyzwalające napad i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymywanie się	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, depresja, choroba refluksowa przełyku, otyłość/nadwaga, dysfunkcja strun głosowych. • Alergeny domowe (kurz, zwierzęta, produkty spożywcze), alergeny w miejscu pracy (izocyjaniany, lateks, mąka), palenie papierosów (aktywne i bierne), zanieczyszczenia powietrza. • Nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ, β-blokery, ACEi. • Właściwa technika inhalacji, stosowanie się do zaleceń (z ang. <i>compliance</i>), fobia. • Stres, sytuacja prywatna i zawodowa, stan psychospołeczny, choroby przewlekłe.
Czynniki zwiększające ryzyko zaostrzeń astmy (niezależnie od występowania objawów)	<ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne zużycie β2-mimetyków krótko działających, zużycie miesięczne > 1 opakowania zawierającego 200 dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu).

Kategoria	Czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> Niestosowanie GKS wziewnych, nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanego leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji. Mała FEV1, zwłaszcza < 60% wn., duża poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. Poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne. Narażenie na dym tytoniowy lub alergeny (u osób uczulonych). Choroby współistniejąca – otyłość, przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, alergia pokarmowa. Eozynofilia płwociny lub krwi. Ciąża. Co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy. Zwiększone stężenie FE_{NO} (u chorych leczonych GKS wziewnymi).
Czynniki ryzyka utrwalenia obturacji oskrzeli	<ul style="list-style-type: none"> Niestosowanie GKS wziewnych. Narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe substancje chemiczne, narażenie w miejscu pracy. Mała wyjściowa FEV1. Przewlekłe nadmierne wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych. Eozynofilia płwociny lub krwi. Przedwczesny poród, mała masa urodzeniowa, duży przyrost masy ciała w dzieciństwie.
Czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Ogólnoustrojowe stosowanie GKS, długotrwała lub wysokodawkowa sterydoterapią, równoczesne stosowanie inhibitorów P450. Miejscowe stosowanie dużych dawek GKS, nieprawidłowa technika inhalacji.

NLPZ niesteroidowe leki przeciwzapalne;

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

Monitorowanie przebiegu astmy powinno uwzględniać ocenę **kontroli objawów choroby** oraz **ryzyka powikłań**. Ważnym elementem analizy ryzyka wystąpienia powikłań choroby jest ocena parametrów funkcjonalnych płuc, w tym szczególnie FEV1. Zaleca się przeprowadzenie takiego badania na początku leczenia, po 3-6 miesiącach terapii oraz okresowo podczas wizyt kontrolnych, co najmniej raz w ciągu 1-2 lat (częściej wśród pacjent z grupy ryzyka oraz z ciężkim przebiegiem choroby). Ocena kontroli objawów choroby powinna odnosić się do ostatnich czterech tygodni i uwzględniać częstość występowania napadów, występowanie napadów wybudzających ze snu lub ograniczających codzienną aktywność i zużycie SABA (z ang. *short-acting β -agonists*). Ocena ryzyka powikłań astmy stanowi ważny element monitorowania przebiegu astmy, ponieważ umożliwia identyfikację pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zaostrzeń nawet pomimo występowania tylko kilku typowych objawów choroby (GINA 2022).

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

Tabela 7. Ocena kontroli astmy wg GINA (GINA 2022).

		Dobra kontrola	Częściowa kontrola	Zła kontrola
Kontrola objawów				
Objawy astmy > 2/tyg.	tak vs nie	0	1-2	3-4
Objawy astmy wybudzające ze snu				

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

	Dobra kontrola	Częściowa kontrola	Zła kontrola
Zużycie SABA > 2/tyg.			
Ograniczenie codziennej aktywności			
Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań astmy			
Ocena czynników ryzyka astmy w momencie postawienia rozpoznania oraz okresowa, szczególnie podczas zaostrzeń.			
Pomiar FEV1 po rozpoczęciu leczenia, po 3-6 miesiącach stosowania leków kontrolujących objawy, a następnie okresowo podczas regularnych wizyt kontrolnych.			

Średni spadek FEV1 u niepalących dorosłych w ciągu roku wynosi 15-20 ml. U pacjentów z astmą szybsze pogorszenie funkcjonowania płuc i rozwój ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe może nie być całkowicie odwracalne, co doprowadza do przetrwałego uczucia duszności (*GINA 2022*).

Ogółem, ocena funkcjonowania płuc nie koreluje silnie z obrazem klinicznym u dorosłych. Jednak FEV1 stanowi silny niezależny czynnik predykcyjny ryzyka zaostrzeń. Uzyskanie niskiego wyniku FEV1 podczas kontrolnych pomiarów może wskazywać na duże ryzyko zaostrzeń u pacjenta, niezależnie od występowania objawów. Wynik FEV1 zawierający się w granicach normy, szczególnie u pacjentów z częstymi objawami z układu oddechowego może sugerować inne rozpoznanie np. choroby serca lub kaszel związany z refluksem żołądkowo-przełykowym. W przypadku stwierdzenia silnie dodatniego wyniku w teście odwracalności obturacji (wzrost FEV1 >12% i >200 ml) u pacjenta w trakcie terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby lub u pacjenta po zastosowaniu SABA w ciągu 4h lub LABA w ciągu 12 (lub 24h LABA stosowanego jednorazowo w ciągu dnia) wynik może sugerować astmę niekontrolowaną (*GINA 2022*).

2.6 Epidemiologia

W Polsce objawy astmy oskrzelowej ma około 4 milionów osób, z czego około 50% jest świadomych choroby (*Kupryś-Lipińska 2015*).

Według danych NFZ zawartych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 opracowanych za *Global Burden of Disease* (GBD) prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) Uniwersytetu Waszyngtońskiego w Seattle w 2019 r. zapadalność na astmę wyniosła 248709,78 przypadków (647,1/100 tys. osób) a chorobowość 2214693,25 przypadków (5762,3/100 tys. osób) (*NFZ 2022*). W statystykach (NFZ) w 2019 r. zidentyfikowano 2,17 mln osób, 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. Prawie 31,5% stanowiły osoby poniżej 18 r.ż. (*Gałązka-Sobotka 2021, NFZ 2020*). Z kolei zgodnie z danymi przedstawionymi

w AWA dla leku Fasenra w 2020 r. zidentyfikowano 526 355 unikalnych, niepowtarzających się numerów PESEL z rozpoznaniem głównym oraz współistniejącym według kodu ICD-10: J45 (w 2019 r. ich liczba wyniosła 760 708) (*AWA Fasenra 2021*).

Należy jednak zwrócić uwagę, że w Polsce nie przeprowadzono do tej pory ogólnopolskiego rejestru pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, ani nie było takich badań epidemiologicznych. Wobec powyższego, liczba chorych na ciężką astmę oskrzelową w Polsce nie jest dokładnie znana. Według danych uzyskanych z jednej z łódzkich poradni specjalistycznych chorób płuc i alergologii, odsetek rozpoznania ciężkiej astmy wśród chorych na astmę oskrzelową wynosił 5,4% (*Kupryś-Lipińska 2015*).

Według danych przedstawionych w badaniu PMSEAD (z ang. *Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases*), pod koniec XX w. chorobowość na ciężką postać astmy oskrzelowej w Polsce wynosiła około 8,6% wśród dzieci oraz 5,4% wśród dorosłych. Kilka lat później wskaźnik chorobowości na powyższą jednostkę chorobową w Polsce był wyższy i osiągnął 9% w grupie dzieci w wieku 6-7 lat, 10% w przedziale wiekowy 13-14 lat oraz 7% wśród dorosłych w wieku 20-44 lat (*Kupryś-Lipińska 2015*).

Na podstawie danych NFZ szacuje się, że 32 tys. pacjentów cierpi na ciężką niekontrolowaną postać astmy kwalifikującą się do zastosowania leków biologicznych (*Gałązka-Sobotka 2021*).

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dla polskich pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej astmy eozynofilowej czy astmy z zapaleniem typu 2. Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA dla leku Fasenra, w opinii prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel w Polsce liczebność pacjentów powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową wynosi 2 500 osób, z czego u 500 osób występują cechy fenotypowe zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej, jak i eozynofilowej. Podobnie w opinii prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk około 30% pacjentów ma nakładające się fenotypy astmy alergicznej IgE zależnej i astmy eozynofilowej (*AWA Fasenra 2021*).

W kolejnej tabeli (Tabela 8) zestawiono szacowane liczebności określonych podgrup chorych na astmę ciężką, podane w AWA opublikowanych w 2021 r. W każdej ze wspomnianych AWA dane dotyczące wnioskowanych wskazań zostały jednak częściowo lub całkowicie zaczerpnięte, co utrudnia interpretację części prezentowanych danych liczbowych.

Tabela 8. Liczebność chorych na astmę ciężką w subpopulacjach w AWA przygotowanych przez AOT-MiT.

AWA dla leku (źródło)	Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
astma ciężka					
benralizumab (AWA <i>Fasenra</i> 2021)	ciężka astma eozynofilowa sterydozależna identyfikowana poprzez [...]	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	ok. 65 tys.	ok. 4 tys.	„Nie posiada m takich informacji”
dupilumab (AWA <i>Dupixent</i> 2021)	ciężka astma z zapaleniem typu 2 identyfikowanym poprzez [...]	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	65 000	„Brak danych”	-
astma ciężka z zapaleniem typu 2					
dupilumab (AWA <i>Dupixent</i> 2021)	ciężka astma z zapaleniem typu 2 identyfikowanym poprzez [...]	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	„Brak danych” „Liczba jest nie do oszacowania, ponieważ w Polsce nie diagnozujemy w codziennej praktyce lekarskiej zapalenia typu 2 u chorych na astmę”	„Brak danych”	„Brak danych” „Aktualne kryteria włączenia do programu B44 nie obejmują chorych na astmę ciężką z zapaleniem typu 2. Jednocześnie zaś wg kryteriów GINA możliwość zapalenia typu Th-2 należy rozważyć u pacjentów przyjmujących wysokie dawki GKS doustnych, z eozynofilią. >150/mikrolitr, FeNO>20ppb i eozynofilią w płwocinie indukowanej >2%. Jest to też typ astmy, któremu może towarzyszyć uczulenie na alergeny wziewne. W większości przypadków będą to więc pacjenci spełniający kryteria programu do leczenia omalizumabem albo mepolizumabem/benralizumabem.”
astma ciężka eozynofilowa					
benralizumab (AWA <i>Fasenra</i> 2021)	ciężka astma eozynofilowa sterydozależna identyfikowana poprzez [...]	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	„Nie posiadam informacji”	„Nie posiadam informacji”	„Nie posiada m takich informacji”
benralizumab (AWA <i>Fasenra</i> 2021)		prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel	2 500	100	5%
astma ciężka eozynofilowo-alergiczna					
benralizumab (AWA <i>Fasenra</i> 2021)	pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą oskrzelową, u których występują cechy fenotypowe	prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk	ok. 30%	ok. 30%	Ok. 200 osób

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

AWA dla leku (źródło)	Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
benralizumab (AWA <i>Fasenra</i> 2021)	zarówno astmy alergicznej IgE-zależnej, jak i eozynofilowej (chorzy, którzy mogliby rozpocząć leczenie benralizumabem w miejsce omalizumabu)	prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel	500	-	5%

[...] fragmenty niejawne.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na astmę oskrzelową stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Astma oskrzelowa jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Wyniki badań przeprowadzonych w Europie wykazują, że koszty pośrednie związane z utratą produktywności chorych stanowią znaczącą część kosztów całkowitych choroby z perspektywy społecznej. Zgodnie z raportem „Astma oskrzelowa – nowy model zarządzania chorobą nakierowany na wzrost wartości zdrowotne” wydatki ZUS na choroby układu oddechowego (kody jednostki chorobowej J00–J99) w 2018 r. wyniosły 3 144 mln zł i stanowiły 8,5% wydatków na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną wszystkimi chorobami. W tej kwocie wydatki związane z astmą oskrzelową (J45) stanowiły 194,7 mln zł, czyli 6,2%. Dla porównania, w 2016 r. wydatki spowodowane astmą oskrzelową stanowiły 7,8% wydatków na choroby układu oddechowego, a w 2017 r. 7,1%. W wydatkach ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną astmą oskrzelową we wszystkich analizowanych latach dominują wydatki poniesione na wypłaty rent z tytułu niezdolności do pracy. Drugą pozycję w wydatkach stanowią wydatki na absencję chorobową. W tym przypadku udział w wydatkach rośnie. W 2018 r. wydatki na absencję chorobową stanowiły 26,8% wydatków związanych z astmą oskrzelową i była to kwota 52,1 mln zł. Wydatki na pozostałe świadczenia i na rehabilitację leczniczą stanowiły 7,5% ogółu wydatków (*Gałązka-Sobotka 2021*).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania astmy oskrzelowej (ICD-10 J45) w 2022 roku wydano 58 578 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 550 028. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2023*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej ICD-10 J45 (*ZUS 2023*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022	550 028	58 578
2021	618 561	59 809
2020	1 098 859	96 075
2019	664 711	68 233
2018	718 978	69 478

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2022 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania J45 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 245 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 285 osób. Zanotowano, że w 2022 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: J45 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	245	104	141	-	285	122	163	-
2021	20	-	20	-	381	194	187	-
2020	346	142	204	-	330	147	183	-
2019	249	113	136	-	301	135	166	-
2018	311	148	163	-	259	100	159	-
2017	288	126	162	-	277	112	165	-
2016	332	136	196	-	314	114	200	-
2015	322	125	197	-	293	109	184	-
2014	340	152	188	-	305	135	170	-
2013	324	153	170	1	353	147	206	-
2012	328	138	190	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	301	113	188	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2022 ogółem wydano 110 pierwszorazowych i 983 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane astmą oskrzelową (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2022	110	63	45	2	983	575	405	3
2021	106	62	44	-	1 016	543	471	2
2020	146	83	62	1	1 339	736	602	1
2019	114	56	57	1	1 247	700	547	-
2018	131	74	54	3	1 516	811	703	2
2017	148	61	87	-	1 867	982	885	-
2016	133	66	67	-	1 818	962	854	2
2015	150	73	77	-	2 285	1 185	1 099	1
2014	181	84	94	3	2 782	1 504	1 277	1
2013	217	112	104	1	3 134	1 566	1 567	1
2012	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2022	1	-	1	-	8	3	5	-
2021	-	-	-	-	10	2	7	1
2020	1	-	1	-	15	9	6	-
2019	-	-	-	-	14	8	6	-
2018	2	2	-	-	19	4	14	1

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	2	1	1	-	14	4	10	-
2016	-	-	-	-	21	11	10	-
2015	-	-	-	-	15	6	9	-
2014	-	-	-	-	26	10	16	-
2013	1	1	-	-	23	12	11	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2022	12	6	4	2	129	70	59	-
2021	21	11	10	-	131	65	66	-
2020	13	9	3	1	168	83	84	1
2019	9	4	5	-	160	82	78	-
2018	19	8	9	2	212	117	95	-
2017	19	9	10	-	256	120	136	-
2016	8	3	5	-	235	134	101	-
2015	15	8	7	-	292	151	140	1
2014	23	12	8	3	386	206	180	-
2013	23	12	10	1	369	193	176	-
2012	20	10	8	2	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	19	10	8	1	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2022	97	57	40	-	846	502	341	3
2021	85	51	34	-	875	476	398	1
2020	132	74	58	-	1 156	644	512	-
2019	105	52	52	1	1 073	610	463	-
2018	110	64	45	1	1 285	690	594	1
2017	127	51	76	-	1 597	858	739	-
2016	125	63	62	-	1 562	817	743	2
2015	135	65	70	-	1 978	1 028	950	-
2014	158	72	86	-	2 370	1 288	1 081	1
2013	193	99	94	-	2 742	1 361	1 380	1
2012	164	81	83	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	149	82	67	-	bd.	bd.	bd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Chorzy z rozpoznaniem astmy oskrzelowej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2022 roku renty socjalne z powodu rozpoznania J45 przyznano 44 osobom, w tym 17 kobietom i 27 mężczyznom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 12. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2023).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	44	17	27	-
2021	53	19	34	-
2020	63	28	35	-
2019	63	27	36	-
2018	63	23	40	-
2017	50	19	31	-
2016	62	24	38	-
2015	70	22	48	-
2014	75	27	48	-
2013	98	37	61	-
2012	103	32	69	2
2011	100	37	61	2

Chorzy na astmę oskrzelową w zależności od przyjętych wariantów metody kapitału ludzkiego szacowania kosztów utraty produktywności generowali koszty pośrednie na poziomie od 198,66 mln zł do 499,17 mln zł w 2016 r., od 214,22 mln zł do 528,93 mln zł w 2017 r. oraz od 204,94 mln zł do 491,82 mln zł w 2018 r. (Gałązka-Sobotka 2021).

W latach 2015–2019 wartość refundacji produktów leczniczych dla pacjentów z astmą oskrzelową wyniosła 4,3 mld zł (w tym wartość dopłat pacjentów do tych produktów leczniczych – 779,6 mln zł). Liczba zrefundowanych opakowań leków w tych latach wyniosła 84,9 mln. Wartość świadczeń realizowanych w leczeniu szpitalnym w tym okresie dla pacjentów z astmą oskrzelową wyniosła łącznie 1,1 mld zł (Gałązka-Sobotka 2021).

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą, a możliwe leczenie ma charakter objawowy i nie doprowadza do całkowitego wyleczenia. Wobec powyższego schorzenie towarzyszy chorym przez całe życie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

wpływając negatywnie na codzienne funkcjonowanie. Pacjenci z ciężką postacią astmy oskrzelowej są szczególnie obciążeni z uwagi na częste występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz konsekwencje stosowanych leków (*GINA 2022*). Pogorszenie jakości życia jest tym gorsze im więcej obserwuje się zaostrzeń w ciągu roku. Ponadto, chorzy z tą jednostką chorobową skarżą się na dokuczliwe objawy, które uniemożliwiają im normalne funkcjonowanie. Najczęstszymi objawami odpowiadającymi za obniżoną jakość życia chorych są: duszność, lęk i depresja (*Dafauce 2021, Ong 2021*).

W polskich badaniach wykazano, że pacjenci z astmą niekontrolowaną charakteryzowali się znamienne gorszą jakością życia w porównaniu z chorymi, u których osiągnięto kontrolę objawów. Na pogorszenie jakości ich życia miały wpływ przede wszystkim zwiększone nasilenie objawów choroby wpływające na ograniczenie aktywności życiowej oraz konieczność stosowania terapii ratunkowych (*Przybyszowski 2022*). Wpływ na jakość życia pacjentów z astmą ciężką ma również przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz pozytywne nastawienie chorych do zastosowanego leczenia (*Kosse 2020, Zairina 2021*). Obniżona jakość życia chorych, zwłaszcza objawów depresyjnych, przejawia się również w zmniejszeniu ich produktywności (*Ong 2021*).

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Zgodnie z definicją GINA astmę ciężką definiuje się jako astmę, w której nie osiągnięto kontroli choroby pomimo właściwie stosowanego, zoptymalizowanego leczenia maksymalnymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów oraz długo-działających β 2-mimetyków lub w której stan pacjenta ulega pogorszeniu przy podjęciu prób zmniejszenia dawek leków. Astma niekontrolowana może być scharakteryzowana za pomocą wielu parametrów, w tym brakiem/słabą kontrolą objawów choroby, częstymi zaostrzeniami i ograniczeniem przepływu powietrza. Charakterystyczne dla astmy ciężkiej niekontrolowanej są utrzymujący się w obrębie dróg oddechowych stan zapalny i związana z nim przebudowa dróg oddechowych oraz ich zwężenie. Dodatkowo, z uwagi na obecność specyficznych biomarkerów (tj. IgE, zwiększonej liczby eozynofiliów we krwi obwodowej lub płwocinie, FeNO) można wyróżniać różne fenotypy astmy, w tym najpowszechniejsze – astmę alergiczną, astmę eozynofilową czy astmę przebiegającą z zapaleniem typu 2.

Wyróżnienie fenotypów astmy i identyfikacja cząsteczek prozapalnych pozwoliła na opracowanie leków biologicznych, które w leczeniu chorych z astmą ciężką niekontrolowaną rekomenduje się już od wielu lat. W leczeniu uzupełniającym jako terapię dodaną do standardowego postępowania przeciwastmacyjnego stosuje się ukierunkowane leki biologiczne anty-IgE, anty-IL5/IL5R i anty-IL4R.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Również w Polsce leczenie biologiczne jest finansowane, w ramach dedykowanego programu lekowego B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)*, co pozwala na podanie benralizumabu, dupilumabu, mepolizumabu i omalizumabu. Wskazane powyżej leki biologiczne skuteczne są jednak w ściśle zdefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyróżnianych na podstawie fenotypów choroby i obecności odpowiednich biomarkerów: astmie alergicznej (omalizumab), eozynofilowej (benralizumab, mepolizumab) czy z zapaleniem typu 2 (dupilumab).

Należy jednak mieć na uwadze, że wśród chorych na astmę ciężką niekontrolowaną wciąż dosyć liczna pozostaje grupa pacjentów, dla której dostępne leczenie biologiczne nie pozwala osiągnąć optymalnego poziomu kontroli choroby, a u pewnego odsetka występuje nawet konieczność zmiany leku biologicznego. Przyczynami takiego stanu może być np. proces zapalny w przebiegu astmy związany z inną ścieżką zapalną, niż ten przeciw któremu ukierunkowany jest stosowany lek biologiczny, nakładanie się różnych fenotypów astmy (ścieżka alergiczna i eozynofilowa) czy ich „zmiennosc” w przebiegu choroby (np. będące wynikiem SCS zmniejszenie liczby eozynofili we krwi). Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi leczenie z zastosowaniem dostępnych obecnie leków biologicznych może być nieskuteczne u części chorych z wysokim poziomem limfocytów Th2 i praktycznie nie przynosić korzyści pacjentom z niskim poziomem Th2 (*Pelaia 2021*).

Obecnie brak jest również dostępnego leczenia biologicznego dla chorych na astmę bez wyraźnego fenotypu i obecności odpowiednich biomarkerów, np. z niską eozynofilią <150 komórek/ μ l lub bez cech alergii (*Menzies-Gow 2020*). Dodatkowo, wprowadzone kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, liczne ograniczenia dla wspomnianych leków biologicznych zawężają populację chorych na astmę ciężką, którzy mogą skorzystać z finansowania. Wciąż liczna pozostaje więc grupa chorych nieobjętych finansowaniem leczenia biologicznego, rekomendowanego wytycznymi klinicznymi, co może dotyczyć powyżej 10% chorych z astmą ciężką. Brak dostępu do optymalnego dla tych grup pacjentów leczenia biologicznego sprawia, że pacjenci pozostają przy standardowej terapii przeciwastmatycznej, co skutkuje występowaniem u nich nasilonych objawów choroby i częstych zaostrzeń, wpływających na ich codzienną aktywność oraz upośledzających jakość życia. Ponadto wystąpienie zaostrzenia związanego z potrzebą zastosowania SCS lub niejednokrotnie konieczność stosowania OCS w leczeniu podtrzymującym powoduje występowanie u chorych licznych zdarzeń niepożądanych i mających długoterminowe konsekwencje powikłań (zaćma, jaskra, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). Zwiększona częstość zaostrzeń oraz związana z nimi konieczność wizyt na oddziałach ratunkowych czy hospitalizacji generują znaczne koszty dla systemu zdrowia.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W obu tych wspomnianych grupach chorych wciąż pozostaje więc niezaspokojona potrzeba kliniczna dostępu do efektywnego i bezpiecznego leczenia biologicznego w przebiegu ciężkiej astmy alergicznej. Tezepelumab jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny TSLP, poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej. Proponowane kryteria umożliwiają pacjentom dostępu do leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, bez wskazywania parametrów wymagających identyfikacji fenotypu astmy oraz pozwolą na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek z terapii biologicznych, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

2.10 Leczenie astmy

Astma jest chorobą przewlekłą, a jej leczenie nie ma na celu całkowitego wyleczenia, a raczej uzyskanie satysfakcjonującej kontroli objawów i minimalizację ryzyka zaostrzeń, powikłań astmatycznych, obstrukcji oskrzeli oraz konsekwencji działania leków. Postępowanie z pacjentami z astmą eozynofilową uwzględnia leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne (*GINA 2022*). Opieka nad chorym z astmą polega na wypracowaniu partnerskiej relacji i właściwej edukacji chorego, identyfikacji czynników ryzyka zaostrzeń i utrwalenia obturacji oskrzeli oraz wyeliminowania lub zmniejszenia ekspozycji na te czynniki, leczeniu prowadzącym do osiągnięcia kontroli objawów oraz monitorowanie osiągniętego efektu, identyfikacji i leczenia chorób współistniejących oraz leczeniu zaostrzeń choroby (*Świerczyńska-Krępa 2022*).

W leczeniu farmakologicznym astmy stosowane są **leki kontrolujące przebieg choroby** (stosowane regularnie), **leki stosowane doraźnie** oraz **dotatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką** (*Świerczyńska-Krępa 2022*).

Leki zaliczane do grupy kontrolujących przebieg choroby są stosowane celem redukcji stanu zapalnego w drogach oddechowych, kontroli objawów astmy oraz zmniejszenia przyszłego ryzyka np. zaostrzeń i ograniczenia funkcjonalności płuc. U pacjentów z łagodną postacią astmy rolę terapii kontrolującej przebieg choroby może pełnić zastosowanie doraźne niskich dawek wziewnych GKS (formoterol) podawanych w momencie wystąpienia objawów lub przed wysiłkiem fizycznym. Zazwyczaj, celem uzyskania najlepszych efektów, terapię astmy rozpoczyna się od niskich dawek wziewnych GKS, co u większości chorych pozwala na osiągnięcie pożądanej poprawy (*Świerczyńska-Krępa 2022*). W tabeli poniżej podsumowano leki stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej.

Tabela 13. Leki stosowane w leczeniu astmy u dorosłych (*Świerczyńska-Krępa 2022*).

Grupa	Lek	Działanie	Postać
Leki stosowane doraźnie			
B-MIMETYKI WZIEWNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE (SABA)	FENOTEROL	Bezpośredni lek sympatykomimetyczny, który w dawkach terapeutycznych działa wybiórczo na receptory beta. Fenoterol działa rozkurczająco na mięśnie gładkie oskrzeli i naczyń krwionośnych chroniąc je przed bodźcami zwężającymi oskrzela jak histamina, metacholina, zimne powietrze czy alergen. W następstwie szybkiego podawania hamowaniu ulega również uwalnianie z komórek tucznych mediatorów prozapalnych i zwężających oskrzela (<i>ChPL Berotec N 2014</i>).	Wziewna
	SALBUTAMOL	Selektywny β 2-agonista powodujący krótkotrwałe, szybko występujące rozszerzenie oskrzeli w przypadku odwracalnej obturacji	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa	Lek	Działanie	Postać
		dróg oddechowych. W dawkach leczniczych pobudza również receptory w mięśniach gładkich oskrzeli (<i>ChPL Aspulmo 2018</i>).	
LEKI PRZECIWCHEMOLINERGICZNE KRÓTKO-DZIAŁAJĄCE	IPRATROPIUM	Ipratropium to czwartorzędowa pochodna amonowa o właściwością przeciwocholinergiczną (parasympatykolityczną). Efekt działania ipratropium polega na hamowaniu uwalniania neuroprzekaźnika acetylocholiny z nerwu błędnego, a tym samym zahamowania odruchów przewodzonych tą ścieżką. W wyniku zablokowania działania acetylocholiny na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli dochodzi do rozszerzenia oskrzeli (<i>ChPL Berodual 2005</i>).	
DOUSTNE GKS	PREDNIZON	Syntetyczne glikokortykosteroidy, pochodne kortyzolu cechujące się silnym działaniem przeciwzapalnym. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w regionie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń krwionośnych (<i>Korbut 2012</i>).	Doustna
	PREDNIZOLON		
	METYLOPREDNIZOLON		
Leki kontrolujące przebieg choroby			
B-MIMETYKI WZIEWNE DŁUGO-DZIAŁAJĄCE (LABA)	FORMOTEROL	Lek silnie pobudzający wybiórczo receptory β_2 -adrenergiczne. Wywiera działanie rozszerzające oskrzela. Formoterol hamuje uwalnianie histaminy i leukotrienów, które powstają w płucach w wyniku reakcji alergicznej (<i>ChPL Foradil 2018</i>).	
	SALMETEROL	Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych. Salmeterol zapobiega wywołanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej 12 godzin (<i>ChPL Pulmoterol 2020</i>).	
GKS WZIEWNE	BEKLOMETAZON	Miejscowo działający glikokortykosteroid oddziałujący przeciwzapalnie i przeciwproliferacyjnie w płucach. Posiada też działanie kurczące naczynia i hamuje późną reakcję zapalną na prowokację antygenową (<i>ChPL Cortare 2014</i>).	Wziewna
	BUDEZONID	Glikokortykosteroid o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym poprzez hamowanie uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz zahamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od cytokin (<i>ChPL Nebbud 2021</i>).	
	CYKLEZONID [^]	Cyklezonid wykazuje małe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Podawany wziewnie ulega konwersji enzymatycznej w płucach do swojego głównego metabolitu, który wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne (<i>ChPL Alvesco 2014</i>).	
	FLUTYKAZON	Glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym w obrębie płuc po podaniu wziewnym (<i>ChPL Flutixon 2015</i>).	
	MOMETAZON	Glikokortykosteroid o miejscowym działaniu przeciwzapalnym. Zdolność do hamowania uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. Blokuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Silna zdolność do hamowania syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF α (<i>ChPL Asmanex Twisthaler 2013</i>).	
LEKI PRZECIWLĘKOTRIENOWE (LTRA)	MONTELUKAST	Antagoniści receptora leukotrienowego CysLT1 w mięśniach gładkich oskrzeli, a także w innych komórkach. Hamują uwalnianie mastocytów i eozynofiliów. Efekt przeciwzapalny jest mniejszy niż GKS wziewnych stosowanych w małych dawkach.	Doustna
	ZAFIRLUKAST		
	ZILEUTON		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa	Lek	Działanie	Postać
PREPARATY ZŁOŻONE	BUDEZONID + FORMOTEROL	Połączenie działania dwóch leków – glikokortykosteroidu o silnym działaniu przeciwzapalnym w obrębie płuc w przypadku podawania wziewnego oraz długodziałającego agonisty receptorów β_2 -adrenergicznych rozszerzających oskrzela poprzez rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli (<i>ChPL Flutiform 2017, ChPL Fostex 2020, ChPL Symbicort Turbohaler 2020</i>).	Wziewna
	FLUTYKAZON + SALMETEROL		
	BEKLOMETAZON + FORMOTEROL		
	FLUTYKAZON + FORMOTEROL		
	FENOTEROL + IPRATROPIUM	Preparat złożony zawierający dwie substancje wykazujące działanie rozszerzające oskrzela. Bromek ipratropium o działaniu przeciwcholinergicznym i fenoterol pobudzający receptory β_2 -adrenergiczne (<i>ChPL Berodual 2005</i>).	
DŁUGODZIAŁAJĄCY ANTAGONIŚCI MUSKARYNOWI (LAMA)	TIOTROPIUM	Wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (<i>ChPL Braltus 2019</i>).	Wziewna
Leki o działaniu immunomodulującym			
LEKI BIOLOGICZNE	OMALIZUMAB	Przeciwciało monoklonalne przeciwko IgE uniemożliwiające wiązanie się tego przeciwciała z mastocytami i bazofilami oraz degranulację tych komórek (<i>ChPL Xolair 2023</i>).	Podskórna
	MEPOLIZUMAB	Przeciwciało monoklonalne wiążące IL-5 przeciwciała jej łączeniu z receptorami na powierzchni eozynofiliów, co hamuje dojrzewanie eozynofiliów i skraca ich przeżycie (<i>ChPL Nucala 2020, ChPL Cinqviaero 2019</i>).	Dożylna
	RESLIZUMAB		
	BENRALIZUMAB	Przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi IL-5 znacznie zmniejszające liczbę eozynofiliów w płwocinie indukowane i ściana oskrzeli wskutek zjawiska cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (<i>ChPL Faserra 2020</i>).	Podskórna
	DUPILUMAB	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4. Działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie działania IL-4 i IL-13, a tym samym zapalenia Th2-zależne (<i>ChPL Dupixent 2020</i>).	Podskórnice
	TEZEPELUMAB	Przeciwciało monoklonalne, które blokuje aktywność TSLP (<i>ChPL Tezpire 2023</i>).	Podskórnice
STABILIZATORY KOMÓREK TUCZNYCH	NEDOKROMIL	Leki stabilizują błonę komórkową mastocytów i hamują przepływ jonów wapnia do wnętrza komórki, co prowadzi do efektu przeciwzapalnego poprzez zmniejszonego uwalniania mediatorów zapalnych z tych komórek pod wpływem stymulacji IgE (<i>Korbut 2012</i>).	Wziewna
KROMOGLIKAN			
METYLOKSANTYNY	TEOFILINA	W mechanizmie działania tych leków dominuje bronchodylatacja, jednak podkreśla się też działanie przeciwzapalne. Efekt działania teofiliny polega na zahamowaniu fosfodiesterazy, antagonizmie względem receptorów adenozynowych, zablokowaniu napływu jonów wapnia do wnętrza komórki i wzmożeniu wydzielania aminokatecholowych (<i>Korbut 2012</i>).	Doustna

[^] GKS wziewny w postaci proleku aktywowanego w płucach – mniejsze działania niepożądane miejscowe.

W ramach **leczenia doraźnego** zastosowanie znajdują szybko działające β_2 -mimetyki (SABA) lub preparaty złożone z wziewnych GKS-formoterolu w niskich dawkach, które obecnie uważa się za

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

postępowanie preferowane. Jak wykazano w badaniach, przedłużające się stosowanie SABA naraża pacjenta na ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy (*GINA 2022*).

W ramach postępowania **kontrolującego przebieg choroby** zastosowanie znajdują wziewne leki glikokortykosteroidowe, długodziałające β 2-mimetyki, leki przeciwlukotrienowe oraz preparaty złożone. Za najskuteczniejsze leki kontrolujące przebieg choroby uważa się glikokortykosteroidy wziewne. Należy jednak pamiętać, że aby osiągnąć zamierzony efekt inhalacje muszą być stosowane regularnie, a ich działanie będzie widoczne po pewnym czasie po stopniowym zmniejszaniu się stanu zapalnego w oskrzelach. Ponadto, w przypadku przerwania terapii następuje stopniowe pogorszenie stanu zdrowia. Niskie dawki GKS wziewnych nie powodują poważnych zdarzeń niepożądanych, mogą jednak być przyczyną podrażnień miejscowych np. w jamie ustnej. Długodziałające β 2-mimetyki o działaniu rozszerzającym oskrzela oraz zapobiegającym skurczowi oskrzeli w wyniku zadziałania alergenu również cechują się znaczną skutecznością w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową. Preparaty te nie są jednak stosowane w monoterapii. Z uwagi na ryzyko napadów duszności i zgonu konieczne jest równoczesne stosowanie LABA z wziewnymi GKS. Bezpieczeństwo stosowania skojarzonej terapii zostało poparte wieloma badaniami naukowymi. Ponadto, takie połączenie umożliwia jednoczesne utrzymanie kontroli objawów oraz obniżenie dawki stosowanych leków (*GINA 2022, Dissanayake 2015*). Wobec powyższego, w leczeniu astmy popularność zyskują preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze wziewny glikokortykosteroid oraz długodziałający β 2-mimetyk. Połączenie tych dwóch preparatów jest bezpieczne, a z perspektywy chorego bardzo wygodne. Uproszczenie schematu inhalacji wpływa na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich przez pacjenta, co bezpośrednio rzutuje na efekty terapeutyczne. W leczeniu astmy oskrzelowej możliwe jest również zastosowanie terapii lekami należącymi do grupy leków antyleukotrienowych (LTRA) o działaniu przeciwzapalnym, ale słabszym od wziewnych glikokortykosteroidów. W łagodnych postaciach choroby LTRA mogą stanowić jedyne leki kontrolujące przebieg choroby, podczas gdy w cięższych przypadkach mogą być traktowane jako uzupełnienie leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami. Jako lek dodatkowy do terapii podstawowej lekami przeciwzapalnymi i rozszerzającymi oskrzela czasami dołącza się również teofilinę. Powyższa technologia cechuje się słabym działaniem i częstymi zdarzeniami niepożądanymi, dlatego wybierana jest rzadko, jednak w niektórych cięższych przypadkach choroby może okazać się skuteczna. W leczeniu ciężkiej astmy, w której inne leki kontrolujące przebieg choroby okazały się nieskuteczne zastosowanie znajdują doustne glikokortykosteroidy. Leczenie OCS może doprowadzić do opanowania objawów, jednak należy mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie grozi wystąpieniem poważnych konsekwencji zdrowotnych taki jak zaćma, jaskra, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca itd. Stosowanie powyższych leków ma uzasadnienie, gdy istnieje

bezwzględna konieczność (GINA 2022). Ponadto, doniesienia literaturowe wskazują, że nawet krótkotrwałe kursy leczenia steroidami doustnymi z powodu zaostrzeń choroby mogą doprowadzić do wystąpienia poważnych działań niepożądanych (Waljee 2017).

W większości przypadków pacjentów udaje się uzyskać kontrolę astmy przy zastosowaniu standardowych schematów leczenia. Istnieje jednak grupa chorych, u których pomimo prawidłowego zastosowania odpowiednich leków nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli objawów choroby. Według kryteriów GINA z ciężką postacią astmy oskrzelowej mamy do czynienia, gdy nie udaje się uzyskać kontroli choroby pomimo stosowania się do zaleceń leczenia maksymalnymi optymalnymi dawkami leków stopnia 4. lub 5. wg klasyfikacji GINA. W przypadku takich pacjentów leczenie opiera się na dołączeniu dodatkowych leków do terapii podstawowej. Wśród technologii, które można dodać wyróżnia się tiotropium, LTRA i niskie dawki makrolidów oraz leczenie biologiczne. Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie zaleca się kontynuowania leczenia doustnymi GKS. Jeśli to możliwe to w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej, u których występują zaostrzenia i brak kontroli objawów pomimo stosowania co najmniej wysokich dawek ICS-LABA oraz markery alergiczne lub eozynofilowe albo istnieje konieczność podtrzymującej terapii doustnymi GKS zaleca się wdrożenie leków biologicznych (GINA 2022). Zgodnie z definicją zaproponowaną przez EMA leczenie biologiczne dotyczy leków, które zostały wyprodukowane przez żywe organizmy. Niekiedy w szerszym ujęciu tego terminu uwzględnia się zarówno produkty pochodzące z żywych organizmów wytworzonych z użyciem metod biotechnologicznych, jak i do tych, które zostały pobrane od dawcy, a następnie poddane obróbce umożliwiającej podanie biorcy. W kontekście astmy oskrzelowej leczenie biologiczne dotyczy substancji wytworzonych przez żywe komórki organizmów, które poddane odpowiedniej modyfikacji mają zdolność łączenia się z określonymi cząsteczkami i modulowania ich funkcji. Celem działania leków biologicznych jest więc precyzyjna eliminacja określonego elementu kaskady procesów regulujących reakcję zapalną w drogach oddechowych. Dotychczas kluczowymi punktami uchwytu leków biologicznych w terapii astmy oskrzelowej są przeciwciała (IgE), interleukiny (IL-4, IL-5, IL-9), receptory komórkowe (receptory dla IL-2, IL-4, IL-5, IL-13) oraz TSLP (Rogala 2020).

Eksperymentalną metodą w trakcie badań u pacjentów z najcięższą postacią astmy jest termoplastyka oskrzeli polegająca na niszczeniu mięśni ściany oskrzeli za pomocą ablacji prądem o dużej częstotliwości wykonywanej podczas bronchoskopii (Świerczyńska-Krępa 2022).

Większość leków stosowanych w astmie ma postać wziewną, dzięki czemu docierają bezpośrednio do dróg oddechowych, czyli do miejsca zajętogo procesem zapalnym. Takie podanie umożliwia szybsze

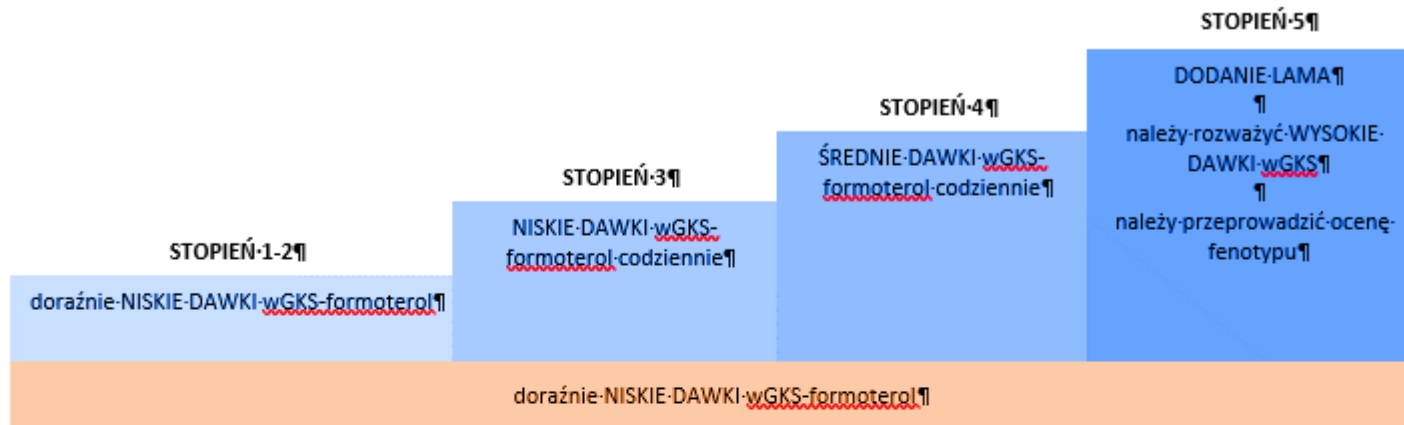
działanie miejscowe i mniejsze konsekwencje ogólnoustrojowe. Należy jednak podkreślić, że przy takim podawaniu leku niezwykle istotna jest technika inhalacji. Przy błędnej aplikacji leku skuteczność jego działania jest niewielka. Wybór poszczególnych leków zależy od stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i dotychczas stosowanych terapii. Wyróżnia się 5 stopni leczenia astmy odzwierciedlających jego intensywność oraz dwie alternatywne ścieżki terapii (*GINA 2022*). Na wykresie poniżej przedstawiono poszczególne stopnie leczenia astmy.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

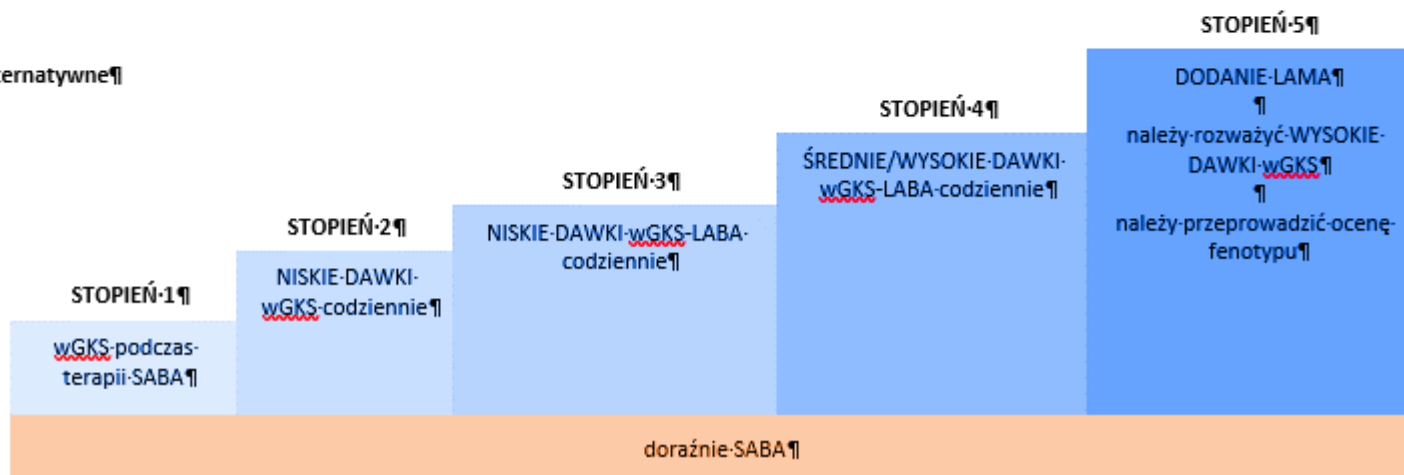
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 3. Stopnie leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA (GINA 2022).

postępowanie preferowane



postępowanie alternatywne



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Preferowany algorytm leczenia zakłada, że w leczeniu 1. i 2. stopnia stosuje się preparaty zawierające **GKS wziewny i formoterol** w niskich dawkach, wyłącznie doraźnie. Takie postępowanie jest zarezerwowane przede wszystkim dla chorych nieleczonych, u których objawy w ciągu dnia występują sporadycznie (< 2x/mies.), nie ma czynników ryzyka zaostrzeń ani zaostrzeń w wywiadzie w okresie ostatnich 12 miesięcy. Stopień 3. obejmuje podawanie tych samych leków, również w niskich dawkach, jednak stosowanych jako leczenie podtrzymujące, przyjmowane codziennie, a w stopniu 4. możliwe jest zwiększenie ich dawek do średnich. W przypadku pacjentów, u których objawy choroby pozostają niekontrolowane pomimo zastosowania leczenia 4. stopnia zaleca się przede wszystkim ocenę pod kątem fenotypu astmy i jej ciężkości i rozważenie celowości leczenia dedykowanego chorym na astmę ciężką. W leczeniu doraźnym wg preferowanego algorytmu na każdym etapie stosuje się preparaty zawierające **GKS wziewny i formoterol**.

Alternatywny algorytm leczenia zakłada, że w leczeniu doraźnym stosuje się SABA. Zgodnie z tą ścieżką postępowania w leczeniu 1. stopnia należy podawać GKS wziewne, jednak jedynie w przypadku gdy konieczne jest zastosowanie SABA. W stopniu 2. zaleca się leczenie podtrzymujące codziennymi niskimi dawkami wziewnych GKS, a jeśli nie pozwala ono na osiągnięcie kontroli choroby należy rozpocząć leczenie stopnia 3. – podawanie niskich dawek wziewnych GKS i LABA. W stopniu 4. zaleca się zwiększenie dawek wziewnych GKS i LABA do średnich lub wysokich, natomiast w stopniu 5. ocenę pod kątem fenotypu astmy i jej ciężkości i rozważenie celowości leczenia dedykowanego chorym na astmę ciężką.

Większość leków kontrolujących chorobę doprowadza do poprawy stanu klinicznego po około 1-2 tygodniach, natomiast pełny efekt kliniczny może być zaobserwowany dopiero po upływie 3-4 miesięcy. W niektórych ciężkich przypadkach astmy nawet jeszcze później. W przypadku braku uzyskania kontroli po zastosowaniu 3. stopnia leczenia sugeruje się weryfikację poprawności rozpoznania i rozważenie możliwości innych chorób o podobnym obrazie oraz przyczyn astmy ciężkiej. Z kolei, w przypadku uzyskania kontroli objawów astmy konieczne jest ciągle monitorowanie w celu utrzymania tego efektu i określenia najniższego stopnia oraz najmniejszych skutecznych dawek leków. Jeśli udaje się utrzymać kontrolę astmy przez co najmniej 3 miesiące, można rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że taką redukcję trzeba przeprowadzać po uwzględnieniu wszystkich indywidualnych aspektów, np. nie powinno się zmniejszać intensywności w czasie trwającej infekcji dróg oddechowych czy w ciąży) (*Świerczyńska-Krępa 2022*). W tabeli poniżej przedstawiono proponowane postępowanie mające na celu zmniejszenie intensywności leczenia.

Tabela 14. Proponowane postępowanie mające na celu zmniejszenie intensywności leczenia astmy (Świerczyńska-Krępa 2022).

Leczenie	Proponowane zmniejszenie intensywności leczenia
GKS wziewny w monoterapii lub z LABA	Zmniejszenie dawki GKS o 50% albo zmiana dawkowania GKS na 1xdz (u pacjentów przyjmujących GKS wziewny w małej dawce [sam lub z LABA]); u chorych przyjmujących GKS wziewny w małej dawce dołączenie leku przeciwleukotrienowego ułatwia dalszą redukcję GKS.
GKS wziewny i formoterol (przyjmowane regularnie i do- rażnie)	Zmiana preparatu na zawierający mniejszą o 50% dawkę GKS wziewnego.
GKS doustne (oprócz GKS wziewnego w dużej dawce i LABA)	Stopniowe zmniejszanie dawki GKS doustnego, a następnie podawanie go co drugi dzień (ocena odsetka eozynofilii w płwocinie indukowane ułatwia dostosowywanie dawki GKS doustnego).

W większości przypadków redukcja dawki GKS doustnego o 25-50% co 3 miesiące jest możliwa i bezpieczna. Jeśli astma jest dobrze kontrolowana i nie występują objawy podmiotowe przy zastosowaniu małych dawek GKS wziewnego lub leku leukotrienowego przez ostatnie 6-12 miesięcy i nie stwierdza się czynników ryzyka zaostrzeń – można podjąć próbę całkowitego odstawienia leku kontrolującego. Należy jednak pamiętać, że astma oskrzelowa jest chorobą o zmiennym nasileniu i nawet przy całkowitym odstawieniu leczenia konieczne są okresowe kontrole choroby (Świerczyńska-Krępa 2022).

2.10.1 Wytyczne kliniczne

Przeglądem krajowych polskich, międzynarodowych i krajowych zagranicznych krajowych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia astmy ciężkiej niekontrolowanej objęto zalecenia towarzystw naukowych. Do przeglądu włączono opracowania opublikowane w latach 2016-2023 w języku angielskim, międzynarodowe lub odnoszące się do poszczególnych krajów Europejskich lub Ameryki Północnej.

Uwzględniono wyłącznie dokumenty odnoszące się do leczenia astmy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, bez ich modyfikacji z uwagi na pandemię COVID-19. Nie uwzględniano również dokumentów, w których rozważano zmianę sposobu podawania leków (np. podanie domowe leków biologicznych) lub które stanowiły opracowania/podsumowania zbiorcze opisujące wytyczne kliniczne.

Zidentyfikowano 10 dokumentów towarzystw naukowych / innych grup eksperckich spełniających przyjęte kryteria, w tym:

- 1 dokument zawierający wytyczne polskie krajowe Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2020 r. (*PTA/PTChP 2020*¹);
- 2 dokumenty zawierające wytyczne międzynarodowe: *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2022 r. (*GINA 2022*); *European Respiratory Society* (ERS) i *American Thoracic Society* (ATS) (*ERS/ATS 2020*);
- 7 dokumentów zawierających zagraniczne wytyczne krajowe: konsensus ekspertów kanadyjskich z 2023 r. (*Goodbout 2023*); wytyczne hiszpańskie *Spanish Asthma Management Guidelines* (GEMA) z 2022 r. (*GEMA 2022*); konsensus ekspertów hiszpańskich z 2021 r. (*Delgado 2021*); wytyczne amerykańskich ekspertów *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) oraz *National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee* (NAEPPCC) (*NHLBI/NAEPPCC 2020*); wytyczne brytyjskie *British Thoracic Society* (BTS) i *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2019 r. (*BTS/SIGN 2019*); wytyczne szwajcarskie *The Swiss Guidelines* z 2018 r. (*Rothe 2018*); wytyczne kanadyjskie *Canadian Thoracic Society* z 2017 r. (*CTS 2017*²).

Data ostatniego wyszukiwania: 09.05.2023 r.

2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono stanowisko **Polskiego Towarzystwa Alergologicznego** (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczące terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce. Autorzy dokumentu wyróżniają możliwość leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej przy zastosowaniu terapii biologicznej ukierunkowanej na IgE (omalizumab), IL-5 (reslizumab, mepolizumab), receptor dla IL-5 (benralizumab) oraz receptor dla IL-4 (dupilumab). Zalecenia dotyczące kwalifikacji pacjentów do leczenia wymienionymi lekami biologicznymi sformułowano w oparciu o obowiązujące w momencie tworzenia dokumentu zapisy programu lekowego dedykowanego chorym na astmę. W dokumencie zawarto adnotację, że specjaliści zajmujący się kwalifikacją i terapią pacjentów w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej są zobowiązani do śledzenia aktualizacji i zmian zapisów w treści programu (*PTA 2020*), w związku z czym odstąpiono od przytaczania kryteriów kwalifikacji zamieszczonych w dokumencie oryginalnym. Opis aktualnie obowiązującego programu lekowego zamieszczono w rozdziale 2.10.2.

¹ Odnaleziono również nowsze zalecenia opracowane przez PTA, PTChP oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (STAN3T) (*PTA/PTChP/STAN3T 2023*), jednak nie zamieszczono w nich szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z astmą ciężką w wieku co najmniej 12 lat.

² wytyczne oznaczono jako aktualne, w trakcie aktualizacji (*under review*)

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

2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

Szczegółowo zalecenia zagraniczne włączone do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15. Wytyczne kliniczne dot. terapii zalecanych w leczeniu ciężkiej astmy.

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
Wytyczne międzynarodowe	
<p>GINA 2022 (międzynarodowe) [GINA 2022]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DEFINICJA ASTMY CIĘŻKIEJ: choroba niekontrolowana pomimo stosowania się do zaleceń zawartych na 4 lub 5 stopniu leczenia i zwalczania czynników wpływających na przebieg choroby lub z pogorszeniem objawów po próbie redukcji wysokich dawek leków • Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia <ul style="list-style-type: none"> ○ Ocena fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej wykonywana jest podczas przyjmowania wysokich dawek ICS (lub najniższych możliwych dawek OCS). ○ Zasadnicze znaczenie ma wykrzywie typu 2 zapalenia charakteryzującego się: eozynofilią krwi obwodowej $\geq 150/\mu\text{l}$ i/lub FeNO ≥ 20 ppb i/lub eozynofilią w płwocinie $\geq 2\%$ i/lub klinicznym pogorszeniem astmy po kontakcie z alergenem i/lub koniecznością stosowania podtrzymujących OC ○ W przypadku stwierdzenia typu 2 zapalenia zaleca się, aby rozważyć leczenie dodatkowe lekami biologicznymi (add-on) u pacjentów z zaostrzeniami lub niewystarczającą kontrolą objawów podczas leczenia wysokimi dawkami ICS-LABA, u których stwierdza się: eozynofilię krwi obwodowej lub markery alergiczne lub konieczne jest stosowanie podtrzymujących OCS <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku ciężkiej astmy alergicznej (dodatnie testy skórne lub obecność specyficznych IgE; całkowite stężenie IgE i masa ciała w granicach przyjętego dawkowania; zaostrzenia w ostatnim roku) można rozważyć leki anty-IgE (omalizumab); ▪ w przypadku ciężkiej astmy eozynofilowej (zaostrzenia w ostatnim roku; eozynofilia krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$) można rozważyć leki anty-IL5/anty-IL5R (benralizumab, mepolizumab, reslizumab); ▪ przypadku ciężkiej astmy eozynofilowej/zapalenia typu 2 (zaostrzenia w ostatnim roku; eozynofilia krwi obwodowej $\geq 150/\mu\text{l}$ lub FeNO ≥ 25 ppb; konieczność leczenia podtrzymującego OCS) można rozważyć leki anty-IL4R (dupilumab); ▪ w przypadku ciężkiej astmy (zaostrzenia w ostatnim roku) można rozważyć leki anty-TSLP (tezepelumab); ○ Jeśli leczenie biologiczne nie jest dostępne można: <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozważyć wyższe dawki ICS; rozważyć leczenie nie biologiczne (add-on) (np. LABA, tiotropium, LM/LTRA, makrolidy); rozważyć dodanie niskich dawek OCS; zakończyć nieskuteczne terapie dodatkowe (add-on) • ZALECENIA: <ul style="list-style-type: none"> ○ Skojarzenie wysokich dawek GKS wziewnych z LABA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się rozważenie takiego postępowania u pacjentów dorosłych i młodzieży, podkreśla się jednak niewielką korzyść kliniczną wynikającą z zastosowania wzrastających dawek wziewnych GKS [A]; ▪ Wysokie dawki GKS zalecane wyłącznie w ramach badań klinicznych przez 3-6 miesięcy w przypadkach, gdy nie udaje się osiągnąć kontroli objawów astmy przy zastosowaniu średnich dawek GKS wziewnych z LABA i/lub trzecim lekiem kontrolującym przebieg (LTRA lub teofilina o powolnym uwalnianiu) [B]; ○ Dołączenie tiotropium: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się dołączenie tiotropium u pacjentów w wieku ≥ 6 lat, u których leczenie skojarzone wziewnym GKS z LABA nie pozwala na zadowalającą kontrolę objawów. Dołączenie tego leku umiarkowanie poprawia funkcjonowanie płuc [A];

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dołączenie tiotropium umiarkowanie wydłuża czas do ciężkiego zaostrzenia astmy wymagającego GKS doustnych [A]; ○ Dołączenie azytromycyny zaleca się u dorosłych z przetrwałą astmą objawową pomimo umiarkowanych do wysokich dawek wziewnych GKS i LABA. Dołączenie tego leku redukuje liczbę zaostrzeń astmy i poprawia jakość życia chorych [B]; przed dołączeniem azytromycyny pacjent powinien mieć przeprowadzone badanie EKG oraz badanie płwociny na obecność atypowych bakterii; leczenie powinno trwać co najmniej 6 miesięcy; ○ Dołączenie omalizumabu zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z umiarkowaną lub ciężką alergiczną astmą niekontrolowaną po zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [A]; ○ Dołączenie mepolizumabu zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [A]; ○ Dołączenie reslizumabu zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [A]; ○ Dołączenie benralizumabu zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 [A]; ○ Dołączenie dupilumabu zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą typu 2 lub astmą wymagającą podtrzymującego leczenia GKS doustnymi [A]; ○ Dołączenie tezepelumabu zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą [A]; ○ Leczenie na podstawie badania płwociny indukowanej zaleca się u pacjentów dorosłych z utrzymującymi się objawami choroby i/lub zaostrzeniami pomimo zastosowania wysokich dawek wziewnych GKS lub wziewnych GKS z LABA. Leczenie może być dostosowane do poziomu eozynofili ($>3\%$) w indukowanej płwocinie [A]; ○ Dołączenie termoplastyki oskrzeli – postępowanie może być rozważone u niektórych dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy. Długotrwała skuteczność takiego postępowania nie jest znana [B]; ○ Dołączenie niskich dawek doustnych GKS może być rozważone u niektórych pacjentów z ciężką astmą jako ostatnia opcja leczenia [D].
<p>ERS i ATS (międzynarodowe) [ERS/ATS 2020]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dołączenie leków anty-IL5 (mepolizumab, reslizumab) można rozważyć u dorosłych pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą eozynofilową [rekomendacja warunkowa; jakość dowodów niska]; Leczenie należy rozpoczynać u chorych z poziomem eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ [rekomendacja silna; jakość dowodów niska]; • Dołączenie dupilumabu zaleca się u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową i ciężką astmą kortykosteroidozależną niezależnie od poziomu eozynofili [rekomendacja warunkowa; jakość dowodów niska]; • Sugeruje się, że poziom eozynofili $\geq 260/\mu\text{l}$ pozwala na identyfikację młodzieży (> 12 r.ż.) i dorosłych z ciężką astmą alergiczną odnoszących największe korzyści z leczenia anty-IgE (omalizumabem) [rekomendacja warunkowa; jakość dowodów niska]; • Sugeruje się, że FeNO $\geq 19,5$ ppb pozwala na identyfikację młodzieży (> 12 r.ż.) i dorosłych z ciężką astmą alergiczną odnoszących największe korzyści z leczenia anty-IgE (omalizumabem) [rekomendacja warunkowa; jakość dowodów niska]; • Dołączenie tiotropium zaleca się u dzieci, młodzieży i dorosłych z ciężką niekontrolowaną astmą pomimo zastosowania leczenia stopnia 4-5 wg GINA lub 5 wg NAEPP [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana]; • Zaleca się rozważenie terapii makrolidami w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy u dorosłych pacjentów, u których pomimo zastosowania leczenia stopnia 5 wg GINA/NAEPP utrzymują się objawy lub choroba nie jest kontrolowana [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska]; • Nie zaleca się przewlekłego leczenia makrolidami u dzieci i młodzieży z ciężką niekontrolowaną astmą [rekomendacja warunkowa, jakość dowodów niska];

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
Wytyczne krajowe (kraje Europy, Ameryki Płn.)	
Konsensus ekspertów kanadyjskich [Goodbout 2023]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dostęp do leczenia biologicznego</u> jest podstawowym warunkiem poprawy wyników leczenia pacjentów z ciężką astmą w Kanadzie [konsensus 97%]; • <u>Wybór leku biologicznego</u> powinien być podyktowany fenotypem pacjenta (w tym wywiadem klinicznym np. zaostrzeniami, wiekiem wystąpienia), chorobami współistniejącymi, oceną biomarkerów i wynikami spirometrii [konsensus 100%]; • <u>Kolejne wytyczne kanadyjskie</u> dedykowane chorym na astmę ciężką powinny zawierać pragmatyczne i praktyczne wskazówki dotyczące rozpoczęcia i wyboru leku [konsensus 97%]
GEMA (wytyczne hiszpańskie) [GEMA 2022]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dołączenie omalizumabu</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\leq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$; • <u>Dołączenie mepolizumabu</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\leq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\geq 150/\mu\text{l}$; • <u>Dołączenie reslizumabu</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$; • <u>Dołączenie benralizumabu</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$; • <u>Dołączenie dupilumabu</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\leq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\geq 150/\mu\text{l}$; • <u>Dołączenie azytromycyny</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie nie-T2, niealergiczo-eozynofilową; • <u>Termoplastykę oskrzeli</u> zaleca się u pacjentów z astmą o fenotypie nie-T2, niealergiczo-eozynofilową; • <u>Doustne GKS</u> są ostateczną opcją leczenia chorych z astmą ciężką;
konsensus ekspertów hiszpańskich [Delgado 2021]	<ul style="list-style-type: none"> • DEFINICJA ASTMY CIĘŻKIEJ: choroba wymagająca stosowania wielu leków w dużych dawkach (leczenie stopnia 5-6 wg GEMA i 5 wg wytycznych GINA), u pacjentów, u których udowodniono prawidłową technikę inhalacji, przestrzeganie zaleceń lekarskich, a choroby współistniejące i czynniki obciążające są właściwie kontrolowane; • <u>Dołączenie omalizumabu</u> zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z niekontrolowaną ciężką alergiczną astmą. Nie należy stosować omalizumabu jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z astmą niealergiczną. • <u>Dołączenie leków anty-IL5 i/lub anty-IL5R:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Dołączenie mepolizumabu</u> zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z niekontrolowaną ciężką astmą i poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$; ○ <u>Dołączenie benralizumabu</u> zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z niekontrolowaną ciężką astmą i poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$; ○ <u>Dołączenie reslizumabu</u> zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z niekontrolowaną ciężką astmą i poziomem eozynofilów $\geq 400/\mu\text{l}$; ○ U wszystkich pacjentów z ciężką astmą alergiczną i fenotypem eozynofilowym przy nieadekwatnej odpowiedzi na omalizumab; ○ <u>Dołączenie dupilumabu</u> zaleca się u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną i ciężką astmą o fenotypie T_H2 (dla którego charakterystyczne są FeNO ≥ 25 ppb i/lub poziom eozynofilów $\geq 150/\mu\text{l}$) zależnie lub nie od stosowania doustnych GKS
NHLBI i NAEPPCC (wytyczne	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dołączenie omalizumabu</u> można rozważyć u pacjentów w wieku 5-11 lat z niekontrolowaną astmą ciężką pomimo zastosowania leczenia stopnia 4-5;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
amerykańskie) [NHLBI/ NAEPPCC 2020]	<ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumab, reslizumab i benralizumab mogą zostać rozważone w leczeniu pacjentów z ciężką postacią astmy leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS [siła rekomendacji A]; • Omalizumab może zostać rozważony u pacjentów z dużym obciążeniem doustnymi GKS [siła rekomendacji BB]
BTS i SIGN (wytyczne brytyjskie) [BTS/SIGN 2019]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>W ramach 4. stopnia leczenia u młodzieży (≥ 12 lat) i osób dorosłych, którzy doświadczyli ≥ 1 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku należy zastosować, zarówno w ramach leczenia podtrzymującego jak i doraźnego, skojarzenie niskiej dawki wziewnych GKS i formoterolu. Terapia ta jest bardziej efektywna niż utrzymanie zastosowanie skojarzenia wziewnych GKS i LABA w tej samej dawce lub wyższych dawkach wziewnych GKS. Alternatywnie można rozważyć podanie tiotropium za pomocą inhalatora typu miękkiej mgły w dawce 5 µg/dzień;</u>
The Swiss Guidelines (wytyczne szwajcarskie) [Rothe 2018]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>W ramach 5. stopnia leczenia, u pacjentów, którzy doświadczają nawracających objawów lub zaostrzeń pomimo zastosowania leczenia 4. stopnia można rozważyć:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u> dodanie do schematu leczenia omalizumabu u osób z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną;</u> ○ <u> dodanie do schematu leczenia tiotropium podawanego za pomocą inhalatora typu miękkiej mgły w dawce 5 µg/dzień u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaostrzeniami w wywiadzie;</u> ○ <u> dodanie do schematu leczenia mepolizumabu u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą eozynofilową;</u> ○ <u> dodanie do schematu leczenia niskich dawek doustnych GKS;</u> ○ <u> termoplastykę oskrzeli wybranym chorym</u>
CTS (wytyczne kanadyjskie) [CTS 2017]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U osób w wieku ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą stosujących wziewne kortykosteroidy/LABA możliwe jest dodanie do schematu leczenia bromku tiotropium w dawce 5 µg (2 inhalacje po 2,5 µg) 1 × dziennie, gdyż wykazano, że postępowanie takie jest bezpieczne i dobrze tolerowane;</u> • <u>Zastosowanie omalizumabu można rozważać u osób w wieku ≥ 6 lat z ciężką astmą, które jest niewystarczająco kontrolowana pomimo wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i przynajmniej jednego innego leku i które są uczulone na przynajmniej jeden alergen całoroczny z stężeniem IgE w surowicy między 30-1300 IU/ml (osoby w wieku 6-11 lat) lub 30-700 IU/ml (≥ 12 lat). Ze względu na znane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem wziewnych kortykosteroidów w wysokich dawkach u dzieci, stosowanie omalizumabu powinno być rozważone u dzieci i młodzieży, u których odnotowano wielokrotnie zaostrzenia lub słabą kontrolę po przerwaniu terapii wziewnymi kortykosteroidami w umiarkowanych do wysokich dawkach oraz co najmniej jednym innym lekiem;</u> • <u>Terapie anty-IL5 mogą być rozważone u dorosłych pacjentów ≥ 18 r.ż. z ciężką eozynofilową postacią astmy oskrzelowej, u których obserwuje się nawracające zaostrzenia choroby pomimo optymalnego leczenia uwzględniającego wysokie dawki wziewnych GKS i co najmniej jednym lekiem kontrolującym przebieg choroby</u>

FeNO – frakcjonowane stężenie tlenu azotu (z ang. *fraction exhaled nitric oxide*); GKS – glikokortykosteroidy; ICS – glikokortykosteroidy wziewne (z ang. *inhaled corticosteroids*); IL – interleukina; NAEPP – *The National Asthma Education and Prevention Program*; OCS – glikokortykosteroidy doustne (z ang. *oral corticosteroids*)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długo-działające β 2-mimetyki lub glikokortykosteroidy doustne.

Populacja docelowa dla ocenianej interwencji dotyczy pacjentów z ciężką niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania standardowego leczenia podstawowego (SoC) – dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Oznacza to stopień 5 leczenia astmy wg GINA, gdzie chory przyjmuje wysokie dawki wziewnych GKS w połączeniu z LABA jako podstawę terapii i w którym należy przeprowadzić ocenę fenotypu astmy i jeżeli to możliwe, w zależności od tej oceny, rozważyć dołączenie właściwego przeciwciała monoklonalnego. Wobec powyższego połączenie wziewnych GKS (w wysokich dawkach)-LABA-doustnych GKS w niniejszym dokumencie zostało uznane jako minimalny i podstawowy standard postępowania (SoC).

Celem przeglądu było wskazanie terapii rekomendowanych jako leczenie uzupełniające do SoC dla pacjentów z ciężką astmą.

We wszystkich odnalezionych dokumentach wyodrębniano tak zdefiniowaną populację chorych, podając mniej lub bardziej ogólne zasady doboru właściwej dla nich terapii uzupełniającej. Zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują, że w populacji tej możliwe do zastosowania są:

- leki biologiczne:
 - **anty-TSLP – tezepelumab**: w przypadku wszystkich pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą (GINA 2022);
 - **anty-IgE – omalizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną po zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 wg GINA (GINA 2022); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą alergiczną [największą korzyść z leczenia odnoszą pacjenci z poziom eozynofilów $\geq 260/\mu\text{l}$ lub FeNO $\geq 19,5$] (ERS/ATS 2020); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\leq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ (GEMA 2022); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z niekontrolowaną ciężką alergiczną astmą [nie należy stosować omalizumabu jako leku

pierwszego wyboru u pacjentów z astmą niealergiczną] (*Delgano 2021*); w przypadku u pacjentów w wieku 5-11 lat z niekontrolowaną astmą ciężką pomimo zastosowania leczenia stopnia 4-5 (*NHLBI/NAEPPCC 2020*); w przypadku u pacjentów z dużym obciążeniem doustnymi GKS (*BTS/SIGN 2019*); w przypadku u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, którzy doświadczają nawracających objawów lub zaostrzeń pomimo zastosowania leczenia stopnia 4 wg GINA (*Rothe 2018*); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z ciężką astmą, które jest niewystarczająco kontrolowana pomimo wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i przynajmniej jednego innego leku i które są uczulone na przynajmniej jeden alergen całoroczny z stężeniem IgE w surowicy między 30-1300 IU/ml (osoby w wieku 6-11 lat) lub 30-700 IU/ml (≥ 12 lat) (*CTS 2017*);

o **anty-IL5:**

- **mepolizumab:** w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 wg GINA (*GINA 2022*); w przypadku pacjentów dorosłych z ciężką eozynofilową astmą z poziomem eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ (*ERS/ATS 2020*); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\leq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\geq 150/\mu\text{l}$ (*GEMA 2022*); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z niekontrolowaną ciężką astmą i poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ (*Delgano 2021*); w przypadku pacjentów z ciężką postacią astmy leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS (*BTS/SIGN 2019*); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą eozynofilową, którzy doświadczają nawracających objawów lub zaostrzeń pomimo zastosowania leczenia stopnia 4 wg GINA (*Rothe 2018*);
- **reslizumab:** w przypadku pacjentów w wieku ≥ 18 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 wg GINA (*GINA 2022*); w przypadku pacjentów dorosłych z ciężką eozynofilową astmą z poziomem eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ (*ERS/ATS 2020*); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ (*GEMA 2022*); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z niekontrolowaną ciężką astmą i poziomem

eozynofilów $\geq 400/\mu\text{l}$ (*Delgado 2021*); w przypadku pacjentów z ciężką postacią astmy leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS (*BTS/SIGN 2019*);

- **anty-IL5R – benralizumab:** w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia stopnia 4-5 wg GINA (*GINA 2022*); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ (*GEMA 2022*); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z niekontrolowaną ciężką astmą i poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ (*Delgado 2021*); w przypadku pacjentów z ciężką postacią astmy leczonych wysokimi dawkami doustnych GKS (*BTS/SIGN 2019*);
- **anty-IL4R – dupilumab:** w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą typu 2 lub astmą wymagającą podtrzymującego leczenia GKS doustnymi (*GINA 2022*); w przypadku pacjentów dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową i ciężką astmą kortykosteroidozależną niezależnie od poziomu eozynofilów (*ERS/ATS 2020*); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie T2 alergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\leq 300/\mu\text{l}$ oraz u pacjentów z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów $\geq 300/\mu\text{l}$ lub $\geq 150/\mu\text{l}$ (*GEMA 2022*); w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną i ciężką astmą o fenotypie T_H2 (dla którego charakterystyczne są FeNO ≥ 25 ppb i/lub poziom eozynofilów $\geq 150/\mu\text{l}$) zależnie lub nie od stosowania doustnych GKS (*Delgado 2021*).

Należy jednak zwrócić uwagę, że w standardach leczenia astmy wg GINA pacjenci z ciężką postacią astmy oskrzelowej, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów pomimo zastosowania maksymalnych dawek leków 4. i 5. stopnia możliwym postępowaniem dodatkowym jest dołączenie dalszych leków, wśród których można wymienić np. tiotropium i LTRA. Natomiast u wszystkich chorych w każdym stopniu leczenia rekomenduje się doraźne stosowanie SABA np. przy pogorszeniu objawów lub przed planowanym wysiłkiem. Zaleca się:

- **leki niebiologiczne:**

- **bromek tiotropium** – w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat, u których leczenie skojarzone wziewnym GKS z LABA nie pozwala na zadowalającą kontrolę objawów (*GINA 2022*); w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych z ciężką niekontrolowaną astmą pomimo zastosowania leczenia stopnia 4-5 wg GINA lub 5 wg NAEPP (*ERS/ATS 2020*); pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo leczenia stopnia 4 wg GINA (*Rothe 2018*);

- **azytromycynę** – w przypadku pacjentów dorosłych z przetrwałą astmą objawową pomimo umiarkowanych do wysokich dawek wziewnych GKS i LABA (*GINA 2022*); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie nie-T2, niealergicznno-eozynofilową (*GEMA 2022*);
- **GKS doustne w niskich dawkach** – u niektórych pacjentów z ciężką astmą jako ostatnia opcja leczenia (*GINA 2022, Rothe 2018, GEMA 2022*);
- **termoplastykę oskrzeli** – w przypadku niektórych dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy (*GINA 2022, Rothe 2018*); w przypadku pacjentów z astmą o fenotypie nie-T2, niealergicznno-eozynofilową (*GEMA 2022*).

2.10.2 Finansowanie leczenia przeciwastmatycznego w Polsce

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia finansowaniem w warunkach polskich w leczeniu astmy oskrzelowej objęte są preparaty stosowane w ramach leczenia doraźnego, kontrolującego przebieg choroby oraz immunomodulującego. Wśród terapii stosowanych doraźnie wyróżnia się możliwość zastosowania β -mimetyków krótkodziałających, leków przeciwcholinergicznych oraz doustnych glikokortykosteroidów. W ramach długotrwałej terapii kontrolującej przebieg choroby refundacją w Polsce objęte są grupy leków: β -mimetyki długodziałające, wziewne glikokortykosteroidy, leki przeciwcholinergiczne oraz preparaty złożone w tym połączenie budesonidu z formoterolem, flutykazonu z salmeterolem, beklometazonu z formoterolem, indakaterolu z mometazonem, indakaterolu z bromkiem glikopironium i mometazonem oraz fenoterolu z ipratropium. Z kolei wśród leków należących do preparatów immunomodulujących wyróżnia się leki biologiczne oraz metyloksantyny. Doustnie podawana teofilina z grupy metyloksantyn jest objęta finansowaniem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w leczeniu i zapobieganiu skurczom oskrzeli w przewlekłych chorobach układu oddechowego, w tym w astmie oskrzelowej. W tabeli poniżej przedstawiono grupy leków refundowanych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej wraz z wskazaniami rejestracyjnymi i refundacyjnymi.

Tabela 16. Leki refundowane w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
Leki stosowane doraźnie				
B-MIMETYKI WZIEWNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE (SABA)	FENOTEROL [Berotec N]	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie objawowe ostrych napadów astmy oskrzelowej oraz innych stanów z odwracalnym zwężeniem dróg oddechowych, np. przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli. U pacjentów z napadami astmy oskrzelowej lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), reagującą na leczenie steroidami, należy brać pod uwagę jednoczesne leczenie przeciwzapalne. Zapobieganie napadom astmy wysiłkowej (<i>ChPL Berotec N 2014</i>). 	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wziewna
	SALBUTAMOL [Aspulmo, Buventol easyhaler, Sabumalin, Salbutamol hasco, Ventolin]	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie skurczu oskrzeli lub odwracalnej obturacji dróg oddechowych. Zapobiegawczo przed wysiłkiem fizycznym u pacjentów z astmą wysiłkową, a także przed przewidywanym kontaktem z alergenami wywołującymi zwykle napady duszności. <p>Produkt leczniczy szczególnie zalecany w leczeniu astmy o łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim przebiegu pod warunkiem, że jego zastosowanie nie opóźnia rozpoczęcia podawania wziewnych glikokortykosteroidów. (<i>ChPL Aspulmo 2018</i>).</p>		
LEKI PRZECIWC HOLI- NERGICZNE KRÓTKO- DZIAŁAJĄCE	IPRATROPIUM [Atrodil, Atrovent, Atrovent N, Ipravent Inhaler]	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany jako produkt rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym stanów Astma; Przewlekła ob- skurczowych oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc- POChP (obejmują- turacyjna choroba- cej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc) oraz w astmie oskrzelowej (<i>ChPL płuc; Eozynofilowe za- Atrodil 2014</i>). 	Astma; Przewlekła ob- turacyjna choroba płuc; Eozynofilowe za- palenie oskrzeli.	
DOUSTNE GKS	PREDNIZON [Encorton]	<ul style="list-style-type: none"> Astma oskrzelowa (<i>ChPL Encorton 2021</i>). 	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Doustna
	PREDNIZOLON [Encortolon, Predasol]	<ul style="list-style-type: none"> Astma oskrzelowa (<i>ChPL Encortolon 2013</i>). 		
	METYLOPREDNIZOLON [Depo-medrol, Medrol, Meprelon, Metypred, Solu-medro]	<ul style="list-style-type: none"> Astma oskrzelowa (<i>ChPL Metypred 2019</i>). 		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
Leki kontrolujące przebieg choroby				
B-MIMETYKI WZIEWNE DŁUGO- DZIAŁAJĄCE (LABA)	FORMOTEROL [Foradil, Zafiron, Oxodil PPH, Atimos, Forastmin, Formoterol Rasyhaler, Oxis Turbohaler]	<ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie i leczenie zwężenia oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową, jako uzupełnienie terapii kortykosteroidami podawanymi wziewnie (<i>ChPL Foradil 2018</i>). 	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Wziewna
	SALMETEROL [Pulmoterol, Serevent, Serevent Dysk]	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewłękłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami). Wskazany u pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem. U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby. (<i>ChPL Pulmoterol 2020</i>). 		
GKS WZIEWNE	BUDEZONID [BDS N, Benodil, Budesonide Easyhaler, Budezonid LEK-AM, Budiair, Budixon Neb, Miflonide Breezhaler, Nebbud, Pulmicort, Pulmicort Turbohaler, Ribuspir]	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane (<i>ChPL Nebbud 2021</i>). 		
	CYKLEZONID [Alvesco]	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie przewłękłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) (<i>ChPL Alvesco 2014</i>). 		
	FLUTYKAZON [Flutixon Neb, Flixotide, Flixotide Dysk, Flutixon, Flurhinal]	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany u dorosłych w zapobiegawczym leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> o astmy łagodnej – u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela; o astmy umiarkowanej – niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela; 		

**TEZSPIRE™
(tezepelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
		<ul style="list-style-type: none"> o astmy ciężkiej – u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy. <p>Rozpoczęcie stosowania propionianu flutykazonu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki steroidów stosowanych doustnie albo całkowicie je odstawić (<i>ChPL Flutixon 2015</i>).</p>		
	MOMETAZON [Asmanex Twisthaler]	<ul style="list-style-type: none"> Przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu podtrzymującym przewlekłej astmy oskrzelowej (<i>ChPL Asmanex Twisthaler 2013</i>). 		
LEKI PRZECIWLEUKOTRIE- NOWE (LTRA)	MONTELUKAST [Asmenol, Astmodil, Milukante, Monkasta, Montelukast Bluefish, Montelukast Sandoz, Orilukast, Promonta, Romilast]	<ul style="list-style-type: none"> Stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi β-agonistami są niezadowalające. Może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych. Stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny. (<i>ChPL Asmenol 2016</i>). 		Doustna
DŁUGODZIAŁAJĄCY ANTAGONIŚCI MU- SKARYNOWI (LAMA)	TIOTROPIUM [Braltus, Spiriva, Srivasso, Spiriva Respimat]	<ul style="list-style-type: none"> Wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (<i>ChPL Braltus 2019</i>). 	Brak refundacji w leczeniu astmy oskrzelowej	Wziewna
PREPARATY ZŁOŻONE	BUDEZONID + FORMOTEROL [Airbufo Forspiro, Symbicort Turbohaler, Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort]	<ul style="list-style-type: none"> Przeznaczony do systematycznego leczenia pacjentów z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2-adrenergicznych, gdy: <ul style="list-style-type: none"> o leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów β_2-adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub o objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2-adrenergicznych stosowanych osobno. (<i>ChPL Symbicort Turbohaler 2020</i>). 	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli.	Wziewna

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
	FLUTYKAZON + SALMET- EROL [AirFluSal Forspiro, Asaris, Aurodisc, Combaterol, Duexon, Duexon Pro, Fluticomb, Salflumix Easyhaler, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Symfusa]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskazany do systematycznego leczenia astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długo działającego β2-mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótko działającego β2-mimetyku, stosowanego doraźnie, lub ○ u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długo działającym β2-mimetykiem. (<i>ChPL Asaris 2012</i>). 		
	BEKLOMETAZON + FOR- MOTEROL [Fostex, Formodual, Trimbaw]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty): <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego β2-agonisty lub ○ u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β2-agonistów. (<i>ChPL Fostex 2020</i>). 		
	FENOTEROL + IPRATROTIIUM [Berodual, Berodual N]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych: astmy oskrzelowej oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc. (<i>ChPL Berodual 2005</i>). 		
	INDAKATEROL + MOMETA- ZON [Aectura Breezhaler]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków (<i>ChPL Aectura Breezhaler 2023</i>). 	Podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków	Wziewna
	INDAKATEROL + BROMEK GLIKOPIRONIUM +	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem 	Podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których	Wziewna

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Grupa	Lek [produkt leczniczy]	Wskazanie zarejestrowane	Wskazanie refundowane	Postać
	MOMETAZON [Enerzair Breezhaler]	i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku (<i>ChPL Enerzair Breezhaler 2023</i>).	nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mietykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku	
Leki o działaniu immunomodulującym				
METYLOKSANTYNY	TEOFILINA [Euphyllin Long, Theospirex Retard]	<ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (<i>ChPL Theospirex Retard 2014</i>). 	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Doustna

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W Polsce leczenie biologiczne chorych na ciężką astmę odbywa się w ramach dedykowanego programu lekowego (B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)*).

Aktualnie program lekowy B.44 obejmuje leczenie: benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Tabela 38 w załączniku przedstawia informacje dotyczące substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego B.44., natomiast Tabela 39 w załączniku przedstawia informacje dotyczące finansowanie terapii stanowiących SoC.

Tabela poniżej zawiera porównanie kryteriów kwalifikacji do leczenia aktualnie uwzględnionymi w programie lekowym terapiami z zakresem ich wskazań rejestracyjnych. Pełną treść obowiązującego programu lekowego zawiera Tabela 40. Załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ.

Tabela 17. Kryteria rejestracyjne oraz kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ) dla poszczególnych leków biologicznych.

Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
benralizumab [Fasenra]	Produkt leczniczy Fasentra jest wskazany do stosowania w <u>podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β-mimetykami.</u>	pacjenci powyżej 18. roku życia z <u>ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/μl</u> na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub ≥ 150 komórek/μl</u> , jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$ g (w przeliczeniu na prednizon)
mepolizumab [Nucala]	Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w <u>leczeniu uzupełniającym u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową</u>	1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); 2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe; 3) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów: a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt), b) hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, c) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości, d) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa FEV1 30%), e) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ
dupilumab [Dupixent]	<u>Dorośli i młodzież</u> Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku <u>ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.</u>	pacjenci powyżej 18. roku życia z <u>ciężką, oporną na leczenie astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/μl</u> na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$g (w przeliczeniu na prednizon)³;</u>

³ zmiana obowiązuje od 1 września 2022 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
	<p><u>Dzieci w wieku od 6 do 11 lat</u></p> <p>Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenku azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); 2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe; 3) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt), b. hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, c. incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości, d. utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF >30%), e. pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów); 4) wykluczenie innych przyczyn hypereozynofilii; 5) niepalenie tytoniu; 6) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału; 7) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc. <p><u>pacjenci powyżej 12 roku z ciężką, niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); 2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u chorych, którzy stosują je przewlekłe;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
omalizumab [Xolair]	<p>Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważyć tylko u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).</p> <p>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)</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 <i>in vitro</i> na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV1 <80%), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz, u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.</p> <p>Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)</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 <i>in vitro</i> 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>	<ol style="list-style-type: none"> 3) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml; 4) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1,5 pkt), b. hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, c. incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości, d. utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV1 30%) , e. pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ 5) niepalenie tytoniu; 6) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału; 7) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne powodujących ciężki przebieg astmy. <p>pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, u dzieci w wieku 6–11 lat >400mcg lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); 2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, które stosują je przewlekłe; u dzieci w wieku 3) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml; 4) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml; 5) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt), b. hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, c. incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
		<ul style="list-style-type: none">d. utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV1 30%),e. pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Analizując zakres wskazań refundacyjnych dla poszczególnych leków biologicznych w porównaniu do wskazań rejestracyjnych widocznym jest przyjęte przez płatnika publicznego główne ograniczenie:

- dla omalizumabu (anty-IgE) doprecyzowujące populację chorych z ciężką astmą alergiczną o chorych charakteryzujących się całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml
- dla mepolizumabu i benralizumabu (leków z grupy anty-IL5) doprecyzowujące populację chorych na ciężką astmę eozynofilową o chorych charakteryzujących się określonym poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μ l, z wyjątkiem kwalifikacji pacjentów, u których konieczne było leczenie podtrzymujące wysokim dawkami GKS systemowych dla których kwalifikację przewidziano od poziomu ≥ 150 komórek/ μ l);
- dla dupilumabu doprecyzowujące populację chorych na ciężką astmę z zapaleniem typu 2 o chorych charakteryzujących się określonym poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μ l w przypadku dorosłych (lub 150 komórek, jeśli konieczne było leczenie podtrzymujące wysokim dawkami GKS systemowych)⁴ i ≥ 150 komórek/ μ l dla dzieci i młodzieży ≥ 12 r.ż.

Zakresy wskazań refundacyjnych pokrywają się jednocześnie z zalecaniami zawartymi w wytycznych klinicznych dla poszczególnych leków, a także z zakresem dowodów klinicznych dla poszczególnych terapii tj. zwykle uwzględniają populacje, w których odnotowano najwyższe korzyści kliniczne z leczenia.

⁴ zmiana obowiązuje od 1 września 2022 r.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazań rejestracyjnych lek TEZSPIRE™ jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym (*ChPL Tezspire 2023*). Podobnie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że lek ten powinien być stosowany u wszystkich chorych na astmę ciężką, niezależnie od fenotypu i obecności biomarkerów astmy alergicznej lub eozynofilowej/Th2-zależnej. Z uwagi na powyższe populację docelową dla tezepelumabu w warunkach polskich stanowią będą chorzy na astmę ciężką niekontrolowaną. W jej obrębie można wyróżnić dwie subpopulacje pacjentów ze względu na obecność cech fenotypowych astmy i poziom biomarkerów:

- spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnionych w nim leków biologicznych;
- bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych, a więc grupę o silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej.

W ramach wnioskowanego programu lekowego zakładane jest finansowanie tezepelumabu dla pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

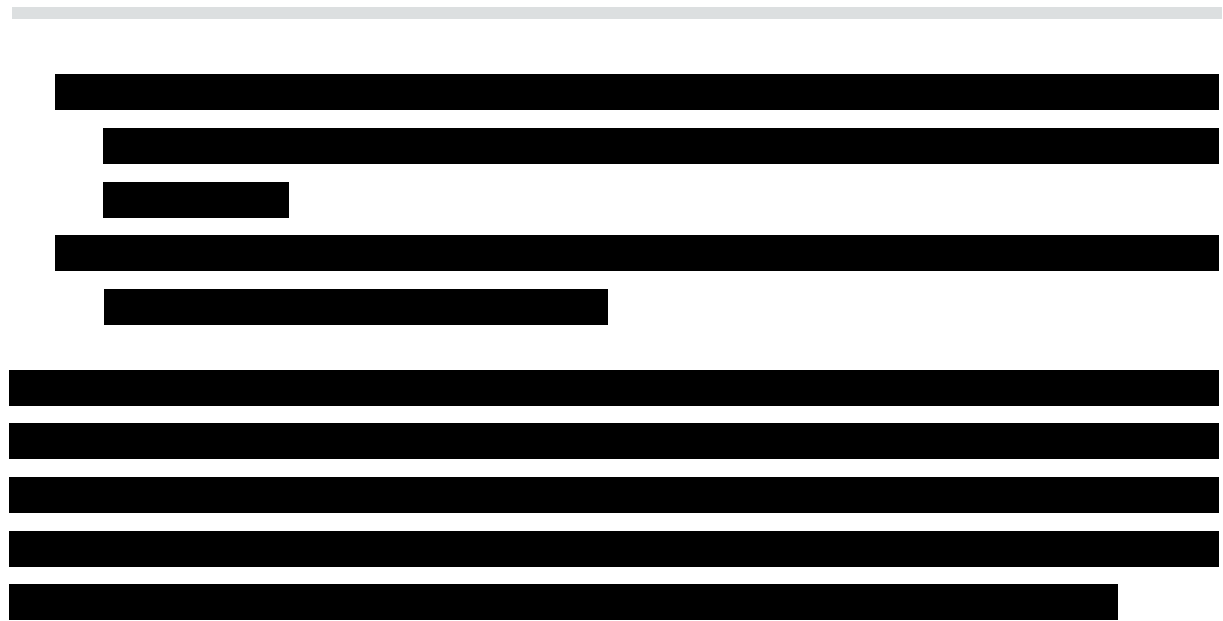
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z *ChPL Tezspire 2023*, tezepelumab jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym (*ChPL Tezspire 2023*).

Chorobowości astmy wśród dorosłych osób w Polsce została oszacowana na podstawie opracowania „NFZ o zdrowiu: Astma” (*NFZ 2020*). Na podstawie danych sprawozdawanych do Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano liczbę osób chorych na astmę w Polsce (chorobowość rejestrowaną), określoną 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. W 2019 roku takich osób było 2,17 mln (dzieci i dorosłych), z czego dorosłych pacjentów, którzy zgodnie z ustaloną definicją chorobowości rejestrowanej zostali włączeni do grupy osób z chorobowością rejestrowaną z powodu astmy w 2019 roku było 1 444,8 tys., a pacjentów w wieku od 12 do 17 lat – 179 275 osób (*NFZ 2020*).

Do leczenia lekiem TEZSPIRE™ kwalifikowani są chorzy z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym (*ChPL Tezspire 2023*).

Zgodnie z definicją GINA ciężka astma to postać astmy oskrzelowej niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby (*GINA 2022*). Raportowany w *GINA 2022* odsetek chorych z astmą ciężką wynosi 3,7% dorosłych osób z astmą (oszacowanie na podstawie badania przeprowadzonego w Holandii; *Hekking 2015*). Odsetek ten wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych w stopniu 4 lub 5 (wg GINA), z niewystarczającą kontrolą objawów (wg ACQ) pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i techniki inhalacji (*GINA 2022*). Ponieważ nie zostały zidentyfikowane wiarygodne dane dotyczące udziału chorych z ciężką niekontrolowaną astmą / oporną na leczenie w populacji dzieci i młodzieży (6-17 lat) przyjęto, założenie, że udział ten jest taki sam jak udział dzieci i młodzieży (6-17 lat)

w liczbie leczonych omalizumabem w programie B.44 w latach 2017-2021 tj. 3,7% (*Statystyki NFZ za 2017-2021*), przy czym wśród populacji 6-17 z ciężką niekontrolowaną astmą 65,2% stanowi młodzież (12-17 lat), a 34,8% - dzieci (6-11 lat) (*Zaytseva 2021*). [REDACTED] (NFZ 2020, GINA 2022, *Zaytseva 2021, Statystyki NFZ*).

[REDACTED]

5 Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Tezepelumab (tezepelumab-ekko, wcześniej oznaczany symbolami MEDI9929 lub AMG 157,) to ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2λ), które blokuje aktywność nabłonkowej cytokiny limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP) poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora (*Menzies-Gow 2020*). Blokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu zmniejsza szerokie spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych (*EMA CHMP 2022*).

20 grudnia 2021 r. lek ten otrzymał rejestrację na terenie Stanów Zjednoczonych (USA). FDA nadała produktowi leczniczemu TEZSPIRE™ status *breakthrough designation* w leczeniu ciężkiej astmy (*FDA 2021*), zarezerwowany dla terapii stosownych w schorzeniach o niekorzystnym rokowaniu, co do których wstępne dane z badań klinicznych wskazują na znamienne poprawę w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych względem aktualnie dostępnych sposobów leczenia danej jednostki chorobowej (*FDA 2022*).

21 lipca 2022 r. lek ten został pozytywnie zaopiniowany przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA (*EMA CHMP 2022*), a 19 września 2022 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą dla tego produktu leczniczego (*KE 2022*).

Zarówno FDA jak i EMA dopuściły lek do stosowania w leczeniu uzupełniającym (*add-on*) dzieci powyżej 12 roku życia oraz dorosłych z ciężką astmą. Zakres wskazań rejestracyjnych wg EMA i FDA różni się nieco, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zakres wskazań rejestracyjnych wg EMA i FDA dla produktu leczniczego TEZSPIRE™.

Organ rejestracyjny	Wskazanie rejestracyjne
EMA	Produkt leczniczy Tezpire jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym
FDA	W leczeniu uzupełniającym (<i>add-on</i>) dzieci powyżej 12 roku życia oraz dorosłych z ciężką astmą

Ocenianą **interwencję** stanowi podanie podskórne tezepelumabu w dawce 210 mg co cztery tygodnie (*FDA 2021a, ChPL Tezpire 2023*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego TEZSPIRE™ z dnia 19 kwietnia 2023 r. (*ChPL Tezspire 2023*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezpelumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezpelumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1677/001
		EU/1/22/1677/002
		EU/1/22/1677/003 EU/1/22/1677/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	19.09.2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19.04.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych	
Kod ATC	R03DX11	
Dostępne preparaty	Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1,91 ml (110 mg/ml), 1 ampułko-strzykawka*	
	Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1,91 ml (110 mg/ml), 3 (3 x 1) ampułkostrzykawki (opakowanie zbiorcze) Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (szklanym), 1,91 ml (110 mg/ml), 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony	

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Tezpire 210 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (szklanym), 1,91 ml (110 mg/ml), 3 (3 x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione (opakowanie zbiorcze)

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Zablokowanie TSLP przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych (np. eozynofile we krwi, eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13). Jednak mechanizm działania tezepelumabu w astmie nie został ostatecznie ustalony.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile we krwi oraz biomarkery stanu zapalnego i cytokiny

W badaniach klinicznych podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórnie co 4 tygodnie prowadziło do zmniejszenia liczby eozynofiliów we krwi, FeNO, stężenia IL-5, stężenia IL-13 i stężenia IgE w surowicy względem wartości początkowych w porównaniu z placebo. Stężenie tych markerów zmniejszało się niemal maksymalnie po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których miano zmniejszało się wolniej. Ten wpływ utrzymywał się w trakcie całego leczenia.

Wpływ na eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych

W badaniu klinicznym podawanie tezepelumabu w dawce 210 mg podskórnie co 4 tygodnie prowadziło do zmniejszenia liczby eozynofiliów w błonie podśluzowej o 89% w porównaniu ze zmniejszeniem o 25% obserwowanym po podaniu placebo. Zmniejszenie tych wartości było obserwowane niezależnie od początkowego stężenia biomarkerów stanu zapalnego.

Immunogenność

W badaniu NAVIGATOR przeciwciała przeciwlkowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) wykryto w dowolnym momencie u 26 (4,9%) z 527 pacjentów, którzy otrzymali tezepelumab według zalecanego schematu dawkowania w trakcie badania trwającego 52 tygodnie. Spośród tych 26 pacjentów u 10 pacjentów (1,9% pacjentów leczonych tezepelumabem) rozwinęły się ADA związane z leczeniem, a u 1 pacjenta (0,2% pacjentów leczonych tezepelumabem) powstały przeciwciała neutralizujące. Miana ADA były na ogół małe i często przemijające. Nie zaobserwowano dowodów na wpływ ADA na farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka tezepelumabu była proporcjonalna do dawki po podskórnym podaniu dawek z zakresu od 2,1 mg do 420 mg.

Wchłanianie

Po pojedynczym podskórnym podaniu leku maksymalne stężenie w surowicy osiągnęto po około 3 do 10 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacunkowa bezwzględna dostępność biologiczna leku wynosiła około 77%. Nie wystąpiły klinicznie istotne różnice w dostępności biologicznej po wstrzyknięciu w różne miejsca (brzuch, udo lub górna część ramienia).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezpelumab)

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że objętość dystrybucji tezpelumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,9 l i 2,2 l dla osoby o masie ciała 70 kg.

Metabolizm

Tezpelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ), rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie i nie jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe.

Eliminacja

Jako ludzkie przeciwciało monoklonalne tezpelumab jest wydalany w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i nie ma dowodów na to, że klirens jest uzależniony od antygenów docelowych. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że klirens tezpelumabu wyniósł 0,17 l/dobę u osoby o masie ciała 70 kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 26 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że wiek, płeć i rasa nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tezpelumabu.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że większa masa ciała była związana ze zmniejszoną ekspozycją. Jednak wpływ masy ciała na ekspozycję nie oddziaływał w znaczący sposób na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic związanych z wiekiem w farmakokinetyce tezpelumabu między dorosłymi a młodzieżą w wieku od 12 do 17 lat. Nie badano stosowania tezpelumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że nie było klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce tezpelumabu pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat lub starszymi a młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na tezpelumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że klirens tezpelumabu był podobny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do < 90 ml/min), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do < 60 ml/min), i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min). Nie badano stosowania tezpelumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); jednak tezpelumab nie jest usuwany przez nerki.

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

Wskazanie

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na tezepelumab. Przeciwciała monoklonalne IgG nie są głównie usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie należy spodziewać się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens tezepelumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że początkowe wartości biomarkerów czynności wątroby (AIAT, AspAT i bilirubina) nie miały wpływu na klirens tezepelumabu.

Produkt leczniczy Tezpire jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ciężkiej astmy.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Zalecana dawka wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Produkt leczniczy Tezpire jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia kontroli astmy u pacjenta.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie pacjent może wznowić przyjmowanie leku w zaplanowanym dniu podania. Jeśli akurat wypada pora przyjęcia kolejnej dawki, należy ją podać zgodnie z planem. Nie wolno podawać podwójnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tezpire u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tezpire podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie lub opiekun pacjenta może podać ten produkt leczniczy po przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Należy odpowiednio przeszkolić pacjentów i (lub) ich opiekunów w zakresie przygotowania i podawania produktu leczniczego Tezpire przed jego zastosowaniem, zgodnie z „Instrukcją użycia”.

Dawkowanie i sposób podawania

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezepelumab)

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Produkt leczniczy Tezspire należy wstrzykiwać w udo lub w brzuch, z wyjątkiem obszaru położonego w odległości 5 cm od pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonywane jest przez pracownika fachowego personelu medycznego lub opiekuna, można także wykorzystać górną część ramienia. Pacjent nie powinien samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia w ramię. Produktu nie należy podawać we wstrzyknięciu w miejsca, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Zaleca się rotacyjną zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdym podaniu.</p> <p>Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przedstawiono w „Instrukcji użycia” w ChPL.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Nagłe zaostrzenia astmy</u></p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Tezspire w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy.</p> <p>Podczas leczenia mogą wystąpić objawy astmy lub zaostrzenia choroby. Należy poinstruować pacjentów, aby zgłosili się po pomoc medyczną, jeśli astma nadal nie będzie kontrolowana lub objawy nasiliły się po rozpoczęciu leczenia.</p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <p>Nie zaleca się nagłego przerywania stosowania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli właściwe, powinno następować stopniowo i pod nadzorem lekarza.</p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>Po podaniu tezepelumabu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, wysypka) (patrz punkt 4.8 ChPL). Takie reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie jest opóźnione (tj. o kilka dni).</p> <p>Przebyta anafilaksja niezwiązana z tezepelumabem może być czynnikiem ryzyka wystąpienia anafilaksji po podaniu produktu leczniczego Tezspire. Zgodnie z praktyką kliniczną pacjentów należy monitorować przez odpowiedni czas po podaniu produktu leczniczego Tezspire.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja), podawanie tezepelumabu należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p><u>Ciężkie zakażenia</u></p> <p>Zablokowanie limfopoetyny zrębu grasicy (ang. <i>thymic stromal lymphopoietin</i>, TSLP) może teoretycznie zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń po zastosowaniu tezepelumabu.</p> <p>Pacjenci z rozpoznanymi wcześniej ciężkimi zakażeniami powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii tezepelumabem. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie podczas leczenia tezepelumabem, leczenie tezepelumabem należy przerwać do czasu ustąpienia ciężkiego zakażenia.</p> <p><u>Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</u></p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – TEZSPIRE™ (tezpelumab)

W długoterminowym badaniu klinicznym zaobserwowano dysproporcję liczbową w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia u pacjentów leczonych tezpelumabem w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Nie wykazano związku przyczynowego między stosowaniem tezpelumabu a częstością występowania tych zdarzeń, ani nie zidentyfikowano populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich występowania.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych lub podmiotowych objawach wskazujących na zdarzenie ze strony układu krążenia (na przykład ból w klatce piersiowej, duszność, złe samopoczucie, zawroty głowy lub omdlenia) i o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli takie objawy wystąpią. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe podczas leczenia tezpelumabem, leczenie tezpelumabem należy przerwać do czasu ustabilizowania się nagłego zdarzenia.

Obecnie nie ma danych dotyczących ponownego leczenia pacjentów, u których wystąpiło ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe lub ciężkie zakażenie.

Zakażenia pasożytnicze (zakażenia pasożytami jelitowymi)

TSLP może brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy tezpelumab może wywierać wpływ na odpowiedź pacjentów na zakażenia pasożytami jelitowymi.

Pacjenci z rozpoznanymi wcześniej zakażeniami pasożytami jelitowymi powinni być leczeni przed rozpoczęciem terapii tezpelumabem. Jeśli pacjenci zakażą się podczas leczenia i nie wystąpi u nich odpowiedź na leczenie przeciwpasożytnicze, terapię tezpelumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 210 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ciężkiej astmy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

* postać leku, której dotyczy wniosek.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/04/2023).

**TEZSPIRE™
(tezpelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Lek TEZSPIRE™ nie był poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania tezepelumabu odnaleziono na stronach: AWMSG (*AWMSG 2022*), CADTH (*CADTH 2022*), HAS (*HAS 2022, HAS 2023*), IQWiG/G-BA (*IQWiG 2023, G-BA 2023*), NICE (*NICE 2023*), PBAC (*PBAC 2022*) i SMC (*SMC 2023*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 08.05.2023 r.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego TEZSPIRE™.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Rok [oznaczenie dokumentu]	Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja	Rekomendacja/wynik oceny/uzasadnienie	Uwagi/ ograniczenia wskazane w raporcie HTA
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2023 [SMC2541]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma wiek ≥12 lat 	ocena w toku	<ul style="list-style-type: none"> Zaplanowano ocenę w ramach wskazania rejestracyjnego.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	2023 [A22-122]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma, brak adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem wiek ≥12 lat, 	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Zdefiniowane subpopulacje: <ul style="list-style-type: none"> młodzież w wieku 12-17 lat z ciężką astmą i z brakiem adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem dorośli z ciężką astmą i z brakiem adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem Wybrane komparatory: <ul style="list-style-type: none"> młodzież: leczenie zindywidualizowane – wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + omalizumab / wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + mepolizumab lub dupilumab dorośli: leczenie zindywidualizowane – wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + omalizumab / wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + mepolizumab lub dupilumab lub benralizumab lub reslizumab Wnioski: nie stwierdzono dodatkowej korzyści klinicznej w ocenianych subpopulacjach. Ostateczną decyzję podejmuje G-BA - planowana data wydania rekomendacji połowa maja 2023 r.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2023 [ID3910]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma, brak adekwatnej kontroli choroby przy 	rekomendacja pozytywna po spełnieniu dodatkowych warunków	<ul style="list-style-type: none"> Wybrane komparatory: <ul style="list-style-type: none"> leki biologiczne: reslizumab, benralizumab, mepolizumab, omalizumab, dupilumab + SoC zoptymalizowana terapia SoC

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Rok [oznaczenie dokumentu]	Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja	Rekomendacja/wynik oceny/uzasadnienie	Uwagi/ ograniczenia wskazane w raporcie HTA
			zastosowaniu leczenia standardowego, <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, 		<ul style="list-style-type: none"> Tezepelumab zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i zużycie OCS w porównaniu do placebo, jako leczenie dodane do SoC, zarówno w populacji ogólnej badań, jak i zdefiniowanych subpopulacjach. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z innymi lekami biologicznymi konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, którego wyniki wskazują na porównywalną skuteczność tezepelumabu i zdefiniowanych komparatorów, przy czym wnioskowanie obarczone jest niepewnością. Ocena efektywności kosztowej wskazuje, że terapie tezepelumabem jest efektywna kosztowo w porównaniu do SoC oraz leków biologicznych.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023 [20033]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma wiek ≥ 12 lat 	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> SMR (korzyść bezwzględna): istotna (<i>important</i>) ASMR (dodatkowa korzyść względem aktualnej praktyki): ASMR IV Refundacja: 65% Uzasadnienie: wyższość tezepelumabu względem placebo w zakresie zmniejszania rocznej częstości zaostrzeń wykazano w dwóch badaniach RCT z podwójnym zaślepieniem, a lek ten charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wskazano jednak, że nie odnotowano różnic w zmniejszaniu zużycia kortykosterydów w badaniu zaplanowanym pod tym kątem, brak jest wyników długoterminowej oceny przebiegu choroby podczas terapii tezepelumabem, brak klinicznie istotnych różnic w zakresie oceny kontroli astmy i jakości życia
		2022 [6 898 131 4]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma, nie-alergiczna z poziomem eozynofiliów $< 150/\mu\text{l}$ oraz FeNO 	odmowa wczesnego dostępu do terapii	<ul style="list-style-type: none"> Przedstawione przez Wnioskodawcę dowody kliniczne pochodzące z prób <i>PATHWAY</i>, <i>NAVIGATOR</i>, <i>CASCADE</i> i <i>SOURCE</i> nie odpowiadają populacji wnioskowanej na podstawie kryteriów włączenia

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Rok [oznaczenie dokumentu]	Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja	Rekomendacja/wynik oceny/uzasadnienie	Uwagi/ ograniczenia wskazane w raporcie HTA
			<ul style="list-style-type: none"> <20 ppb lub brak odpowiedzi lub możliwości leczenia dostępnymi lekami biologicznymi brak adekwatnej kontroli przy zastosowaniu leczenia 5. stopnia wg GINA wiek ≥ 12 lat 		<ul style="list-style-type: none"> Wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji z astmą niealergiczną z poziomem eozynofilów <150/μl oraz FeNO <20 ppb pochodzące z dodatkowych analiz w podgrupach z badań <i>NAVIGATOR</i> i <i>PATHWAY</i>- łącznie dla jedynie 85 pacjentów (4% włączonych do prób; n=46 TEZ+SoC vs n=56 PBO+SoC), co utrudnia analizę otrzymanych wyników i obniża ich wiarygodność Wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji z brakiem odpowiedzi lub możliwości leczenia dostępnymi lekami biologicznymi pochodzące z dodatkowych analiz w podgrupach z badania <i>NAVIGATOR</i> – łącznie dla 81 pacjentów (n=45 TEZ+SoC vs n=36 PBO+SoC), którzy byli leczeni omalizumabem przed włączeniem do tego badania i przegrali je bez określenia wcześniejszych przyczyn zaprzestania (brak leczenia, nietolerancja itp.). Tym samym, podgrupa ta obejmuje również chorych na ciężką astmę otrzymujących leczenie stopnia 5 wg GINA z brakiem odpowiedzi lub możliwości leczenia dostępnymi lekami biologicznymi – uznano, że jest to podgrupa odpowiadając chorym z zapaleniem typu 2 z brakiem odpowiedzi lub możliwości leczenia dostępnymi lekami biologicznymi, jednak w opinii HAS jest to bardziej hipoteza farmakodynamiczna niż założenie uprawniające do oceny skuteczności klinicznej <p>Podsumowując, dostępne dane nie pozwalają na ocenę stosunku korzyści do ryzyka we wnioskowanym wskazaniu</p>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2022 [SR0731-000]	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma, wiek ≥ 12 lat, 	rekomendacja pozytywna, po spełnieniu dodatkowych warunków	<ul style="list-style-type: none"> Ocenę wydano w oparciu o wyniki badania <i>NAVIGATOR</i>, w którym wykazano znamienne zmniejszenie częstości zaostrzeń, poprawę funkcji płuc, zmniejszenie intensywności objawów astmy oraz poprawę jakości życia vs PBO. Wyniki te potwierdzają podobne rezultaty uzyskane w próbie <i>PATHWAY</i>. Z kolei w badaniu <i>DESTINATION</i> wykazano, że korzyści ze stosowania tezepelumabu utrzymują się w dłuższym, dwuletnim

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Rok [oznaczenie dokumentu]	Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja	Rekomendacja/wynik oceny/uzasadnienie	Uwagi/ ograniczenia wskazane w raporcie HTA
					<p>okresie obserwacji, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki porównania pośredniego vs inne leki biologiczne (dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab i omalizumab), zarówno dostarczone przez Wnioskodawcę, jak i zidentyfikowane przez analityków CADTH w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wskazywały na porównywalną skuteczność w zakresie zmniejszania rocznej częstości zastrzeżeń, poprawy FEV1, zmniejszenia nasilenia objawów astmy, zmniejszenia zużycia OCS oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. <p>Z uwagi na brak efektywności kosztowej terapii (ICER vs SoC 1 334 178/QALY) konieczne jest obniżenie ceny leku.</p>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2022	<ul style="list-style-type: none"> ciężka, niekontrolowana, astma alergiczną i/lub eozynofilowa 	-	Wniosek o wydanie decyzji o refundację wycofany przez Wnioskodawcę/
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2022	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma, wiek ≥ 12 lat 	-	Odtąpiono od oceny w ramach wskazania rejestracyjnego z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)				

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Ocena tezepelumabu przed niemiecką agencją prowadzona była w dwóch zdefiniowanych subpopulacjach:

- młodzież w wieku 12-17 lat z ciężką astmą i z brakiem adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem
- dorośli z ciężką astmą i z brakiem adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem.

Dla każdej z nich zdefiniowano oddzielny zestaw komparatorów:

- młodzież: leczenie zindywidualizowane – wysokie dawki ICS + LAMA + LABA / wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + omalizumab / wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + mepolizumab lub dupilumab
- dorośli: leczenie zindywidualizowane – wysokie dawki ICS + LAMA + LABA / wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + omalizumab / wysokie dawki ICS + LAMA + LABA + mepolizumab lub dupilumab lub benralizumab lub reslizumab.

W oparciu o przedłożone przez Wnioskodawcę dowody naukowe nie stwierdzono dodatkowej korzyści klinicznej w ocenianych subpopulacjach. Ostateczną decyzję podejmuje G-BA - planowana data wydania rekomendacji połowa maja 2023 r.

W opublikowanej rekomendacji eksperci NICE (*ID3910*) rekomendują finansowania tezepelumabu jako leczenia uzupełniającego dla chorych w wieku co najmniej 12 lat z nieadekwatną kontrolą choroby pomimo leczenia wysokich dawek ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym przebieg choroby pod warunkiem, że u pacjentów w poprzednim roku odnotowano ≥ 3 zaostrzeń choroby lub otrzymywali leczenie podtrzymujące OCS. W rekomendacji zaleca się również, by leczenie tezepelumabem przerwać w przypadku, gdy częstość ciężkich zaostrzeń choroby lub dawka OCS nie zostaną zmniejszone o $\leq 50\%$ w okresie 12 miesięcy. W ramach analiz zdefiniowano komparatory: odpowiednio leki biologiczne: reslizumab, benralizumab, mepolizumab, omalizumab, dupilumab stosowane jako leczenie uzupełniające do SoC (z ang. *standard of care*) oraz wyłącznie zoptymalizowaną terapię SoC. Wykazano, że tezepelumab zmniejsza częstość zaostrzeń choroby i zużycie OCS w porównaniu do placebo, jako leczenie dodane do SoC, zarówno w populacji ogólnej badań, jak i zdefiniowanych subpopulacjach. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z innymi lekami biologicznymi konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, którego wyniki wskazują na porównywalną skuteczność tezepelumabu i zdefiniowanych komparatorów, przy czym wnioskowanie obarczone jest niepewnością. Ocena

efektywności kosztowej wskazuje, że terapie tezepelumabem jest efektywna kosztowo w porównaniu do SoC oraz leków biologicznych. Z uwagi na ocenę prowadzoną przed NICE walijska agencja AWMSG odstąpiła od przeprowadzenia własnej analizy.

Odnaleziono zakończony proces oceny prowadzony przez HAS (CT18835) dotyczący wczesnego udostępnienia leczenia tezepelumabem, przed jego rejestracją na terenie Unii Europejskiej. Zgodnie z opinią tego organu przedstawione przez Wnioskodawcę dowody naukowe pochodzące z prób *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *CASCADE* i *SOURCE* nie odpowiadają populacji wnioskowanej tj. pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, z astmą ciężką nie-alergiczną z poziomem eozynofiliów $<150/\mu\text{l}$ oraz FeNO <20 ppb lub brakiem odpowiedzi lub możliwości leczenia dostępnymi lekami biologicznymi, z jednoczesnym brakiem adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia 5. stopnia wg GINA. W kolejnym procesie, zakończonym w listopadzie 2022 r. wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla finansowania tezepelumabu w populacji pacjentów w wieku co najmniej 12 lat jako leczenia uzupełniającego dla chorych na astmę ciężką niekontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek ICS i innego leku kontrolującego. W ocenie SMR (ocena stosunku efektywności do bezpieczeństwa; *Service Médical Rendu*) wskazano na znaczący (*important*). Jak zaznaczono, wyższość tezepelumabu względem placebo w zakresie zmniejszania rocznej częstości zaostrzeń wykazano w dwóch badaniach RCT z podwójnym zaślepieniem, a lek ten charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wskazano jednak, że nie odnotowano różnic w zmniejszaniu zużycia kortykosterydów w badaniu zaplanowanym pod tym kątem, brak jest wyników długoterminowej oceny przebiegu choroby podczas terapii tezepelumabem, brak klinicznie istotnych różnic w zakresie oceny kontroli astmy i jakości życia. Z tego względu w ocenie ASMR (ocena innowacyjności terapii, *Amélioration du Service Médical Rendu*) przyznano IV stopień z refundacją na poziomie 65%.

Na stronach kanadyjskiej agencji CADTH (SR0731-000) zamieszczono pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leczenia tezepelumabem dla chorych na astmę ciężką w wieku co najmniej 12 lat, po spełnieniu dodatkowych warunków opisanych w tabeli poniżej.

Tabela 21. Warunki finansowania terapii tezepelumabem określone w rekomendacji refundacyjnej CADTH.

Warunek	Uzasadnienie	Sposób wdrożenia
Rozpoczęcie leczenia		
1. Leczenie tezepelumabem powinno być rozpoczynane u pacjentów w	Do badania <i>NAVIGATOR</i> włączano pacjentów stosujących średnie lub wysokie dawki ICS, jednak wytyczne kliniczne	Klinicznie istotne zaostrzenie astmy definiuje się jako pogorszenie astmy

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

wieku ≥ 12 lat spełniających następujące warunki:	zalecają maksymalizację dawek ICS przed dołączeniem leczenia biologicznego.	skutkujące podawaniem SCS przez ≥ 3 dni lub konieczność hospitalizacji.
1.1. astma niedostatecznie kontrolowana podczas leczenia z zastosowaniem wysokich dawek ICS (≥ 500 μg propionianu flutykazonu lub równoważnika) oraz ≥ 1 innym lekiem kontrolującym	W kryteriach włączenia do prób <i>NAVIGATOR</i> i <i>PATHWAY</i> wymagano wystąpienia ≥ 2 klinicznie istotne zaostrzeń w ostatnim roku.	
1.2. ≥ 2 klinicznie istotne zaostrzenia w ostatnich 12 miesiącach		
2. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest przeprowadzenie wyjściowej oceny kontroli objawów astmy za pomocą zwalidowanego kwestionariusza.	Wyjściowa ocena kontroli objawów astmy jest konieczna, aby obiektywnie ocenić odpowiedź na leczenie.	
Ocena i wydanie decyzji o kontynuacji leczenia		
3. Ocena efektów leczenia powinna być przeprowadzana co 12 miesięcy z zastosowaniem tego samego kwestionariusza co ocena wyjściowa kontroli objawów astmy.	Warunek konieczny w celu zapewnienia wystarczającego okresu czasu do oceny dla pacjentów i klinicystów.	Jako zwalidowane kwestionariusze wskazano ACQ lub ACT
4. Finansowane leczenie tezepelumabem powinno zostać przerwane, jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych:		
4.1. brak poprawy kontroli objawów astmy w stosunku do wartości wyjściowych w ocenie po 12 miesiącach terapii		
4.2. nie utrzymano kontroli objawów astmy osiągniętej po pierwszych 12 miesiącach terapii	Kontrola objawów astmy oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń były wskazywane jako wyniki kliniczne o istotnych znaczeniu przez pacjentów oraz ekspertów klinicznych. W badaniu <i>NAVIGATOR</i> tezepelumab zmniejszył częstość zaostrzeń vs PBO. Podobnie, zmniejszenie zużycia	
4.3. liczba klinicznie istotnych zaostrzeń zwiększyła się w ciągu ostatnich 12 miesięcy	OCS stosowanych w leczeniu podtrzymującym było wskazywane jako wynik kliniczny o istotnych znaczeniu przez pacjentów oraz ekspertów klinicznych.	
4.4. w przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące OCS: nie odnotowano zmniejszenia dawek OCS w pierwszych 12 miesiącach leczenia		Leczenie podtrzymujące OCS definiuje się jako stosowanie OCS w dawce przekraczającej 5mg prednizonu/dzień.
4.5. w przypadku pacjentów stosujących leczenie podtrzymujące OCS: nie utrzymano zmniejszenia dawek OCS osiągniętego po pierwszych 12 miesiącach terapii lub nie odnotowano ich dalszego zmniejszania się		
Zasady przepisywania leczenia		
5. Leczenie powinien rozpoczynać lekarz alergolog lub specjalista chorób	Warunek konieczny w celu zapewnienia przepisywania leku odpowiedniej grupie pacjentów.	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

płuc z doświadczeniem w leczeniu astmy.

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. Nie należy stosować tezepelumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi. | Brak jest dowodów naukowych wskazujących na możliwość stosowania takiego skojarzenia. |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

Cena leku

- | | |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Zmniejszenie ceny leku. | <p>Wartość ICER dla TEZ vs SoC wynosi 1 334 178/QALY.</p> <p>Aby osiągnąć efektywność kosztową konieczne jest obniżenie ceny leku o 95% celu.</p> <p>Efektywność kosztowa vs inne leki biologiczne jest niepewna z uwagi na brak wyników pochodzących z porównań bezpośrednich oraz ograniczeń wynikających z porównań pośrednich. Aby osiągnąć efektywność kosztową konieczne cena tezepelumabu nie powinna przekraczać ceny najtańszego leku biologicznego finansowanego ze środków publicznych.</p> |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Odnaleziono również informację o rozpoczęciu oceny przez szkocką agencję HTA SMC (SMC2541), dotyczącą zasadności finansowania w ramach wskazania rejestracyjnego. Na stronie australijskiej agencji PBAC zamieszczono natomiast informacje o zawieszeniu postępowania przez Wnioskodawcę.

7 Dobór komparatorów

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

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

Z uwagi na możliwości refundowanego leczenia astmy w Polsce dobór komparatorów uwzględnia dwie populacje chorych:

- obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego (stosujących leczenie standardowe);
- obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych.

Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w populacji chorych na astmę ciężką, niekontrolowaną celowe jest rozpoczęcie leczenia biologicznego, stanowiącego leczenie uzupełniające do leczenia standardowego. W populacji chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego ze względu na brak cech fenotypowych astmy alergicznej lub eozynofilowej/Th-2 zależnej (lub zbyt niski poziom biomarkerów tych fenotypów) jedynym komparatorem jest najlepsza terapia standardowa (SoC), tj. indywidualne leczenie objawowe, ustalone przez specjalistę. Ponieważ tezepelumab stanowi terapię dodaną (*add-on*) do leczenia standardowego, jednocześnie określony zostaje szczegółowo komparator – **leczenie standardowe** (SoC, z ang. *standard of care*) +/- placebo, celem zaślepienia leku biologicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające β 2-mimetyki, często także występuje konieczność dodatkowo przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Zgodnie z zapisami wytycznych GINA, kryteriami programu lekowego oraz wskazaniem rejestracyjnym minimalny i podstawowy standard postępowania (SoC) do którego

następuje dołączenie leku biologicznego oznacza stosowanie wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego [LABA], modyfikator leukotrienów [LTRA], długo działający bloker receptora muskarynowego [LAMA]). Chorzy w ramach SoC mogą przyjmować także dodatkowo inne leki, np. preparaty złożone z wziewnych GKS i LABA, SABA doraźnie lub teofilinę (choć obecnie niezalecaną przez wytyczne), a u części chorych konieczne będzie dołączenie przewlekłe doustnych GKS.

Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych

Wśród leków biologicznych w wytycznych klinicznych wymieniane są tezepelumab – możliwy do zastosowania w całej rozważanej populacji, bez względu na fenotyp astmy lub obecność biomarkerów, omalizumab – dedykowany pacjentom z astmą alergiczną, benralizumab, mepolizumab i reslizumab – wskazane dla pacjentów z astmą eozynofilową oraz dupilumab – terapia właściwa dla pacjentów z astmą z zapaleniem typu 2.

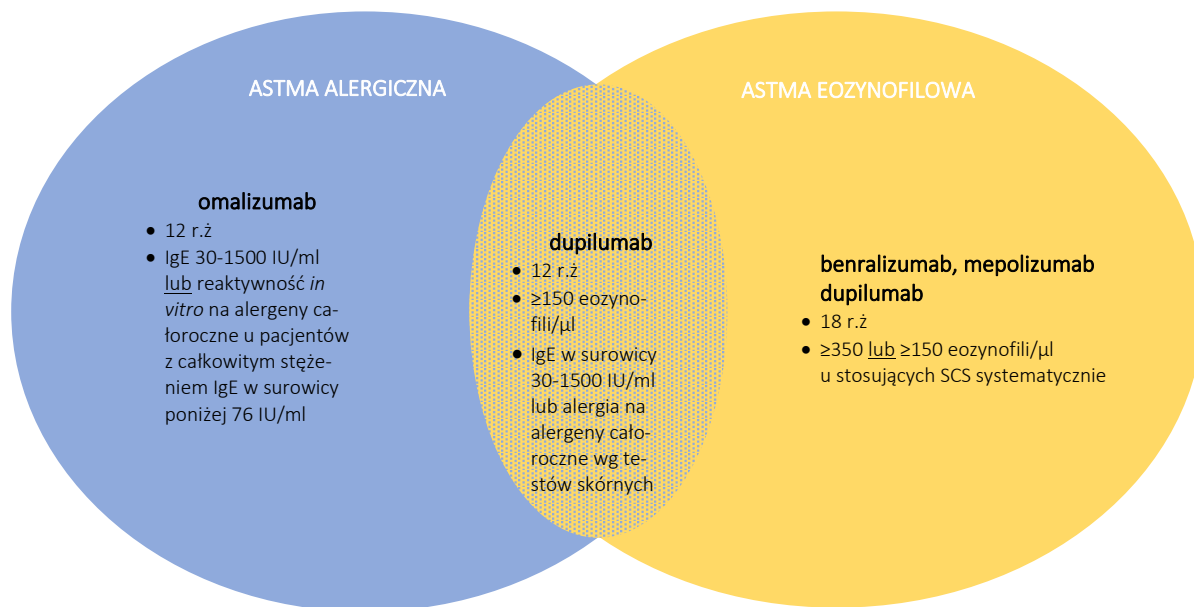
W Polsce w ramach programu lekowego B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)* możliwe jest leczenie benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Leki te dodane do SoC stanowią właściwe komparatory dla leczenia tezepelumabem w obrębie części populacji wnioskowanej tj. pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych. Z uwagi na odmienne kryteria kwalifikacji dla każdego z obecnie refundowanych leków różne są kryteria wskazujące populację nachodzącą, w której możliwe będzie zastąpienie danego leku przez tezepelumab:

- w zestawieniu z omalizumabem – w populacji **≥ 12 r.ż.** z ciężką (przy czym populacja objęta leczeniem w programie lekowym obejmuje chorych powyżej 6 r.ż.), niekontrolowaną astmą alergiczną i z:
 - całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml lub
 - stwierdzoną jednoznacznie reaktywnością *in vitro* na alergenów całorocznych u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;
- w zestawieniu z mepolizumabem lub benralizumabem – w populacji chorych **≥ 18 r.ż.** ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie:

- ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub
- ≥ 150 komórek/ μl , jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce $\geq 5\text{mg}$ dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0\text{ g}$ (w przeliczeniu na prednizon);
- w zestawieniu z dupilumabem –
 - w populacji pacjentów **≥ 18 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie:
 - ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub
 - ≥ 150 komórek/ μl , jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce $\geq 5\text{mg}$ dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0\text{g}$ (w przeliczeniu na prednizon).
 - w populacji pacjentów **≥ 12 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się:
 - liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz
 - z alergią na alergeny całorocznie potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml.

Na wykresie poniżej przedstawiono graficznie subpopulacje wyróżniane w ramach porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi finansowanymi w Polsce.

Wykres 4. Subpopulacje wyróżniane w ramach porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi finansowanymi w Polsce.



8 Dobór punktów końcowych

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

Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostżenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Niemniej, z uwagi na przewlekły charakter choroby, bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii na **przeżycie całkowite** nie wydaje się realistycznym celem badania klinicznego, z uwagi na wymaganą, przy stosunkowo niewielkiej liczbie oczekiwanych zdarzeń, bardzo dużą liczebność próby i wieloletni okres obserwacji. Możliwe jest jednak dokonanie oceny innych punktów końcowych, istotnych klinicznie lub „zastępczych” o znanym, wykazanym związku z przeżywalnością w docelowej populacji pacjentów.

Zgodnie z cytowanymi wyżej wytycznymi EMA, nowa terapia stosowana w celu kontroli astmy (tzw. *controller medications*) powinna wykazywać możliwość uzyskania i utrzymania kontroli choroby, jak również prowadzić do zmniejszenia częstości zaostżeń. Preferowaną miarą wyniku jest, w przypadku nowych terapii, **ocena zaostżeń**, a znaczenie wspierające ma dodatkowe wykazanie wpływu na czynność płuc (EMA 2015). W badaniach klinicznych zaostżenia definiowane są poprzez występowanie pogorszenia objawów astmy oskrzelowej wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów, wyróżnia się również zaostżenia powodujące konieczność wizyt na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji. W obowiązującym i proponowanym w programie lekowym zaostżenia stanowią jedno z kryteriów włączenia opisujących pacjentów z astmą ciężką oporną na leczenie – wymaga się dwóch lub więcej

epizodów zaostrzeń w ostatnim roku przed kwalifikacją, wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe. Dodatkowe kryterium stanowią hospitalizacje w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy lub atak astmy w przeszłości zagrażający życiu. W zakresie wpływu terapii na zaostrzenia astmy ocenie może podlegać częstość zaostrzeń w określonym przedziale czasowym, jak również czas do wystąpienia zaostrzenia. Zaostrzenia astmy stanowią istotne obciążenie zarówno dla pacjenta jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Jest to punkt końcowy istotny klinicznie (zdefiniowany poprzez zdarzenia bezpośrednio odczuwane przez pacjenta) i oceniany w rzeczywistej praktyce klinicznej w procesie leczenia astmy. Zaostrzenie astmy jest zatem także punktem końcowym o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością w docelowej populacji pacjentów (*Engelkes 2020*). Ponadto zaostrzenia są jednym z parametrów pozwalających ocenić skuteczność leczenia w programie lekowym – wystąpienie zaostrzeń astmy w obserwacji rocznej w liczbie równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie jest podstawą przerwania terapii.

Istotną, obiektywną informację odnośnie skuteczności nowej terapii biologicznej wnosi ponadto ocena zmiany stopnia zużycia leków przeciwastmatycznych, a zwłaszcza konieczności **przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów**, gdyż ich podawanie związane jest z wysokim ryzykiem licznych powikłań, istotnie wpływających na jakość życia chorych. Konieczność ich stosowania i wielkość dawki stanowi w praktyce klinicznej istotny element oceny stanu choroby u chorego, a zmniejszenie ich zużycia jest znaczącym sygnałem świadczącym o poprawie przebiegu astmy. Ograniczenie intensywności terapii (tj. częstości stosowania, dawek) lekami stosowanymi w celu kontroli choroby (tj. *controller medications*) zostało określone w wytycznych EMA jako punkt końcowy istotny klinicznie (*EMA 2015*). Również w programie lekowym w ocenie skuteczności leczenia przyjęto u pacjentów, którzy przed włączeniem do programu przyjmowali przewlekłe systemowe GKS (systematycznie przez minimum 6 miesięcy), brak redukcji dawki lub redukcję o $\leq 30\%$ (o ile brak redukcji nie wynika z niewydolności kory nadnerczy) jako kryterium przerwania terapii. Jako akceptowalny punkt końcowy, odzwierciedlający stopień kontroli astmy, w wytycznych EMA określono także **zużycie leków ratunkowych** (tj. *reliever medications*).

Ważną informację w kontekście oceny skuteczności nowych terapii przeciwastmatycznych uzyskuje się ponadto poprzez ocenę stopnia **kontroli objawów astmy**. W wytycznych EMA ocenę objawów choroby w skalach punktowych określono jako „akceptowalny parametr kliniczny”; ponadto wyróżniono ocenę kontroli objawów astmy w oparciu o kompleksowe narzędzia kwestionariuszowe (ang. *composite*

scores), dostarczające wartościowej informacji w zakresie objawów klinicznych, jak i ograniczeń codziennego funkcjonowania z perspektywy pacjenta (EMA 2015).

Oceny objawów choroby można dokonać przy pomocy specyficznych narzędzi jak np. kwestionariusz *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), który służy do oceny stopnia kontroli choroby lub zmian stopnia kontroli choroby wynikających ze stosowanego leczenia lub zmian zachodzących spontanicznie (Juniper 1999). Wyniki osiągnięte w kwestionariuszu mieszczą się w granicach 0-6 (wyższy wynik oznacza pogorszenie) i na tej podstawie chory może być sklasyfikowany jako osoba z astmą dobrze kontrolowaną lub z astmą słabo kontrolowaną (odpowiednio wyniki $\leq 0,75$ lub $\geq 1,5$), a minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 0,5. Wartości te odnoszą się do pełnej wersji kwestionariusza zawierającego 7 pytań, jednak wersje skrócone (ACQ-6 i ACQ-5) dają podobne rezultaty (Juniper 2005, Juniper 2006). Innym zwalidowanym narzędziem służącym do oceny kontroli objawów astmy oskrzelowej jest kwestionariusz *Asthma Control Test* (ACT). ACT to narzędzie numeryczne, którego zakres zawiera się pomiędzy 5-25, a wartości wyższe wskazują na lepszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACT < 20 (PTA 2019, GINA 2020). Wykorzystywana bywa również skala GETE (z ang. *Global Effectiveness Treatment Evaluation*) oceniająca skuteczność terapii w osób opisowy, gdzie ocena przypisywana jest zależnie od osiągniętej kontroli astmy (możliwe oceny: bardzo dobra – całkowita kontrola astmy, dobra – znacząca poprawa kontroli astmy, umiarkowana – zauważalna, ale ograniczona poprawa, słaba – brak znaczącej zmiany oraz pogorszenie przebiegu choroby) oraz kwestionariusz ASMA (z ang. *MedImmune Asthma Symptom Score*) oceniający nasilenie objawów dziennych i nocnych choroby w skali od 0 (brak) do 4 (najgorsze objawy/nasilenie). W obowiązującym i proponowanym programie lekowym jednym z kryteriów braku kontroli choroby jest wynik ACQ > 1,5 pkt, a w ocenie skuteczności leczenia przyjęto, że od pacjentów wymaga się poprawy kontroli astmy, czyli wzrostu ACQ o $\geq 0,5$ pkt w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia lub osiągnięcie co najmniej dobrej oceny odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE.

Zarówno postęp choroby (utrata czynności płuc i cechy utrwalonej obturacji), jak i kontrolę astmy w codziennej praktyce ocenia się na podstawie wyników **badania spirometrycznych** – tj. badań czynnościowych układu oddechowego, obejmujących przede wszystkim pomiar FEV₁, (przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, aby ocenić rzeczywistą utrwaloną obturację) oraz PEF (pomiar może być samodzielnie wykonywany przez pacjenta). W wytycznych EMA zalecono ocenę czynności płuc w badaniach klinicznych leków stosowanych w celu kontroli astmy jako punktu końcowego pierwszorzędowego – na równi z oceną zaostrzeń lub kluczowego – drugorzędowego; wskazano, że parametry FEV₁ i PEF

odzwierciedlają stopień obturacji dróg oddechowych i stanowią akceptowane miary w spirometrycznej ocenie efektu stosowania leków przeciwastmatycznych (EMA 2015). Ponadto w odniesieniu do FEV₁ autorzy wytycznych EMA podkreślają że, przy ograniczonym związku z objawami choroby, niska wartość FEV₁ stanowi niezależny predyktor zaostrzeń astmy; z kolei parametr PEF jest uznawany za właściwy wskaźnik monitorowania czynności płuc w warunkach domowych (EMA 2015). Także w obowiązującym i proponowanym programie lekowym obecne jest dodatkowe kryterium włączenia obejmujące utrzymującą się obturację dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV₁ <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%), a w ramach monitorowania programu wykonuje się spirometrię lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego.

Z uwagi na przewlekły charakter choroby o złożonym charakterze istotnym elementem oceny skuteczności terapii jest jej wpływ na **jakość życia** pacjentów (punkt końcowy istotny klinicznie). Parametr jakości życia jest oceniany za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy, specyficznych dla choroby, jak i generycznych. W populacjach chorych na astmę często stosowane są narzędzia *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) oraz *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGQR). Kwestionariusz AQLQ składa się z zestawu 32 pytań pogrupowanych w domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Z kolei kwestionariusz SGQR służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z chorobami, przebiegającymi z obturacją dróg oddechowych. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania) (Harrison 2020). Ponadto zastosować można także skale CGI-C i PGI-C (*Clinician Global Impression of Change* i *Patient Global Impression of Change*), czyli skale ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie odpowiednio lekarza i pacjenta. Porównuje się w nich aktualny stan chorego z wynikiem wyjściowym przy użyciu 7-stopniowej skali: 1 – bardzo mocno poprawiony (*very much improved*), 2 – znacznie poprawiony (*much improved*), 3 – minimalnie poprawiony, 4 – bez zmian, 5 – minimalnie pogorszony, 6 – znacznie pogorszony i 7 – bardzo mocno pogorszony (Harrison 2020). Powszechnie stosowane w badaniach klinicznych jest również narzędzie EQ-5D służące do oceny jakości życia chorych. Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (Brooks 1996). Również w programie lekowym wśród kryteriów włączenia jest pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście

kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ < 5,0 punktów), a w ocenie skuteczności leczenia przyjęto, że kryterium przerwania leczenia stanowi brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę – spadek miniAQLQ o $\geq 0,5$ pkt w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia.

Szczegóły dotyczące powyższych skal zostały zawarte w rozdziale 10.2.

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

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

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżywalność /śmiertelność	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do śmiertelności	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> ciężka, niekontrolowana astma jest chorobą skracającą przeżycie†
Zaostrzenia astmy	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (pogorszenie stanu ogólnego, nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości lub zmiana charakteru odkrztuszonej ropnej wydzieliny, niekiedy gorączka i nasilenie duszności) bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia astmy (tj. z kontrolą choroby) preferowany punkt końcowy w ocenie nowych terapii przeciwastmatycznych, stosowanych w celu kontroli choroby wg wytycznych EMA <u>punkt końcowy o wykazanym, istotnym związku ze śmiertelnością chorych na ciężką astmę[^]</u> parametr oceniany w trakcie kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (zaostrzenie zdefiniowano jako zdarzenia wymagające stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe)

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> parametr pozwalający ocenić skuteczność leczenia w programie lekowym – wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia w liczbie równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej jest podstawą przerwania terapii
Zmiana zużycia leków kontrolujących astmę (przede wszystkim systemowych GKS)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie i związany z bezpieczeństwem</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy zalecany do oceny w wytycznych EMA, jako „istotny klinicznie” długotrwałe leczenie GKS systemowymi wiąże się z ryzykiem licznych powikłań (m.in. rozwoju cukrzycy posterydowej, nadciśnienia tętniczego, wzrostu masy ciała, ścienienia skóry, infekcji – w tym grzybiczych, depresji, miopatii, zaćmy, jaskry, osteoporozy, złamań oraz bezsenności; po długotrwałym lub częstym stosowaniu – ryzyko rozwoju tzw. jatrogennego zespołu Cushinga), w związku z czym jest to ostatni z zalecanych stopni intensyfikacji leczenia astmy parametr wskazany jako jedna z form oceny skuteczności terapii w programie lekowym u pacjentów, którzy przewlekłe stosowali GKS (brak skuteczności zdefiniowano jako brak redukcji dawki tych leków lub redukcję o $\leq 30\%$ [o ile brak redukcji nie wynika z niewydolności kory nadnerczy])
Zmiana zużycia leków ratunkowych	Punkt końcowy odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy odzwierciedlający stopień kontroli astmy wg wytycznych EMA
Ocena objawów astmy (nasilenie, kontrola objawów)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia astmy (tj. z kontrolą choroby) <u>gorsza kontrola objawów choroby jest u chorych na ciężką astmę istotnie związana z wyższym ryzykiem zgonu[#]</u> możliwość oceny za pomocą uznanych i zwalidowanych narzędzi: kwestionariusza ACQ (MCID* 0,5 pkt), kwestionariusza AQLQ (MCID* 0,5 pkt), narzędzia ACT (MCID* 3 pkt), skali GETE, kwestionariusza ASMA parametr wskazany w programie lekowym jako element oceny braku kontroli astmy przy włączeniu (ACQ >1,5 pkt) oraz jedna z form oceny skuteczności terapii- od pacjentów wymaga się poprawy kontroli astmy, czyli wzrostu ACQ o $\geq 0,5$ pkt w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia tezepelumabem lub osiągnięcie co najmniej dobrej oceny odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE
Wydolność płuc w ocenie spirometrycznej (FEV ₁ , inne parametry spirometryczne)	<u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (zaostrzeniami astmy) w odniesieniu do rozpatrywanego	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> punkt końcowy rekomendowany jako jedna z miar oceny korzyści klinicznej w wytycznych EMA parametr stosowany do monitorowania stanu pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej <u>wydolność płuc wyrażona wartością FEV₁ to punkt końcowy o wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie – zaostrzeniami astmy^{&}</u> w programie lekowym obecne jest dodatkowe kryterium włączenia obejmujące utrzymującą się obturację dróg oddechowych (natężona objętość wydechu)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
	problemu zdrowotnego		pierwszosekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%), a w ramach monitorowania programu wykonuje się spirometrię lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego
Jakość życia i inne PROs	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do jakości życia	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> ciężka, niekontrolowana astma jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych możliwość oceny za pomocą uznanych i zwalidowanych narzędzi: kwestionariusza SGRQ (MCID* 4 jednostki), narzędzie EQ-5D w programie lekowym wśród kryteriów włączenia jest pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ < 5,0 punktów), a w ocenie skuteczności leczenia przyjęto, że kryterium przerwania leczenia stanowi brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę – spadek miniAQLQ o $\geq 0,5$ pkt w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia
Zdarzenia niepożądane	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> wnioskowana terapia będzie prowadzona przewlekle, jednocześnie z innymi lekami

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

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

^ Engelkes 2020;

Omachi 2008;

& EMA 2015

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> wiek <12 lat chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, przy czym dopuszczano badania z kryteriami włączenia obejmującymi umiarkowaną lub ciężką astmę, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie chorych na astmę ciężką przeciwwskazania wynikające z ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawce 210 mg co cztery tygodnie, zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego + SoC 	<ul style="list-style-type: none"> tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawkowaniu innym niż zarejestrowane
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo) omalizumab + SoC – w populacji ≥12 r.ż. z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i z: <ul style="list-style-type: none"> całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml <u>lub</u> stwierdzonej jednoznacznie reaktywności <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml; mepolizumab + SoC lub benralizumab + SoC – w populacji chorych ≥18 r.ż. z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ≥350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ≥150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥5mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi ≥1,0g (w przeliczeniu na prednizon); dupilumab + SoC – <ul style="list-style-type: none"> w populacji pacjentów ≥18 r.ż. z ciężką, niekontrolowaną astmą z 	<ul style="list-style-type: none"> inne leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej (np. reslizumab), nieobjęte finansowaniem w ramach obowiązującego programu lekowego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na biomarkery danego fenotypu astmy, np. eozynofilię, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów z docelową eozynofilią lub zbliżoną do docelowej (kryterium odnośnie badań dla leków biologicznych)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ▪ ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce $\geq 5\text{mg}$ dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0\text{g}$ (w przeliczeniu na prednizon). <p>o w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>oraz</u> ▪ z alergią na alergeny całorocznie potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml. <p><u>W ramach porównania pośredniego – badania porównujące wymienione jako komparatory leki biologiczne (+ SoC) między sobą lub z SoC +/- placebo.</u></p>	
<p>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, ACT, GETE, ASMA), jakość życia (AQLQ, SGQR, EQ-5D), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka i farmakodynamika
<p>Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty doniesień konferencyjnych do badań włączonych w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
----------	--------------------	----------------------

- W ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje poziomu dowodów i siły zaleceń zastosowane w wytycznych praktyki klinicznej

10.1.1 Global Initiative for Asthma (GINA)

Tabela 24. Klasyfikacja poziomu dowodów wg GINA (GINA 2020).

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

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

10.2 Opis skal

10.2.1 *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*

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

10.2.2 *Asthma Control Test (ACT)*

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

10.2.3 *Global Effectiveness Treatment Evaluation (GETE)*

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

10.2.4 *MedImmune Asthma Symptome Score (ASMA)*

Kwestionariusz *MedImmune Asthma Symptome Score* (ASMA) służy do oceny objawów choroby. Oceniane są trzy elementy: częstość występowania objawów astmy w ciągu dnia, nasilenie objawów astmy w ciągu dnia oraz ciężkość nocnych objawów astmy. Wynik oblicza się jako sumę średniego wyniku wszystkich trzech elementów w okresie 14 dni i mieści się on w zakresie 0-4, gdzie 0 oznacza brak objawów a 4 najgorsze możliwe objawy/nasilenie. Nie określono minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku (Corren 2017).

10.2.5 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

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

10.2.6 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Kwestionariusz SGRQ służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególne odpowiedzi na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Otrzymane wyniki mieszczą się w zakresie 0-100, gdzie wyższe wartości oznaczają większe upośledzenie jakości (*Jones 1991, Kuźniar 2000*), a klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (*Jones 2005*).

10.2.7 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1 (*Brooks 1996*).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

10.3 Opis komparatora – omalizumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xolair z dnia 22.03.2023 r. (*ChPL Xolair 2023*).

Tabela 25. Opis komparatora - omalizumab.

Charakterystyka produktu leczniczego – Xolair (omalizumab)	
Zagadnienia rejestrycyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

EU/1/05/319/001

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015

22.03.2023 r.

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych.

R03DX05

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Właściwości farmakodynamiczne

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (z ang. *complementary-determining regions*) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Xolair (omalizumab)

Wskazanie

Mechanizm działania

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora Fc ϵ RI (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 Fc ϵ RI na bazofilach. Leczenie produktem Xolair hamuje stan zapalny wywołany przez IgE, o czym świadczy zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi i tkankach oraz zmniejszenie stężenia mediatorów reakcji zapalnej, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 wytwarzanych przez komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu immunologicznego oraz komórki nieimmunologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Uwalnianie histaminy in vitro z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z astmą alergiczną stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Astma alergiczna

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 (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

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

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne, 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.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP*)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym do terapii kortykosteroidami donosowymi u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z ciężkim CRSwNP, u których terapia kortykosteroidami donosowymi nie zapewnia wystarczającej kontroli objawów choroby.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Xolair (omalizumab)

Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Pacjenci z astmą alergiczną i początkowym stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść (patrz punkt 5.1 ChPL). Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznacznie reaktywność *in vitro* (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia. Patrz tabela 1 z przelicznikami dawek oraz tabele 2 i 3 służące do określania dawki. Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg nie mieszczą się w granicach wartości podanych w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Astma alergiczna: Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz punkt 5.1 ChPL; Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. *RES - reticular endothelial system*), dlatego jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dzieci i młodzież

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Xolair (omalizumab)

	<p>W astmie alergicznej nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne. W CRSwNP nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Tylko do podania podskórnego. Produktu leczniczego Xolair nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo. Dawki większe niż 150 mg (Tabela 1 ChPL) należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć. 7 Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy w tej postaci jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL, jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia, znajdujący się w ulotce dla pacjenta.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
	<p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Ogólne</p> <p>Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.</p> <p>Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.</p> <p>Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair w astmie alergicznej lub CRSwNP. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego</p> <p><i>Reakcje alergiczne typu I</i></p> <p>Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, nawet po długim okresie stosowania. Jednakże, większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Większość reakcji anafilaktycznych występowała podczas zastosowania pierwszych 3 dawek produktu leczniczego Xolair. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Jeśli wystąpi</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Xolair (omalizumab)

reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Xolair i wprowadzić właściwe leczenie. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

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

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

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

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

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

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

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Xolair jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/04/2023).

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – omalizumab

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	1102.0, Omalizumabum	1332,06	1398,66	1398,66	B.44.; B.107.	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabum	666,03	699,33	699,33	B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.4 Opis komparatora – dupilumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Dupixent z dnia 23.03.2023 r. (*ChPL Dupixent 2023*).

Tabela 27. Opis komparatora - dupilumab.

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie 75008 Paris Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1229/001
		EU/1/17/1229/002
		EU/1/17/1229/004
		EU/1/17/1229/005
		EU/1/17/1229/006
		EU/1/17/1229/008
		EU/1/17/1229/017
		EU/1/17/1229/018
		EU/1/17/1229/020
EU/1/17/1229/026		
EU/1/17/1229/027		
EU/1/17/1229/028		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23.03.2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Grupa farmakoterapeutyczna	Inne preparaty dermatologiczne, środki na zapalenie skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów
Kod ATC	D11AH05
Dostępne preparaty	<p>Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</p> <p>Dupixent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>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-4Rα/γc) oraz przekazywanie sygnałów przez zarówno IL-4, jak i IL-13 poprzez receptor typu II (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 i IL-13 są głównymi czynnikami chorób zapalnych typu 2, takich jak atopowe zapalenie skóry, astma i CRSwNP. Blokowanie szlaku IL-4/IL-13 za pomocą dupilumabu u pacjentów zmniejsza liczbę mediatorów zapalenia typu 2.</p> <p>Działanie farmakodynamiczne</p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry leczenie dupilumabem wiązało się ze zmniejszeniem, w stosunku do stanu wyjściowego, stężenia biomarkerów odporności typu 2, takich jak chemokina regulowana przez grasicę i aktywację (TARC/CCL17, ang. <i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i>), całkowite stężenie IgE w surowicy i stężenie IgE swoistych alergenowo w surowicy. W trakcie leczenia dupilumabem, u osób dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry, obserwowano zmniejszenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH), biomarkera aktywności i nasilenia choroby. U dorosłych i młodzieży z astmą, leczenie dupilumabem, w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Redukcja biomarkerów zapalnych typu 2 była porównywalna w przypadku obu schematów leczenia 200 mg Q2W oraz 300 mg Q2W. U dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), leczenie dupilumabem w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszało poziom FeNO oraz stężenie krążącej eotaksyny-3, całkowitego IgE, IgE swoistych alergenowo, TARC i periostyny oraz biomarkerów typu 2 ocenianych w badaniach klinicznych. Markery te zostały prawie maksymalnie stłumione po dwóch tygodniach leczenia, z wyjątkiem IgE, których poziom zmniejszał się wolniej. Efekty te utrzymywały się w trakcie leczenia.</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Farmakokinetyka dupilumabu jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP.</p> <p>Wchłanianie</p> <p>Po podaniu podskórnie (sc.) pojedynczej dawki 75-600 mg dupilumabu osobom dorosłym, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia leku w surowicy (tmax) wynosiła 3–7 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji oszacowano, że bezwzględna biodostępność dupilumabu po podaniu podskórnym jest podobna u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, astmą i CRSwNP, w zakresie od 61% do 64%. Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano przed upływem 16 tygodni po podawaniu dawki początkowej 600 mg i dawki 300 mg co dwa tygodnie lub dawki 300</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

mg co dwa tygodnie bez dawki nasycającej. W badaniach klinicznych średnie stężenia minimalne (\pm odchylenie standardowe, SD, ang. standard deviation) w stanie stacjonarnym wynosiły od 69,2 \pm 36,9 mikrograma/ml do 42 80,2 \pm 35,3 mikrograma/ml w przypadku stosowania dawki 300 mg oraz od 29,2 \pm 18,7 do 36,5 \pm 22,2 mikrograma/ml dla dawki 200 mg podawanej co dwa tygodnie osobom dorosłym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dupilumabu wynoszącą około 4,6 l oszacowano na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, co wskazuje na to, że dupilumab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym.

Metabolizm

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ dupilumab jest białkiem. Można spodziewać się, że dupilumab ulega rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

Eliminacja dupilumabu jest zależna od równoległych szlaków liniowych i nieliniowych. Jeśli dupilumab występuje w większych stężeniach, jego eliminacja następuje przede wszystkim w nieulegającym wysyceniu szlaku proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje eliminacja nieliniowa, powodując wysycenie IL-4R α , zależna od cząsteczki docelowej. Po ostatniej dawce podanej w stanie stacjonarnym mediana czasu do zmniejszenia stężeń dupilumabu poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła 6-7 tygodni dla dawki 300 mg podawanej w schemacie co 4 tygodnie (Q4W), 9 tygodni dla dawki 200 mg podawanej w schemacie co 2 tygodnie (Q2W), 10-11 tygodni w przypadku schematu dawkowania 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) i 13 tygodni w przypadku schematu dawkowania 300 mg 1x/tydzień (QW).

Liniowość lub nieliniowość

Z powodu nieliniowego klirensu ekspozycja na dupilumab wyrażona jako pole pod krzywą zmian stężenia w czasie zwiększa się wraz z dawką w sposób więcej niż proporcjonalny po pojedynczych dawkach podskórnych 75–600 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby płeć wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 1472 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry otrzymujących dupilumab w badaniu fazy 2 ustalającym optymalny zakres dawek leku lub w kontrolowanych placebo badaniach fazy 3 łącznie 67 było w wieku 65 lub starszych. Mimo, że nie zaobserwowano różnicy pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy starszymi i młodszymi dorosłymi pacjentami z atopowym zapaleniem skóry, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca do ustalenia, czy reagują oni na lek inaczej niż młodsze osoby. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby wiek wywierał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Należy jednak zauważyć, że analiza ta objęła jedynie 61 pacjentów w wieku ponad 65 lat. Spośród 1977 pacjentów z astmą poddanych działaniu dupilumabu, łącznie 240 pacjentów miało 65 lat lub więcej, a 39 pacjentów miało 75 lat lub więcej. Skuteczność i bezpieczeństwo w tych grupach wiekowych były podobne

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

jak w ogólnej populacji w badaniu. Tylko 79 pacjentów w wieku powyżej 65 lat z CRSwNP było poddanych działaniu dupilumabu, w tym 11 pacjentów było w wieku 75 lat i starszych.

Rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby rasa wywierała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Zaburzenia czynności wątroby Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez wątrobę. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dupilumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Jako przeciwciało monoklonalne dupilumab nie powinien ulegać istotnej eliminacji przez nerki. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dupilumabu. W analizie farmakokinetyki w populacji nie stwierdzono, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny kliniczny wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na dupilumab. Są dostępne jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała

Wartości minimalnego stężenia dupilumabu były mniejsze u pacjentów z większą masą ciała, co nie miało istotnego wpływu na skuteczność. W badaniach klinicznych tylko 6 pacjentów z CRSwNP o masie ciała ≥ 130 kg było poddanych działaniu dupilumabu.

Dzieci i młodzież

Atopowe zapalenie skóry

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 6 lat) lub masą ciała < 15 kg z atopowym zapaleniem skóry. W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymującej dawkę 200 mg (< 60 kg) lub 300 mg (≥ 60 kg) co dwa tygodnie, średnie stężenie minimalne \pm SD dupilumabu w stanie stacjonarnym wynosiło 54,5 \pm 27,0 mikrograma/ml. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat z atopowym zapaleniem skóry, otrzymujących dawkę 300 mg (≥ 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W) w badaniu AD-1652, średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło 76,3 \pm 37,2 mikrograma/ml. W 16. tygodniu badania AD-1434 z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 lat, otrzymujących początkowo dawkę 300 mg (≥ 15 kg) co cztery tygodnie (Q4W), i u których zwiększono dawkowanie na co drugi tydzień (Q2W) 200 mg (≥ 15 do 60 kg) lub 300 mg (≥ 60 kg), średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło 108 \pm 53,8 mikrograma/ml. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymujących 300 mg Q4W, początkowe dawki 300 mg w dniu 1. i 15. powodują podobną ekspozycję w stanie stacjonarnym jak dawka 600 mg w dniu 1., na podstawie symulacji farmakokinetyki.

Astma

Nie badano farmakokinetyki dupilumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat z astmą. W badaniu QUEST wzięło udział łącznie 107 uczestników z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z astmą. Średnie stężenia minimalne dupilumabu \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiły 107 \pm 51,6 mikrograma/ml i 46,7 \pm 26,9 mikrograma/ml, odpowiednio dla dawki 300 mg lub 200 mg podawanych co dwa tygodnie. Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce związanych z wiekiem u dzieci i młodzieży po korekcji dla masy ciała. W badaniu VOYAGE badano farmakokinetykę dupilumabu u 270 pacjentów z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po podskórnym podaniu 100 mg Q2W (u 91 dzieci o masie ciała < 30 kg) lub 200 mg Q2W (u 179 dzieci o masie ciała ≥ 30 kg). Objętość dystrybucji dupilumabu 44 wynosząca około 3,7 l została oszacowana na podstawie analizy

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

farmakokinetyki w populacji. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągnięto do 12. tygodnia. Średnie stężenie minimalne \pm SD w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 58,4 \pm 28,0 mikrogramów/ml i 85,1 \pm 44,9 mikrogramów/ml. Podczas symulacji podania podskórnego dawki 300 mg Q4W u dzieci w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała \geq 15 kg do < 60 kg otrzymano przewidywane stężenie minimalne w stanie stacjonarnym podobne do tych, przy których wykazano skuteczność u dorosłych i młodzieży. Od ostatniej dawki w stanie stacjonarnym, mediana czasu potrzebna do obniżenia stężenia dupilumabu poniżej dolnej granicy wykrywalności, oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, wynosiła od 14 do 18 tygodni dla dawek 100 mg Q2W, 200 mg Q2W lub 300 mg Q4W.

CRSwNP

CRSwNP zwykle nie występuje u dzieci. Farmakokinetyka dupilumabu u dzieci (<18 lat) z CRSwNP nie była badana.

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent 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 od 6 do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Astma

Dorośli i młodzież

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u 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), patrz punkt 5.1 ChPL, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Produkt leczniczy Dupixent jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, 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), patrz punkt 5.1 ChPL, która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*)

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

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Dawkowanie**Astma***Dorośli i młodzież*

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) to:

- W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.
- Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dzieci w wieku od 6 do 11 lat określono w tabeli poniżej.

Masa ciała	Dawka początkowa i kolejne dawki
15 kg do mniej niż 30 kg	100 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W)
30 kg do mniej niż 60 kg	200 mg co dwa tygodnie (Q2W) lub 300 mg co cztery tygodnie (Q4W)
60 kg lub więcej	200 mg co dwa tygodnie (Q2W)

W przypadku dzieci (w wieku od 6 do 11 lat) z astmą i współistniejącym ciężkim atopowym zapaleniem skóry, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem, należy stosować dawkowanie zalecane dla atopowego zapalenia skóry.

Pacjenci otrzymujący jednocześnie doustne kortykosteroidy mogą zredukować dawkę steroidu po wystąpieniu poprawy klinicznej w wyniku leczenia dupilumabem (patrz punkt 5.1 ChPL). Redukcja steroidu powinna być przeprowadzona stopniowo (patrz punkt 4.4 ChPL). 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.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejne dawki należy podawać w zwykłych, zaplanowanych terminach.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)*

Nie jest zalecane dostosowywanie dawek u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

	<p>Nie ma konieczności dostosowywania dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Masa ciała</i></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 z CRSwNP (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dupilumabu u dzieci z masą ciała.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie podskórne Dupilumab we wstrzykiwaczu nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 roku życia z atopowym zapaleniem skóry i astmą, dupilumab w ampułko-strzykawce jest postacią odpowiednią do podawania w tej populacji. 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. Każda ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.</p> <p>Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Dupixent po 300 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny. Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu, zgodnie z punktem „Instrukcja użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Identyfikowalność</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Nagłe zaostrzenia astmy</p> <p>Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrych objawów astmy lub nagłych zaostrzeń. Dupilumabu nie należy stosować w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.</p> <p>Kortykosteroidy</p> <p>Nie należy nagle przerywać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, miejscowych ani wziewnych po rozpoczęciu leczenia dupilumabem. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów, jeśli konieczne, powinno zostać przeprowadzone stopniowo i pod bezpośrednim nadzorem lekarza.</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Zmniejszenie dawki kortykosteroidów może być związane z ogólnoustrojowymi objawami odstawienia i (lub) maskować stany uprzednio tłumione przez leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych może prowadzić do obniżenia wyników oznaczeń biomarkerów zapalenia typu 2. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu statusu zapalenia typu 2 u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne (patrz punkt 5.1 ChPL).

Reakcje nadwrażliwości

Jeżeli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), podawanie dupilumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie. Opisywano przypadki reakcji anafilaktycznej, obrzęku naczynioruchowego i choroby posurowiczej/reakcji podobnych do choroby posurowiczej. Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy występowały od kilku minut do siedmiu dni po wstrzyknięciu dupilumabu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Choroby eozynofilowe

Podczas stosowania dupilumabu u dorosłych pacjentów, którzy uczestniczyli w programie rozwoju astmy, zgłaszano przypadki eozynofilowego zapalenia płuc i przypadki zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (EGPA, ang. *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis*). Podczas stosowania dupilumabu i placebo u dorosłych pacjentów z współistniejącą astmą, którzy uczestniczyli w programie rozwoju CRSwNP, zgłaszano przypadki zapalenia naczyń odpowiadającego EGPA. Lekarze powinni być wyczuleni na 7 wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię u swoich pacjentów z eozynofilią. Pacjenci leczeni z powodu astmy mogą wykazywać ciężką eozynofilię układową, niekiedy z cechami klinicznymi eozynofilowego zapalenia płuc lub zapalenia naczyń, odpowiadającego eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym, które często są leczone kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, mogą być związane ze zmniejszeniem dawki kortykosteroidów podawanych doustnie.

Zakażenie robakami pasożytniczymi

Pacjentów ze stwierdzonymi zakażeniami robakami pasożytniczymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Dupilumab może wpływać na odpowiedź immunologiczną na zakażenia robakami pasożytniczymi poprzez hamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zakażeniami robakami pasożytniczymi należy poddać leczeniu przed rozpoczęciem stosowania dupilumabu. Jeżeli zakażenie pojawi się u pacjentów w trakcie leczenia dupilumabem i nie zareagują na leczenie przeciwwrobacze, stosowanie dupilumabu należy przerwać do chwili ustąpienia zakażenia. Zgłaszano przypadki owsicy u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które uczestniczyły w programie rozwoju astmy dziecięcej (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki

Podczas stosowania dupilumabu zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem spojówek i zapaleniem rogówki, przede wszystkim u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Niektórzy pacjenci zgłaszali zaburzenia widzenia (np. niewyraźne widzenie) związane z zapaleniem spojówek lub zapaleniem rogówki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali swojemu lekarzowi przypadki wystąpienia zaburzeń lub pogorszenia widzenia. U pacjentów leczonych dupilumabem, u których rozwinie się zapalenie spojówek nieustępujące po standardowym leczeniu lub wystąpią objawy wskazujące na zapalenie rogówki, należy wykonać odpowiednie badanie okulistyczne (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry lub CRSwNP ze współistniejącą astmą

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Dupixent (dupilumab)

Pacjenci stosujący dupilumab z powodu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkiego CRSwNP ze współistniejącą astmą, nie powinni korygować ani zaprzestawać leczenia przeciwastmatycznego bez skonsultowania się z lekarzem. Pacjenci ze współistniejącą astmą powinni być poddani ścisłej obserwacji po odstawieniu dupilumabu.

Szczepienia

Żywe i żywe atenuowane szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z dupilumabem, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności takiego postępowania. Oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę TdaP i polisacharydową szczepionkę przeciw meningokokom (patrz punkt 4.5 ChPL). Zaleca się, aby pacjenci zostali poddani wszystkim szczepieniom z użyciem szczepionek żywych i żywych atenuowanych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przed leczeniem dupilumabem.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej dawce 300 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest dupilumab.

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Dupixent jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/04/2023).

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – dupilumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp-strzyk. po 1,14 ml	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	B.44.	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	<1>B.124.; <2>B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.5 Opis komparatora – mepolizumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Nucala z dnia 13.10.2022 r. (*ChPL Nucala 2022*).

Tabela 29. Opis komparatora - mepolizumab.

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>GlaxoSmithKline Trading Services Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/15/1043/003 1 wstrzykiwacz • EU/1/15/1043/004 3 (3 x 1) wstrzykiwacze (opakowanie zbiorcze) • EU/1/15/1043/007 9 (9 x 1) wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze) <p>Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/15/1043/005 1 ampułko-strzykawka • EU/1/15/1043/006 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze) • EU/1/15/1043/008 9 (9 x 1) ampułko-strzykawk (opakowanie zbiorcze) <p>Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/15/1043/009 1 ampułko-strzykawka • EU/1/15/1043/010 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze)
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 grudnia 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 sierpnia 2020</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.10.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Kod ATC	R03DX09
Dostępne preparaty	Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <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. Działania farmakodynamiczne Ciężka astma eozynofilowa U pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (dorośli/młodzież) po podawaniu podskórnym dawki 100 mg co 4 tygodnie przez 32 tygodnie, wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili we krwi zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej z 290 komórek/μl do 40 komórek/μl w tygodniu 32 (n=182), zmniejszenie o 84% w porównaniu z placebo. Ten stopień zmniejszenia liczby eozynofili we krwi był utrzymywany 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, niezależnych badaniach. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, po podawaniu podskórnym dawki 40 mg (u dzieci o masie ciała < 40 kg) i 100 mg (u dzieci o masie ciała \geq40 kg) co 4 tygodnie przez 52 tygodni, wartość średniej geometrycznej liczby eozynofili we krwi zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej odpowiednio z 306 komórek/μl (n=16) do 48 komórek/μl (n=15) i z 331 do 44 komórek/μl (n=10) w tygodniu 52., zmniejszenie od wartości początkowej odpowiednio o 85% i 87%. U dorosłych, młodzieży i dzieci, taki stopień zmniejszenia zaobserwowano w ciągu 4 tygodni leczenia.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Po podskórnym podawaniu pacjentom z astmą i CRSwNP, farmakokinetyka mepolizumabu była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 12,5 mg do 250 mg. Ekspozycja ogólnoustrojowa po podskórnym podaniu mepolizumabu w dawce 300 mg była w przybliżeniu trzy razy większa od wartości uzyskanej po podaniu mepolizumabu w dawce 100 mg. Po podaniu pojedynczej podskórnej dawki 100 mg zdrowym ochotnikom, ekspozycja ogólnoustrojowa mepolizumabu była porównywalna pomiędzy formacjami.</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu zdrowym ochotnikom lub pacjentom z astmą, mepolizumab był wolno wchłaniany z medianą czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynoszącą od 4 do 8 dni. Po jednokrotnym podaniu podskórnym w brzuch, udo lub ramię zdrowym ochotnikom, całkowita biodostępność mepolizumabu wynosiła odpowiednio 64%, 71% i 75%. U pacjentów z astmą całkowita biodostępność mepolizumabu podawanego podskórnym w ramię wahała się od 74 do 80%. Po podskórnym podaniu powtarzanym co 4 tygodnie, stan stacjonarny był osiągnięty w przybliżeniu z dwukrotną kumulacją.

Dystrybucja

Po jednokrotnym podaniu dożylnym u pacjentów z astmą, średnia objętość dystrybucji mepolizumabu wynosiła od 55 do 85 ml/kg.

Biotransformacja

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, rozkładanym przez enzymy proteolityczne, które są rozmieszczone w całym organizmie i ich występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej.

Wydalenie

Po jednokrotnym podaniu dożylnym pacjentom z astmą, średni ogólnoustrojowy klirens (CL) wyniósł od 1,9 do 3,3 ml/dobę/kg, ze średnim okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Po podaniu podskórnym mepolizumabu, średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wyniósł od 16 do 22 dni. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacowany klirens ogólnoustrojowy mepolizumabu wyniósł 3,1 ml/dobę/kg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), we wszystkich badaniach klinicznych (N=90). Jednak na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie było żadnych oznak wpływu wieku na farmakokinetykę mepolizumabu w przedziale wiekowym od 12 do 82 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mepolizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 50- 80 ml/min. Istnieją ograniczone dane u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mepolizumabu. Ponieważ mepolizumab jest rozkładany przez rozmieszczone w całym organizmie enzymy proteolityczne, których występowanie nie jest ograniczone tylko do tkanki wątrobowej, jest mało prawdopodobne, aby zmiany w czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację mepolizumabu.

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa i HES

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży (59 pacjentów z eozynofilowym zapaleniem przetyku, 55 pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową i jeden pacjent z HES). Farmakokinetykę mepolizumabu po podaniu dożylnym oceniano w badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z eozynofilowym zapaleniem przetyku w wieku od 2 do 17 lat, za pomocą analizy farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży była w dużej mierze przewidywalna na podstawie farmakokinetyki u osób dorosłych, po uwzględnieniu masy ciała. Farmakokinetyka mepolizumabu u młodzieży z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową lub HES biorącej udział w badaniach fazy III była spójna z farmakokinetyką u dorosłych (patrz punkt 4.2 ChPL).^{138 26} W otwartym, niekontrolowanym badaniu trwającym 12 tygodni oceniano farmakokinetykę u dzieci po podaniu podskórnym pacjentom w wieku od 6 do 11 lat z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Farmakokinetyka u dzieci była zasadniczo zgodna z tą obserwowaną u dorosłych i młodzieży po uwzględnieniu masy ciała i biodostępności. Całkowita biodostępność po podaniu podskórnym wydaje się być kompletna w porównaniu z 76% obserwowaną u dorosłych i młodzieży. Narażenie po podaniu podskórnym dawki 40 mg (u dzieci o masie ciała <40 kg) lub 100 mg (u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg) było 1,32 i 1,97 razy większe niż obserwowane u dorosłych po dawce 100 mg. Badanie schematu podawania podskórnego dawki 40 mg co 4 tygodnie dzieciom w wieku od 6 do 11 lat i masie ciała w szerokim zakresie 15-70 kg za pomocą modelowania farmakokinetycznego i symulacji przewiduje, że narażenie po zastosowaniu tego schematu dawkowania utrzyma się na średnim poziomie 38% ekspozycji obserwowanej u dorosłych po dawce 100 mg. Ten schemat dawkowania jest uznawany za dopuszczalny ze względu na szeroki indeks terapeutyczny mepolizumabu.

Ciężka astma eozynofilowa

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 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps*, CRSwNP)

Produkt leczniczy Nucala, wraz z kortykosteroidami donosowymi, wskazany jest jako terapia uzupełniająca w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim CRSwNP, u których leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z nawracająco-ustępującą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (EGPA).

Zespół hipereozynofilowy (ang. *hypereosinophilic syndrome*, HES)

Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, EGPA lub HES.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ciężka astma eozynofilowa

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

Zalecana dawka mepolizumabu to 40 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Ciężka astma eozynofilowa

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat

W tej grupie pacjentów odpowiednim do podawania jest produkt leczniczy Nucala 100 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i produkt leczniczy Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce nie są wskazane do podawania w tej grupie wiekowej.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mepolizumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nucala 100 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub w ampułkostrzykawce

Produkt leczniczy we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych. 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. Do samodzielnego podawania zalecanymi miejscami wstrzyknięć są brzuch lub udo. Opiekun może również wstrzyknąć produkt leczniczy Nucala w górną część ramienia. W przypadku zastosowania dawek wymagających więcej niż jednego wstrzyknięcia zaleca się, aby miejsca wstrzyknięć były oddalone od siebie o co najmniej 5 cm. Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala we wstrzykiwaczu lub w ampułko-strzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Produkt leczniczy Nucala 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Produkt leczniczy w ampułko-strzykawce jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych. Produkt leczniczy Nucala musi być podawany przez fachowy personel medyczny lub przez opiekuna, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a opiekun jest przeszkolony w zakresie technik

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Przeciwwskazania

wstrzykiwania. Zalecanymi miejscami wstrzyknięć są górna część ramienia, brzuch lub udo. Szczegółowe instrukcje dotyczące podskórnego podawania produktu leczniczego Nucala w ampułkostrzykawce znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Identyfikowalność

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

Zaostrzenia astmy

Mepolizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Podczas leczenia mogą wystąpić działania niepożądane związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala nasilą się objawy astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia mepolizumabem. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem

Po zastosowaniu mepolizumabu występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, skurcz oskrzeli, niedociśnienie). Reakcje te zazwyczaj występowały w ciągu kilku godzin od podania, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. zwykle w ciągu kilku dni). Reakcje te mogą wystąpić po raz pierwszy po długim czasie leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji nadwrażliwości należy rozpocząć odpowiednie leczenie wskazane klinicznie.

Zarażenia pasożytnicze

Eozynofilia może być elementem odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zarażeniami pasożytami jelitowymi, przed rozpoczęciem leczenia, należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia mepolizumabem i nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.

EGPA zagrażająca czynności narządów lub życia

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub życiu (patrz punkt 4.2 ChPL).

HES zagrażający życiu

Produkt leczniczy Nucala nie był badany u pacjentów z zagrażającymi życiu objawami HES (patrz punkt 4.2 ChPL).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Nucala (mepolizumab)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej, CRSwNP, EGPA lub HES.

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Nucala jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/04/2023).

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – mepolizumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.6 Opis komparatora – benralizumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fasentra z dnia 28.09.2022 r. (*ChPL Fasentra 2022*).

Tabela 31. Opis komparatora - benralizumab.

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasentra (benralizumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1252/001 1 ampułko-strzykawka EU/1/17/1252/002 1 wstrzykiwacz
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.09.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych
Kod ATC		R03DX10
Dostępne preparaty		Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Fasentra 30 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wiąże się on swoiście z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5Rα). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofiliów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów FcγR111 na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. <i>natural killer</i>). Prowadzi to do apoptozy eozynofiliów i bazofilów w mechanizmie wzmożonej</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasenna (benralizumab)

cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), co łagodzi zapalenie eozynofilowe.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na eozynofile we krwi

Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitej deplekcji eozynofiliów we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez całe leczenie. Deplekcji eozynofiliów we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozynofiliów (*eosinophil granule protein*) neurotoksyny eozynofilowej (*eosinophil derived neurotoxin*, EDN) w surowicy oraz białka kationowego eozynofiliów (ang. *eosinophil cationic protein*, ECP), a także zmniejszenie liczby bazofiliów we krwi. Wpływ na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych Wpływ benralizumabu na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych pacjentów z astmą z podwyższoną liczbą eozynofiliów w płwocinie (co najmniej 2,5%) oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym I fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym benralizumab podawano podskórnie w dawce 100 lub 200 mg. W tym badaniu mediana zmniejszenia liczby eozynofiliów w błonie śluzowej dróg oddechowych w porównaniu z wartością początkową wyniosła 96% w grupie leczonej benralizumabem w porównaniu ze zmniejszeniem o 47% w grupie placebo ($p=0,039$).

Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Specjalne populacje pacjentów

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Fasena (benralizumab)

	<p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</i></p> <p>Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie wpływa na klirens benralizumabu. Brak jest jednak dostępnych danych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że właściwości farmakokinetyczne benralizumabu u młodzieży w wieku 12 do 17 lat odpowiadały właściwościom farmakokinetycznym u dorosłych. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania benralizumabu u dzieci (w wieku 5 do 11 lat) (patrz punkt 4.2 chPL).</p> <p><i>Płeć, rasa</i></p> <p>Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na klirens benralizumabu.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na benralizumab. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens benralizumabu był porównywalny u pacjentów z wartościami klirensu kreatyniny od 30 do 80 ml/min i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Istnieją ograniczone dane na temat stosowania produktu u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min; jednak benralizumab nie jest usuwany przez nerki.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na benralizumab. Przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane w drodze metabolizmu wątrobowego; nie oczekuje się, aby zmiana czynności wątroby wpływała na klirens benralizumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że początkowa wartość biomarkerów czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubiny) nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens benralizumabu.</p> <p><i>Interakcje</i></p> <p>Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że produkty lecznicze często podawane równocześnie (montelukast, paracetamol, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki makrolidowe i teofilina/aminofilina) nie wpływały na klirens benralizumabu u pacjentów z astmą.</p> <p>Produkt leczniczy Fasena jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β-mimetykami (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Fasena powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ciężkiej astmy.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4 ChPL) pacjenci bez anafilaksji w wywiadzie i ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Fasena, 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 Fasena.</p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Faserna (benralizumab)

Dawkowanie

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia 3 wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku. Produkt leczniczy Faserna jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować przynajmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli zaostreń i liczby eozynofiliów we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Faserna u dzieci w wieku od 6 lat do 18 lat. Brak jest dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Aktualne dane, które dotyczą dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w udo lub brzuch. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje fachowy pracownik służby zdrowia lub opiekun, produkt można również wstrzyknąć w górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza przedstawiono w punkcie „Instrukcja użycia”.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Identyfikowalność

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

Zaostrzenia astmy

Produktu leczniczego Faserna nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Faserna. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego.

Reakcje nadwrażliwości**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Charakterystyka produktu leczniczego – Faserna (benralizumab)

Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka) (patrz punkt 4.8 ChPL). Wymienione reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin po podaniu produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach). Czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu produktu Faserna może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem (patrz punkt 4.3 ChPL). Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Faserna należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Faserna i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe)

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Faserna jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/04/2023).

Tabela 32. Obecny sposób finansowania komparatora – benralizumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Benralizumab	Faserna, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	1199.0, Benralizumab	9294,12	9758,83	9758,83	B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 wstrzykiwacz a 1 ml	1199.0, Benralizumab	9294,12	9758,83	9758,83	B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.7 Opis komparatora – β -mimetyki wziewne długodziałające (LABA)

Wśród wziewnych β -mimetyków długodziałających (LABA) finansowanych w Polsce wyróżnia się formoterol oraz salmeterol. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego jednego z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy leków – Pulmoterol (salmeterol) (*ChPL Pulmoterol 2020*).

Tabela 33. Opis komparatora – Pulmoterol (salmeterol) (*ChPL Pulmoterol 2020*).

Opis komparatora – β -mimetyki wziewne długodziałające (LABA)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Kod ATC
	Dostępne preparaty

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowitzna 14A

05-170 Zakroczym

tel.: +48 22 785 27 60

faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

11094

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.09.2013 r.

29.04.2020 r.

Selektywni agoniści receptora β_2 -adrenergicznego

R 03 AC 12.

Pulmoterol, 50 μ g/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – β -mimetyki wziewne długodziałające (LABA)

<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Salmeterol jest wybiórczym, długo działającym (12 godzin) agonistą receptorów β2-adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z miejscem pozareceptorowym. Te właściwości farmakologiczne salmeterolu zapewniają bardziej skuteczne zapobieganie wywołanemu przez histaminę skurczowi oskrzeli i powodują rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótko działających β2-agonistów. U ludzi salmeterol hamuje wczesną i późną fazę reakcji na alergen wziewny, a działanie to utrzymuje się do 30 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku nawet wówczas, gdy działanie rozszerzające oskrzela już ustąpi. Pojedyncza dawka salmeterolu zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Te właściwości leku wskazują, że salmeterol wykazuje dodatkowe, poza rozkurczem oskrzeli działania, niemniej ich pełne znaczenie kliniczne nie jest poznane. Mechanizm działania salmeterolu różni się od mechanizmu działania przeciwzapalnego kortykosteroidów, dlatego nie należy przerywać stosowania kortykosteroidów ani zmniejszać ich dawki, gdy zaleca się stosowanie salmeterolu. Salmeterol był badany w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. U pacjentów leczonych wykazano poprawę w zakresie objawów choroby, czynności płuc i jakości życia.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Salmeterol działa miejscowo w płucach i dlatego stężenia w osoczu nie są wskaźnikiem jego działania terapeutycznego. Z powodu trudności technicznych w oznaczaniu stężenia substancji czynnej w osoczu wynikających z bardzo małych stężeń w osoczu (około 200 piktoqramów/ml lub mniej) podczas jego stosowania wziewnego w dawkach terapeutycznych, istnieje niewiele danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych salmeterolu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmoterol jest wskazany do regularnego, długotrwałego objawowego leczenia odwracalnej obturacji dróg oddechowych u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). • Pulmoterol jest wskazany szczególnie u pacjentów z dusznościami nocnymi i (lub) objawami występującymi w ciągu dnia, związanymi z odwracalną obturacją oskrzeli (np. duszność powysiłkowa, trudny do uniknięcia kontakt z alergenami). • U pacjentów wymagających stosowania więcej niż dwa razy na dobę krótko działających leków rozszerzających oskrzela (np. salbutamol) lub doustnego regularnego stosowania teofiliny, można zastąpić wymienione leki salmeterolem. • U pacjentów leczonych optymalnymi dawkami steroidów wziewnych, dołączenie salmeterolu może spowodować dodatkowe zmniejszenie objawów choroby.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Pulmoterol jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora. Pulmoterol jest stosowany w postaci inhalacji, dwa razy na dobę, rano i wieczorem, z zachowaniem 12-godzinnego odstępu. W celu uzyskania pełnego działania leczniczego, salmeterol należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek leku.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p><u>Astma oskrzelowa</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</i></p> <p>Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 μg salmeterolu) dwa razy na dobę.</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – β -mimetyki wziewne długodziałające (LABA)

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>U pacjentów z astmą, u których stwierdzono ciężką obturację dróg oddechowych, można zalecić zwiększenie dawki do inhalacji zawartości dwóch kapsułek (2 x 50 μg salmeterolu) dwa razy na dobę.</p> <p><i>Dzieci w wieku powyżej 4 lat:</i> Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 μg salmeterolu) dwa razy na dobę.</p> <p><i>Dzieci w wieku poniżej 4 lat:</i> Pulmoterol nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 4 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pulmoterol u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.</p> <p>Pulmoterol jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafonian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Podczas leczenia astmy oskrzelowej należy uwzględnić zasady leczenia stopniowanego, a reakcję pacjenta na leczenie należy monitorować poprzez kliniczną ocenę objawów choroby, jak i badania czynności płuc. Salmeterol nie powinien być stosowany (i nie jest odpowiedni) do rozpoczynania leczenia astmy. Salmeterol nie zastępuje kortykosteroidów stosowanych doustnie lub wziewnie w astmie. Należy go stosować w skojarzeniu z nimi. Pacjentów z astmą należy uprzedzić, żeby nie przerywali stosowania steroidów ani nie zmniejszali ich dawki bez porozumienia z lekarzem, nawet jeśli odczuwają poprawę stosując salmeterol. Salmeterolu nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy. W tym celu konieczne jest zastosowanie szybko i krótko działającego, wziewnego leku rozszerzającego oskrzela. Pacjent powinien zawsze mieć przy sobie produkt leczniczy stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.</p> <p>Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, w celu złagodzenia objawów astmy, świadczy o pogorszeniu kontroli astmy. Pacjenta należy poinstruować, żeby zasięgnął porady lekarza, jeśli stwierdza mniejszą skuteczność krótko działających leków rozszerzających oskrzela lub potrzebuje więcej inhalacji niż zazwyczaj. W takiej sytuacji należy ocenić stan pacjenta i rozważyć zwiększenie dawki leków przeciwzapalnych (np. większe dawki kortykosteroidów wziewnych lub okresowe podawanie kortykosteroidów doustnych). Ciężkie zaostżenia astmy należy leczyć zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami.</p> <p>Pomimo że Pulmoterol może być stosowany w terapii skojarzonej, kiedy wziewne kortykosteroidy nie zapewniają odpowiedniej kontroli przebiegu astmy, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Pulmoterol u pacjentów w czasie ciężkiego zaostżenia astmy oraz gdy nastąpiło znaczące lub ostre pogorszenie przebiegu choroby. W trakcie stosowania produktu leczniczego Pulmoterol mogą wystąpić związane z astmą poważne objawy niepożądane lub zaostżenia. Pacjenta należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Pulmoterol nastąpi nasilenie objawów astmy lub nie będą one prawidłowo kontrolowane, to należy kontynuować terapię oraz zasięgnąć porady lekarskiej.</p> <p>Nagłe i szybko postępujące nasilenie objawów astmy oskrzelowej jest stanem mogącym stanowić zagrożenie życia, dlatego taki pacjent wymaga konsultacji lekarskiej. Należy wówczas rozważyć zwiększenie dawki dotychczas stosowanych kortykosteroidów. W takiej sytuacji należy codziennie wykonywać pomiary szczytowego przepływu wydechowego. W leczeniu podtrzymującym astmy, salmeterol należy stosować w skojarzeniu z</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – β -mimetyki wziewne długodziałające (LABA)

wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami. Długo działających leków rozszerzających oskrzela nie należy stosować jako jedynych lub podstawowych produktów w leczeniu podtrzymującym astmy.

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze formoterol i salmeterol są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.8 Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)

Wśród wziewnych GKS (ICS) finansowanych w Polsce wyróżnia się budezonid, cyklezonid, flutykazon oraz mometazon. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego jednego z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy leków – Nebbud (budezonid) (*ChPL Nebbud 2021*).

Tabela 34. Opis komparatora – Nebbud (budezonid) (*ChPL Nebbud 2021*).

Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>
	<p>Grupa farmakoterapeutyczna</p> <p>Kod ATC</p> <p>Dostępne preparaty</p>
	<p>Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa</p> <p>Pozwolenie nr 20645</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.10.2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2017</p> <p>15.12.2021 r.</p> <p>inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, glikokortykosteroidy</p> <p>R03B A02</p> <p>Nebbud, 0,25 mg/ml, zawiesina do nebulizacji</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

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

Miejscowe działanie przeciwzapalne

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

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

Początek działania leku

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

Reaktywność dróg oddechowych

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

Astma wywołana wysiłkiem

Leczenie budezonidem wziewnym jest skuteczne w zapobieganiu astmie wywołanej wysiłkiem.

Wpływ na wzrost

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

Właściwości farmakokinetyczne

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

W jednym z badań, podawanie ketokonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększało średnio o 7,8-krotnie stężenie jednocześnie podawanego doustnie budezonidu (w pojedynczej dawce 10 mg) w osoczu. Nie ma informacji o tej interakcji dla wziewnego budezonidu, ale można

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)	
Wskazanie	<p>oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia w osoczu. Z całej połkniętej dawki budezonidu około 90% ulega dezaktywacji na skutek efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu po inhalacji 1 mg budezonidu za pomocą inhalatora proszkowego wynosi około 3,5 nmol/l i osiągnięte jest po około 20 minutach.</p> <p>Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji wskazany jest do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z astmą oskrzelową, u których stosowanie inhalatorów ciśnieniowych z dozownikiem lub inhalatorów proszkowych nie powoduje wystarczającego działania bądź jest niewskazane • u niemowląt i dzieci z pseudokrupem czyli ostrym zapaleniem krtani (<i>laryngitis acuta</i>). <p>Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji należy podawać za pomocą odpowiedniego nebulizatora o konstrukcji zapewniającej wytwarzanie cząstek o wielkości umożliwiającej przechodzenie kropli do płuc. Na ogół nebulizatory takie mają DV (50) < 3 µm oraz DV(90) < 6 µm.</p> <p>Nebulizatory ultradźwiękowe nie są odpowiednie do podawania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkę produktu Nebbud, zawiesina do nebulizacji należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki zapewniającej odpowiednią kontrolę astmy.</p> <p>Jeżeli zalecana dawka dobową leku wynosi do 1 mg, produkt Nebbud można stosować raz na dobę. Nebbud można stosować raz na dobę u pacjentów nie leczonych dotychczas glikokortykosteroidami oraz u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami choroby za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów. Nebbud stosowany raz na dobę można podawać rano lub wieczorem. Jeżeli nastąpi zaostrzenie objawów choroby, należy zwiększyć dawkę dobową produktu. Podczas stosowania dawki dobowej większej niż 1 mg, produkt należy podawać dwa razy na dobę.</p> <p>W celu zminimalizowania ryzyka zakażenia grzybiczego jamy ustnej i gardła, pacjent powinien po inhalacji wypłukać usta wodą. Ważne jest, aby poinformować pacjenta lub opiekuna o konieczności umycia wodą skóry twarzy po użyciu maski na twarz w celu zapobieżenia podrażnieniom skóry twarzy.</p> <p><i>Dawka początkowa</i></p> <p>Podczas rozpoczynania leczenia, w okresach zaostrzenia astmy oraz podczas zmniejszania dawki lub odstawiania glikokortykosteroidów doustnych zalecana dawka produktu Nebbud wynosi:</p> <p><u>Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku) i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</u> 1 mg do 2 mg na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć.</p> <p><u>Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat:</u> 0,25 mg do 0,5 mg na dobę. U dzieci, które zażywają doustnie glikokortykosteroidy, można w razie konieczności zwiększyć dawkę dobową do 1 mg. U małych dzieci, które nie mogą wdychać produktu przez ustnik, produkt powinien być podawany przez maskę twarzową.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)

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

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

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

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

Pacjenci przyjmujący doustne glikokortykosteroidy:

Nebbud może umożliwić zastąpienie lub zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów zapewniając jednocześnie utrzymanie działania leczniczego. Więcej informacji na temat odstawiania doustnych glikokortykosteroidów.

Astma

Po uzyskaniu właściwej kontroli astmy, stosowanie budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji pozwala na zastąpienie lub znaczące zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. Podczas zmiany leczenia z doustnych glikokortykosteroidów na leczenie budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Zaleca się stosowanie przez 10 dni dużych dawek budezonidu w postaci zawiesiny do nebulizacji w skojarzeniu z wcześniej stosowanym glikokortykosteroidem doustnym w niezmięnionej dawce.

Następnie dawka doustnego glikokortykosteroidu powinna być stopniowo zmniejszana (np. mniej więcej o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu na miesiąc) do możliwie najmniejszego poziomu zapewniającego kontrolę objawów choroby. Często stosowanie doustnych glikokortykosteroidów można całkowicie zastąpić budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na budezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nebbud nie jest odpowiedni do leczenia nagle występujących trudności w oddychaniu, w tym ostrych napadów astmy, w których wymagane jest zastosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w postaci inhalacji.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz u pacjentów z grzybiczymi lub wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych. Podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów wystąpić mogą zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej. W przypadku takiego zakażenia może być konieczne zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego, a u niektórych pacjentów przerwanie stosowania glikokortykosteroidów wziewnych.

Pacjenci niestosujący steroidów:

Działanie lecznicze uzyskuje się na ogół w ciągu 10 dni. U pacjentów, u których występuje nadmierne wydzielanie śluzu w oskrzelach można na początku podawać dodatkowo przez krótki okres (około dwóch tygodni) doustne glikokortykosteroidy. Po zakończeniu podawania glikokortykosteroidu doustnego podawanie samego produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji powinno być wystarczające.

Pacjenci stosujący steroidy:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)

Zmiana leczenia z doustnych kortykosteroidów na kortykosteroidy wziewne patrz punkt 4.2. Przed rozpoczęciem zmiany leczenia glikokortykosteroidami doustnymi na leczenie budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji, pacjent powinien być we względnie stabilnym stanie. Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji podaje się wówczas w skojarzeniu z dotychczas stosowaną dawką steroidów przez około 10 dni. Po tym okresie dawkę steroidu doustnego należy stopniowo zmniejszać (np. o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę odpowiednika na miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite zastąpienie doustnego glikokortykosteroidu budezonidem w postaci zawiesiny do nebulizacji.

Podczas zmiany leczenia doustnymi glikokortykosteroidami na leczenie produktem Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji, ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidu jest zazwyczaj słabsze, co może powodować występowanie objawów alergicznych lub zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk oraz bóle mięśni i stawów. Należy wówczas zastosować odpowiednie leczenie tych objawów. W rzadkich przypadkach, wystąpienie takich objawów, jak zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty, może wskazywać na niewystarczającą aktywność glikokortykosteroidową. W takich przypadkach może być konieczne okresowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów doustnych.

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

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

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

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

Wpływ na wzrost

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

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – wziewne GKS (ICS)

których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

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

Oslabiona czynność wątroby może wpływać na eliminację glikokortykosteroidów powodując zmniejszenie szybkości eliminacji i zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wystąpieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jednakże klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki budesonidu u pacjentów z marskością wątroby był zbliżony do występującego u pacjentów zdrowych. Po doustnym zastosowaniu dostępność ogólnoustrojowa budesonidu zwiększała się z powodu osłabionej czynności wątroby w wyniku zmniejszonego metabolizmu pierwszego przejścia. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w odniesieniu do podawania produktu Nebbud w postaci zawiesiny do nebulizacji nie jest znane, gdyż brak jest danych dotyczących budesonidu wziewnego. Należy jednak oczekiwać zwiększonego stężenia w osoczu i, w związku z tym, zwiększonego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

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

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

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające budesonid, cyklezonid, flutykazon i mometazon są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.9 Opis komparatora – doustne GKS (OCS)

Wśród doustnych GKS (OCS) finansowanych w Polsce wyróżnia się prednizon, prednizolon oraz metyloprednizolon. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego jednego z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy leków – Encorton (prednizon) (ChPL Encorton 2021).

Tabela 35. Opis komparatora – Encorton (prednizon) (ChPL Encorton 2021).

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – doustne GKS (OCS)	
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. Encorton, 20 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. 10.06.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	glikokortykosteroidy
Kod ATC	H02 AB 07
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p><i>Działanie immunosupresyjne</i></p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p><i>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową</i></p> <p>Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – doustne GKS (OCS)

Inne działania

Prednizon hamuje oś podwzgórze- przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy. Prednizon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Choroby układu oddechowego:

- beryloza;
- zespół Löfflera;
- zachyłkowe zapalenie płuc;

Wskazanie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – doustne GKS (OCS)	
Dawkowanie i sposób podawania	<ul style="list-style-type: none"> • objawowa sarkoidoza; • piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); • astma oskrzelowa. <p>Dawkowanie</p> <p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka- nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze- przysadka- nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p> <p><i>Zazwyczaj stosowane dawki:</i></p> <p>Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Lek należy przyjmować w trakcie posiłku.</p> <p>Tabletki nie należy dzielić.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Układowe zakażenia grzybiczne.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię. U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakiem czerwonej przed leczeniem glikokortykosteroidami. Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – doustne GKS (OCS)

pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeci gruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeci gruźlicze. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie. W przypadku półpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo. Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią. Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przetyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, myasthenia gravis, cukrzyca, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przebyłym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych.

Twardzinowy przełom nerkowy

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

Zaburzenia widzenia

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

W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale. Dzieci leczone długotrwałe należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju. U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników. U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej. Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy

Opis komparatora – doustne GKS (OCS)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

uniknąć łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów. Lek Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

10.9.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające prednizon, prednizolon i metyloprednizolon są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.10 Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)

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

Tabela 36. Opis komparatora – Braltus (tiotropium) (*ChPL Braltus 2019*).

Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	<p>Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa</p>
Daty	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki przeciwocholinergiczne
Kod ATC	R03B B04
Dostępne preparaty	Braltus, 10 mikrogramów/ dawkę dostarczoną, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Elektrofizjologia serca

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

Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

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

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Po inhalacjach tiotropium raz dziennie do stanu stacjonarnego u pacjentów z POChP z umiarkowanym pogorszeniem funkcji nerek (Cl_{kr} 50–80 ml/min), zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC_{0-6,ss} (między 1,8 – 30% więcej) oraz podobne wartości C_{max,ss} w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek (Cl_{kr} > 80 ml/min). U pacjentów z POChP z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} < 50 ml/min) dożylnie podanie pojedynczej dawki tiotropium spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji

Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)

Wskazanie

całkowitej (82% zwiększenie AUC₀₋₄ godz oraz 52% wyższe C_{max}) w porównaniu z pacjentami z POChP z normalną funkcją nerek, co potwierdzone zostało badaniem stężenia w osoczu po inhalacji suchego proszku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Niewydolność wątroby nie powinna mieć znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bromku tiotropiowego. Bromek tiotropiowy jest wydalany przede wszystkim przez nerki (74% dawki u młodych, zdrowych ochotników) i ulega prostej, nieenzymatycznej reakcji hydrolizy estru z wytworzeniem farmakologicznie nieaktywnych produktów.

Japońscy pacjenci z POChP: w przekrojowym badaniu porównawczym, uśredniony szczyt stężenia tiotropium w osoczu po 10 minutach od inhalacji w stanie stacjonarnym był od 20% do 70% wyższy u japońskich pacjentów z POChP w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Nie zaobserwowano jednak przesłanek ku większej śmiertelności pacjentów japońskich w porównaniu z pacjentami kaukaskimi. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych do przedstawienia dla innych grup etnicznych lub ras.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parametry farmakokinetyczne produktu nie wpływają bezpośrednio na jego właściwości farmakodynamiczne

Braltus jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Braltus jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

Dawkowanie

Droga podania: Podanie wziewne.

Zalecana dawka

Dorośli w wieku 18 lat i starsi: Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, za pomocą inhalatora Zonda. Inhalację należy przeprowadzać o tej samej porze każdego dnia. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Dawka dostarczona z jednej kapsułki (10 mikrogramów) jest wystarczająca i jest standardową dawką w leczeniu produktem leczniczym Braltus. Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być stosowane tylko wziewnie; nie należy ich połykać. Kapsułki produktu leczniczego Braltus mogą być inhalowane wyłącznie za pomocą inhalatora Zonda.

Specjalne grupy pacjentów

Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >50 ml/min) mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce. Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤50 ml/min), patrz punkty: 4.4 i 5.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropiowy w zalecanej dawce.

Dzieci i młodzież: produktu leczniczego Braltus nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Produkt leczniczy nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu POChP.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku tiotropiowego w leczeniu mukowiscydozy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – długodziałający antagoniści muskarynowi (LAMA)

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną bromek tiotropiowy, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	W celu zapewnienia właściwego sposobu podawania produktu leczniczego, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik służby zdrowia powinien przeszkolić pacjenta w zakresie prawidłowego stosowania inhalatora
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	-

10.10.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie tiotropium jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

10.11 Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)

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

Tabela 37. Opis komparatora – Asmenol (montelukast) (*ChPL Asmenol 2016*).

Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 14971
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.11.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.06.2016 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	antagoniści receptora leukotrienowego
	Kod ATC	R03DC03
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Leukotrieny cysteinylowe (LTC4, LTD4, LTE4) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – leki przeciwocholinergiczne (LTRA)

występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

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

Właściwości farmakokinetyczne*Wchłanianie*

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)

Wskazanie

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

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

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

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

Asmenol¹ jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi β-agonistami są niezadowolające.

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

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

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

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

Tabletki powlekane 10 mg:

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

Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:

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

Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:

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

Dawkowanie i sposób podawania

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)

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

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla mężczyzn i kobiet.

Stosowanie preparatu Asmenol zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu: Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci w wieku od 2 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważyć tylko wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych. Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjenta.

Stosowanie preparatu Asmenol w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny. Skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny może być jednym z głównych objawów przewlekłej astmy, wymagających podania kortykosteroidów wziewnych. Pacjenci powinni zostać poddani badaniu po 2- 4 tygodniach leczenia montelukastem. Jeśli wynik leczenia jest niezadowalający, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku lub zmianę leku.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 i 5 mg: Stosowanie preparatu Asmenol w odniesieniu do innych metod leczenia astmy. Jeśli preparat Asmenol jest dołączony do leczenia wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować tych leków preparatem Asmenol.

Tabletki powlekane 10 mg:

Stosowanie preparatu Asmenol w odniesieniu do innych metod leczenia astmy. Preparat Asmenol można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia. Wziewne kortykosteroidy: Preparat Asmenol można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie podawanych krótko działających β -agonistów, nie zapewnia właściwej kontroli astmy. Preparatem Asmenol nie należy zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej.

Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

Opis komparatora – leki przeciwcholinergiczne (LTRA)

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków, przyjmowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego β-agonisty w postaci wziewnej. W przypadku gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego β-agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.</p> <p>Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.</p> <p>Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów przyjmowanych doustnie.</p> <p>W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie zbadaany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.</p> <p>U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy należy nadal unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pomimo leczenia montelukastem.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu Asmenol tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p><i>Tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg:</i> Preparat Asmenol zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.</p> <p><i>Tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg:</i> Preparat Asmenol zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.</p> <p><i>Tabletka powlekana 10 mg:</i> Preparat Asmenol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego preparatu.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	-

10.11.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie montelukast jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

11 Załączniki

11.1 Komparatory refundowane w Polsce

11.1.1 Leki biologiczne refundowane w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej w ramach programu lekowego

Tabela 38. Substancje czynne finansowane w ramach programu lekowego B.44 wg Obwieszczenia MZ na 1 maja 2023 r. (MZ 20/04/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 amp.-strz. a 1 ml	1199.0, Benralizumab	9294,12	9758,83	9758,83	B.44.	bezpłatny	0
Benralizumab	Fasenra, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	1 wstrzykiwacz a 1 ml	1199.0, Benralizumab	9294,12	9758,83	9758,83	B.44.	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	2 amp.-strzyk. po 1,14 ml	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	<1>B.124.; <2>B.44.	bezpłatny	0
Dupilumabum	Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę	1230.0, Dupilumab	4884,93	5129,18	5129,18	<1>B.124.; <2>B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	B.44.	bezpłatny	0

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mepolizumabum	Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol. proszku	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	B.44.	bezpłatny	0
Mepolizumabum	Nucala, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 wstrzykiwacz	1167.0, Mepolizumab	4212,00	4422,60	4422,60	B.44.	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	1102.0, Omalizumabum	1332,06	1398,66	1398,66	B.44.; B.107.	bezpłatny	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabum	666,03	699,33	699,33	B.44.	bezpłatny	0

11.1.2 Lek refundowane w Polsce w leczeniu astmy stanowiące SoC

Tabela 39. Lek refundowane w Polsce w leczeniu astmy stanowiące SoC wg Obwieszczenia MZ na 1 maja 2023 r. (MZ 20/04/2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Formoteroli fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,95	50,35	57,24	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	5,86
Formoteroli fumaras	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	180 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu -	137,70	144,59	160,66	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,60

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			produkty jednoskładnikowe							
Formoteroli fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,11	100,92	114,47	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,40
Formoteroli fumaras	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,38	50,80	57,24	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,31
Formoteroli fumaras dihydricus	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 120 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,06	101,91	114,47	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	7,39
Formoteroli fumaras dihydricus	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,52	49,90	57,24	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	5,41
Formoteroli fumaras dihydricus	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,08	100,88	114,43	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,40

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Formoteroli fumaras dihydricus	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	144,14	151,35	167,42	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	9,60
Formoteroli fumaras dihydricus	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	101,94	114,47	Astma, przewłoka obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	7,42
Formoteroli fumaras dihydricus	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	31,81	33,40	28,62	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	14,26
Formoteroli fumaras dihydricus	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,90	44,00	53,55	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	3,20
Formoteroli fumaras dihydricus	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,11	100,92	114,47	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	6,40
Formoteroli fumaras dihydricus	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,54	50,97	57,24	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	6,48

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg/dawkę inh.	120 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,66	101,49	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	6,97
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,98	51,43	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	6,94
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,49	77,16	85,85	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	8,18
Salmeterolum	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	55,51	58,29	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	13,80
Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	62,64	65,77	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	21,28
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,73	54,32	64,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczaft	3,20

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	51,73	54,32	64,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,76	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,56	68,84	80,03	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,38
Budesonidum	BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,56	68,84	80,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,19

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,26	54,87	64,69	<1>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,35
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,90	48,20	56,76	<1>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,89
Budesonidum	Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,03	<1>Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,26
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,01	44,11	30,05	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	23,80
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,23	66,39	60,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	21,51

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inh.	120 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	39,34	41,31	36,06	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,80
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,68	20,66	18,03	Astma, przewłoka obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	10,56
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inh.	120 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	76,81	80,65	72,12	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	25,89
Budesonidum	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	39,34	41,31	36,06	Astma, przewłoka obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,80
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj. 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,36	47,63	56,76	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,32
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj. 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,36	47,63	56,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,32
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj. 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,88	69,17	80,03	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,71
Budesonidum	Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj. 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,88	69,17	80,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,52

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	17,91	18,81	18,03	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,71
Budesonidum	Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,29	33,90	36,06	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,39
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	20 szt.	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,11	54,72	64,69	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/2 ml	20 szt.	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,11	54,72	64,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,76	Astma, przewłoka obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,03	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,26
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,45	68,72	80,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,07
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,22	54,83	64,69	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,31
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,22	54,83	64,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,31

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,76	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	45,25	47,51	56,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,75	67,99	79,36	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,75	67,99	79,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	23,81
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0.5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,75	67,99	79,36	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	64,75	67,99	79,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	23,81
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,39	68,66	80,03	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	65,39	68,66	80,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,01
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,14
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,14

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	123,12	129,28	144,24	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,80
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj. 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,56	64,64	72,12	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,88
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj. 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	81,00	85,05	72,12	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	30,29
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj. 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	40,50	42,53	36,06	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	17,02

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	53,46	56,13	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	35,82
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	27,00	28,35	15,03	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	20,71
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	85,28	89,54	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	44,66
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	35,26
Fluticasoni propionas	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	24,11	25,32	12,02	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	20,15
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	24,59	25,82	12,02	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	20,65

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	49,74	52,23	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	31,92
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	16,50	17,33	6,01	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	16,64
Fluticasoni propionas	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	89,10	93,56	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	48,68
Fluticasoni propionas	Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg/dawkę inh.	120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	25,92	27,22	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,91
Fluticasoni propionas	Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg/dawkę inh.	120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,55
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,07	64,12	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	19,24

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	33,25	34,91	30,05	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	14,60
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,15	128,26	120,20	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	32,62
Fluticasoni propionas	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,40	64,47	60,10	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	19,59
Mometasonum	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.po 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	81,00	85,05	72,12	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	30,29
Mometasonum	Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	11,34	11,91	15,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,90
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastecznica; zespół miastecznicy; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	8,20

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,70
								<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastecznia; zespół miasteczniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	8,54

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina -	ryczałt	9,37

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,09	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,14
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,27

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisoni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,48	11,00	14,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,36
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,40	34,02	42,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	6,80	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	52,49	55,11	65,12	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		ryczałt	3,20
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,06	22,11	28,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	6,80	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	11,34	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	6,78	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,38
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	118,26	124,17	138,88	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	4,80

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium	Trimbow, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. a 180 daw.	199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi	270,81	284,35	303,96	<1>Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych; <2>Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty		30%	91,19

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	1 poj.po 180 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	118,26	124,17	138,88	Astma	receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku	ryczałt	4,80
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	141,78	148,87	138,88	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	29,50
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	47,52	49,90	46,29	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,45

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	2 inh. po 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	90,72	95,26	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	18,51
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	91,80	96,39	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	19,64
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Bufomix Easyhaller, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	107,95	113,35	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	36,60
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Bufomix Easyhaller, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	98,79	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,04
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone	107,95	113,35	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	36,60

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			z kortykosteroidami w średnich dawkach							
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	98,79	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,04
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,02	113,42	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	36,67
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	107,46	112,83	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	36,08
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	61,61	64,69	52,86	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	24,03

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	68,85	72,29	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,74
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	70,85	74,39	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,83
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 inh.po 60 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	71,28	74,84	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,28
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,86	90,15	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,40
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone	57,13	59,99	70,48	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,21

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			z kortykosteroidami w niskich dawkach							
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	171,07	179,62	196,61	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	71,28	74,84	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,28
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	206,55	216,88	231,47	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,07
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,86	90,15	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,40

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh.po 60 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	255,96	268,76	277,76	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	19,31
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 100+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	57,01	59,86	70,36	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	68,84	72,28	77,16	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,72
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Aurodisc, proszek do inhalacji, podzielony, 500+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,30	89,57	92,59	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,83
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25	1 poj. 120 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone	79,83	83,82	77,16	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	21,26

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/dawkę inhalacyjną		z kortykosteroidami w średnich dawkach							
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	96,16	100,97	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	24,22
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	71,26	74,82	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,26
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. 120 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,84	90,13	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,38
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. 120 dawek	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	57,11	59,97	70,47	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 100+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	57,02	59,87	70,38	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	70,85	74,39	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,83
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 500+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,32	89,59	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,84
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 120 dawek	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	71,27	74,83	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,27
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone	85,85	90,14	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,39

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			z kortykosteroidami w wysokich dawkach							
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Fluticomb, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę odmierzoną	1 inhalator 120 dawek	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	57,12	59,98	70,48	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,36	75,98	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,42
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salflumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	88,02	92,42	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,67
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	58,05	60,95	70,48	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	4,18

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	75,82	79,61	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	17,05
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	92,88	97,52	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	20,77
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,00	85,05	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,49
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	106,92	112,27	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	35,52
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone	64,78	68,02	70,48	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,24

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			z kortykosteroidami w niskich dawkach							
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,06	65,16	70,48	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,38
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	71,28	74,84	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,28
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	86,94	91,29	92,59	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	14,54
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	70,74	74,28	77,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,72

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	85,86	90,15	92,59	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,40
Indakaterol + Glikopironium bromek + Mometazonu furoinian	Energair Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach, 114+46+136 mg	30 szt. (30 x 1)	199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi	167,71	176,10	193,34	Podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku		30%	58,00
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Aectura Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach, 125+127,5 mg	30 szt.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	99,36	104,33	92,59	Podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych		30%	52,16

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków			
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Aectura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+260 mg	30 szt.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	100,44	105,46	92,59	Podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków		30%	53,29
Indakaterol + Mometazonu furoinian	Aectura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+62,5 mg	30 szt.	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,80	68,04	85,04	Podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków		30%	25,51

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	25,81	27,10	9,64	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	23,38
Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 dawek	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	27,16	28,52	19,27	Astma, przewłoka obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	30%	19,49
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	14,10	14,81	19,27	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	11,55	12,13	9,64	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	8,41

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ipratropii bromidum	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	14,12	14,83	19,27	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,58
Ipratropii bromidum	Ipravent Inhaler, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	13,93	14,63	19,09	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	3,56
Tiotropii bromidum	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	30 szt. + 1 inhalator	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	30,77
Tiotropium	Ontipria, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. z inhalatorem	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	76,95	80,80	93,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	28,13
Tiotropium	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt.	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,66	101,49	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	42,68

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tiotropium	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt.	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,66	101,49	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	42,68
Tiotropium	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps.	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	30,77
Tiotropium	Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. z inhalatorem	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	85,31	89,58	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	30,77
Montelukastum	Asmenol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,52	17,35	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,69
Montelukastum	Astmodil, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,08	21,08	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	10,43

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,08	21,08	22,31	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	10,43
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,96	11,51	8,92	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,85
Montelukastum	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,45	14,12	11,16	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,41
Montelukastum	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	22,53	23,66	22,31	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	13,01

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	11,94	12,54	8,92	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	8,88
Montelukastum	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,96	15,71	11,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	11,00
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	19,14	20,10	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,45
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,26	10,77	8,92	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,11

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	13,07	13,72	11,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,01
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,36	17,18	22,15	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,65
Montelukastum	Montelukast Medreg, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	15,77	16,56	21,53	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,46
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,52	17,35	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,69

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	15,66	16,44	21,66	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,50
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	15,71	16,50	21,72	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,52
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	31,32	32,89	40,97	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	12,29
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	38,56	40,49	47,81	Astma; Przewłokła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	15,10

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,26	10,77	8,92	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,11
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	9,82	10,31	11,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	5,60
Montelukastum	Orilukast, tabl., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	18,79	19,73	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,08
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	7,13	7,49	8,92	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	3,84

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,68	9,11	11,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	4,41
Montelukastum	Promonta 10 mg, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	19,44	20,41	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,76
Montelukastum	Promonta 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,26	10,77	8,92	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,11
Montelukastum	Promonta 5 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	12,95	13,60	11,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	8,89

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,69	17,52	22,31	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	6,87
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	6,97	7,32	8,92	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	3,66
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,66	9,09	11,16	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	4,38

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

11.2 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 40. Załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do leczenia biologicznego w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką. Wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową. W ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA.</p> <p>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</p> <p>1.1. Kryteria włączenia do programu</p> <p>1.1.1. pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, u dzieci w wieku 6–11 lat >400mcg lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); 2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, które stosują je przewlekle; u 	<p>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</p> <p>Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po drugim, trzecim i czwartym podaniu leku pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p>	<p>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie); 2) test <i>in vitro</i> (opcjonalnie); 3) pomiar masy ciała; 4) punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej); 5) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień); 6) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); 7) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 8) morfologia krwi i badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dzieci w wieku 6-11 lat - dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku mimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów;</p> <p>3) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;</p> <p>4) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;</p> <p>5) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:</p> <p>a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt),</p> <p>b) hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,</p> <p>c) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,</p> <p>d) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <80% wartości należytnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%),</p> <p>e) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5.0 punktów u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej lub PAQLQ <5,0 punktów u dzieci w wieku 6-11 lat;</p> <p>6) masa ciała 20-150 kg;</p> <p>7) niepalenie tytoniu;</p> <p>8) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.</p>	<p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię astmy danego pacjenta.</p> <p>2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej</p> <p>1) mepolizumabem</p> <p>Mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po drugim, trzecim i czwartym podaniu leku pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania</p>	<p>9) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <p>1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</p> <p>2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;</p> <p>3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.</p> <p>1.2. Badania kontrolne przeprowadzane w ośrodku- nie rzadziej niż raz na 4 miesiące:</p> <p>1) spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;</p> <p>2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ;</p> <p>3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat;</p> <p>4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.</p> <p>1.3. Badania przeprowadzane w okresie zawieszenia:</p> <p>1) spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</p> <p>2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</p> <p>3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</p>
<p>1.2. Przeciwwskazania</p> <p>1) nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze;</p>		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy;</p> <p>3) ciąża;</p> <p>4) karmienie piersią;</p> <p>5) u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi lub innymi lekami biologicznymi decyzję o rozpoczęciu leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia;</p> <p>6) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. mepolizumabu, benralizumabu, dupilumabu) – do 2 miesięcy od zakończenia terapii.</p>	<p>działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię astmy danego pacjenta.</p> <p>2) benralizumabem</p> <p>Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p>	<p>4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu – co 4-6 tygodni.</p> <p>1.4. Monitorowanie leczenia</p> <p>Po 24, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień); 2) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (ważność testu – 2 tygodnie); 3) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 4) morfologia krwi i badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT; 5) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.
<p>1.3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej; 2) niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); b) spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – poprawa kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem), – poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ o $\geq 0,5$ punktu u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (w 	<p>Zalecana dawka benralizumabu dla pacjentów, którzy kontynuują leczenie po okresie zawieszenia w programie wynosi 30 mg we wstrzyknięciach podskórnych co 8 tygodni, jeśli czas od ostatniej dawki leku przed zawieszeniem był ≤ 8 tygodni. Jeśli czas od ostatniej dawki leku był > 8 tygodni to zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po drugim, trzecim i czwartym podaniu leku pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach</p>	<p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem),</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie dawki doustnego glikokortykosteroidu o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem); <p>3) palenie tytoniu;</p> <p>4) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</p> <p>5) w przypadku podjęcia leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi decyzję o kontynuacji leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia;</p> <p>6) wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu.</p>	<p>domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię astmy danego pacjenta.</p>	<p>2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 2) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne (ważność badań 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), c) stężenie AIAT, d) stężenie AspAT; 3) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 4) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień); 5) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); 6) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.
<p>1.4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>Lekarz zdecydować też może o zawieszeniu terapii u pacjenta. W trakcie zawieszenia pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-12 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.</p>	<p>3. Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem</p> <p>Dupilumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po drugim, trzecim i czwartym podaniu leku pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w</p>	<p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W przypadku zajęcia w ciężę leczenie omalizumabem zostaje zawieszono. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.</p> <p>U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie omalizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.</p> <p>Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii omalizumabem, o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>	<p>odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p> <p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię astmy danego pacjenta.</p>	<p>2.2. Badania kontrolne przeprowadzane - nie rzadziej niż raz na 4 miesiące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień); 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie); 4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.
<p>2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem</p> <p>2.1. Kryteria włączenia do programu</p> <p>2.1.1. pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$g (w przeliczeniu na prednizon)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub 		<p>2.3. Badania przeprowadzane w okresie zawieszenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień) – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie)— nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu – co 4-6 tygodni. <p>2.4. Monitorowanie leczenia</p> <p>Po 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia, wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);</p> <p>2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe;</p> <p>3) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:</p> <p>a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt),</p> <p>b) hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,</p> <p>c) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,</p> <p>d) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%),</p> <p>e) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów);</p> <p>4) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;</p> <p>5) niepalenie tytoniu;</p> <p>6) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</p> <p>7) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.</p>		<p>1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:</p> <p>a) stężenie kreatyniny,</p> <p>b) CRP,</p> <p>c) stężenie AIAT,</p> <p>d) stężenie AspAT;</p> <p>3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);</p> <p>4) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);</p> <p>5) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <p>1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;</p> <p>2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;</p> <p>3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.</p> <p>3. Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <p>1) całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie);</p> <p>2) punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej);</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu.</p> <p>2.2. Przeciwwskazania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na mepolizumab lub benralizumab lub substancje pomocnicze; 2) ciąża; 3) karmienie piersią; 4) u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi lub innymi lekami biologicznymi decyzję o rozpoczęciu leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia; 5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu, dupilumabu) – do 2 miesięcy od zakończenia terapii. <p>2.3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 2. 1. 3) w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej; 	<p>3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);</p> <p>4) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);</p> <p>5) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;</p> <p>6) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), c) stężenie AIAT, d) stężenie AspAT; <p>7) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>8) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.</p> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>3.2. Badania kontrolne przeprowadzane w ośrodku – nie rzadziej niż raz na 4 miesiące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ; 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ 	<p>3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);</p> <p>4) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);</p> <p>5) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;</p> <p>6) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), c) stężenie AIAT, d) stężenie AspAT; <p>7) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>8) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.</p> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>3.2. Badania kontrolne przeprowadzane w ośrodku – nie rzadziej niż raz na 4 miesiące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ; 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ
<p>TEZSPIRE™ (tezepelumab)</p>	<p>w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym</p>	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 2) u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekłe systemowe GKS (systematycznie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o $\leq 30\%$ o ile brak redukcji nie wynika z niewydolności kory nadnerczy; 3) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); 4) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o $>$ lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem)); 5) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o $>$ lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem)); 6) palenie tytoniu; 7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków; 8) w przypadku podjęcia leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi decyzję o kontynuacji leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia; 9) wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabu; 10) w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia. 		<p>4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.</p> <p>3.3. Badania przeprowadzane w okresie zawieszenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ – nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu – co 4-6 tygodni. <p>3.4. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Po 24, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień); 2) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie); 3) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 4) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), c) stężenie AIAT, d) stężenie AspAT; 5) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

2.4. Określenie czasu leczenia w programie

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

Lekarz zdecydować też może o zawieszeniu terapii u pacjenta. W trakcie zawieszenia pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-12 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.

W przypadku zajścia w ciążę leczenie mepolizumabem lub benralizumabem zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.

U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie mepolizumabem lub benralizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.

Ponadto przeprowadzana jest:

- 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
- 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

4. Monitorowanie programu

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii mepolizumabem lub benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.

3. Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem

3.1. Kryteria włączenia do programu:

3.1.1. pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub ≥ 150 komórek/ μl , jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce $\geq 5\text{mg}$ dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0\text{g}$ (w przeliczeniu na prednizon)

- 1) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);
- 2) dwa lub więcej epizodów zaostreń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

- 3) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:
- objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt),
 - hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,
 - incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,
 - utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%),
 - pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów);
- 4) wykluczenie innych przyczyn hypereozynofilii;
- 5) niepalenie tytoniu;
- 6) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
- 7) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

lub

3.1.2. pacjenci powyżej 12 roku z ciężką, niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili w krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz z alergią na alergenów całorocznie potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;

- konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych korykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);</p> <p>2) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u chorych, którzy stosują je przewlekłe;</p> <p>3) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;</p> <p>4) spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1,5 pkt), b) hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, c) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości, d) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%), e) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ<5,0 punktów); <p>5) niepalenie tytoniu;</p> <p>6) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</p> <p>7) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.</p>		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni dupilumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazanym ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu.

3.2. Przeciwwskazania

- 1) nadwrażliwość na dupilumab lub substancje pomocnicze;
- 2) ciąża;
- 3) karmienie piersią;
- 4) u chorych leczonych lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi lub innymi lekami biologicznymi decyzję o rozpoczęciu leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia;
- 5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu) – do 2 miesięcy od zakończenia terapii.

3.3. Kryteria wyłączenia

- 1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia dupilumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
- 2) u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii dupilumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (systematycznie przez minimum 6

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>miesiący) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o $\leq 30\%$ o ile brak redukcji nie wynika z niewydolności kory nadnerczy;</p> <p>3) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);</p> <p>4) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o $>$ lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem));</p> <p>5) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o $>$ lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem));</p> <p>6) palenie tytoniu;</p> <p>7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</p> <p>8) w przypadku podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi decyzję o kontynuacji leczenia biologicznego ciężkiej astmy podejmuje lekarz prowadzący po rozważeniu ryzyka i korzyści dla pacjenta wynikających z takiego leczenia;</p> <p>9) wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania dupilumabu;</p> <p>10) w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie – zawiesić leczenie dupilumabem do momentu wyleczenia.</p>		

3.4. Określenie czasu leczenia w programie

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

Lekarz zdecydować też może o zawieszeniu terapii u pacjenta. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-12 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.

W przypadku zajścia w ciążę leczenie dupilumabem zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.

U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie dupilumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.

Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii dupilumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

11.3 Wnioskowany program lekowy

Tabela 41. [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]

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

[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]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

[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]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

[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]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

[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]

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

11.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 astmy oskrzelowej (ICD-10 2019).....	20
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 astmy oskrzelowej (ICD-11 2023).....	21
Tabela 3. Badania pomocnicze przeprowadzane w procesie diagnostycznym astmy (Świerczyńska-Krępa 2022).....	28
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne dla astmy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6-11 lat (GINA 2022).....	31
Tabela 5. Podsumowanie cech przemawiających za astmą i za POChP (Świerczyńska-Krępa 2022).....	32
Tabela 6. Czynniki wpływające na przebieg astmy eozynofilowej (PTA 2019, Świerczyńska-Krępa 2022).....	34
Tabela 7. Ocena kontroli astmy wg GINA (GINA 2022).....	35
Tabela 8. Liczebność chorych na astmę ciężką w subpopulacjach w AWA przygotowanych przez AOTMiT.....	38
Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem astmy oskrzelowej ICD-10 J45 (ZUS 2023).....	40
Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: J45 (ZUS 2023).....	41
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane astmą oskrzelową (ZUS 2023).....	42
Tabela 12. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2023).....	44
Tabela 13. Leki stosowane w leczeniu astmy u dorosłych (Świerczyńska-Krępa 2022).....	48
Tabela 14. Proponowane postępowanie mające na celu zmniejszenie intensywności leczenia astmy (Świerczyńska-Krępa 2022).....	56
Tabela 15. Wytyczne kliniczne dot. terapii zalecanych w leczeniu ciężkiej astmy.....	59
Tabela 16. Leki refundowane w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej (MZ 20/04/2023).....	68
Tabela 17. Kryteria rejestracyjne oraz kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ) dla poszczególnych leków biologicznych.....	74
Tabela 18. Zakres wskazań rejestracyjnych wg EMA i FDA dla produktu leczniczego TEZSPIRE™.....	83
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – TEZSPIRE™ (tezepelumab).....	84
Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego TEZSPIRE™.....	91
Tabela 21. Warunki finansowania terapii tezepelumabem określone w rekomendacji refundacyjnej CADTH.....	96
Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	107
Tabela 23. Kryteria PICOS.....	110
Tabela 24. Klasyfikacja poziomu dowodów wg GINA (GINA 2020).....	116
Tabela 25. Opis komparatora - omalizumab.....	120
Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – omalizumab.....	125
Tabela 27. Opis komparatora - dupilumab.....	126

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – dupilumab.....	134
Tabela 29. Opis komparatora - mepolizumab.....	135
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – mepolizumab.....	141
Tabela 31. Opis komparatora - benralizumab.....	142
Tabela 32. Obecny sposób finansowania komparatora – benralizumab.....	146
Tabela 33. Opis komparatora – Pulmoterol (salmeterol) (<i>ChPL Pulmoterol 2020</i>).....	148
Tabela 34. Opis komparatora – Nebbud (budezonid) (<i>ChPL Nebbud 2021</i>).	152
Tabela 35. Opis komparatora – Encorton (prednizon) (<i>ChPL Encorton 2021</i>).	159
Tabela 36. Opis komparatora – Braltus (tiotropium) (<i>ChPL Braltus 2019</i>).....	165
Tabela 37. Opis komparatora – Asmenol (montelukast) (<i>ChPL Asmenol 2016</i>).	170
Tabela 38. Substancje czynne finansowane w ramach programu lekowego B.44 wg Obwieszczenia MZ na 1 maja 2023 r. (<i>MZ 20/04/2023</i>).	175
Tabela 39. Leki refundowane w Polsce w leczeniu astmy stanowiące SoC wg Obwieszczenia MZ na 1 maja 2023 r. (<i>MZ 20/04/2023</i>).	176
Tabela 40. Załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ.	222
Tabela 41. [REDACTED].....	237

Spis Wykresów

Wykres 1. Zależność między astmą alergiczną i astmą eozynofilową	22
Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej (<i>GINA 2022</i>)..	30
Wykres 3. Stopnie leczenia astmy oskrzelowej wg. GINA (<i>GINA 2022</i>).....	54
Wykres 4. Subpopulacje wyróżniane w ramach porównania tezepelumabu z lekami biologicznymi finansowanymi w Polsce.	102

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AWA Dupixent 2021** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)” Nr: OT.4231.29.2021. Data ukończenia: 22 lipca 2021 r
- AWA Fasenna 2021** Analiza weryfikacyjna. Fasenna (benralizumab). wniosek o objęcie refundacją we wskazaniu: Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82). Nr: OT.4231.2.2021. Data ukończenia:01.04.2021
- AWMSG 2022** AWMSG. Tezepelumab (Tezspire®). Reference numer: 3844. Date of issue: 30/09/2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tezepelumab-tezspire/>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72.
- BTS/SIGN 2019** British Thoracic Society – Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma 2019.
Dostępne online pod adresem: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- CADTH 2022** CADTH Reimbursement Recommendation. Tezepelumab (Tezspire). December 2022. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0731%20Tezspire%20-%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(with%20redactions\)_RW_DM_RW-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0731%20Tezspire%20-%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)_RW_DM_RW-meta.pdf)
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Alvesco 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alvesco. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Asaris 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Asaris. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Asmanex Twisthaler 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Asmanex Twisthaler. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Asmenol 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Asmenol. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Aspulmo 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aspulmo. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

- ChPL Atectura Breezhaler 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Atectura Breezhaler. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/atectura-breezhaler>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Atrodil 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrodil. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Berodual 2005** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berodual. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Braltus 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Braltus (tiotropium). Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Cinquaero 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cinquaero EMEA/H/C/003912 - R/0038 z dnia 18.11.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinquaero>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Cortare 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortare. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Dupixent 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent - EMEA/H/C/004390 - II/0060 z dnia 23.03.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Encortolon 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Encorton 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Enerzair Breezhaler 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enerzair Breezhaler. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enerzair-breezhaler>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Fasenra 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fasenra EMEA/H/C/004433 - R/0044 z dnia 28.09.2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Flutiform 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutiform. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Flutixon 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flutixon. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Foradil 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Foradil. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Fostex 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostex. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Metypred 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Nebbud 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nebbud. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Nucala 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucala - EMEA/H/C/003860 - IB/0051z dnia 13.10.2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Pulmoterol 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pulmoterol. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Tezspire 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire z dnia 19.04.2023 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>
- ChPL Theospirex Retard 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Theospirex Retard. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Xolair 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair z dnia 20.03.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h319.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- Cloutier 2012** Cloutier MM, Schatz M, Castro M, Clark N, Kelly HW, Mangione-Smith R, Sheller J, Sorkness C, Stoloff S, Gergen P. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3 Suppl):S24-33.
- Corren 2017** Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):936-

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. Erratum in: N Engl J Med. 2019 May 23;380(21):2082.
- CTS 2017** FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, Yang MCL, Cote A, Watson W, Olivenstein R, Dam AV, Vila-Roel C, Grad R. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. CANADIAN JOURNAL OF RESPIRATORY, CRITICAL CARE, AND SLEEP MEDICINE 2017; 1(4); 199–221. Dostępne online pod adresem: <https://cts-sct.ca/wp-content/uploads/2018/01/Recognition-and-Management-of-Severe-Asthma.pdf>
- Dafaue 2021** Dafaue L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, Bravo MF, Álvarez-Sala R. Psycho-demographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. BMC Psychol. 2021 Jan 6;9(1):3.
- de Groot 2015** de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. ERJ Open Res. 2015 Sep 23;1(1):00024-2015.
- De Groot 2015** de Groot JC, Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. ERJ Open Res 2015; 1: 00024-2015.
- Delgado 2021** Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J; Severe Asthma Group (SEAIC). Clinical Recommendations for the Management of Biological Treatments in Severe Asthma Patients: A Consensus Statement. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Feb 17;31(1):36-43. Dostępne online pod adresem: http://www.jiaci.org/revistas/vol31issue1_4.pdf
- Dissanayake 2015** Dissanayake SB. Safety of β_2 -Agonists in Asthma: Linking Mechanisms, Meta-Analyses and Regulatory Practice. The AAPS Journal, Vol. 17, No. 3, May 2015
- Drygała 2020** Drygała R, Waszczykowska K, Węgierska M. A summary of novel biologics for asthma treatment. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2020; 7, 2: 98–105.
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015, CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma> Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- EMA CHMP 2022** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion1 (initial authorisation). Tezpire (tezepelumab). EMA/CHMP/620586/2022. 21 July 2022 Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tezpire_en.pdf
- Engelkes 2020** Engelkes M, de Ridder MA, Svensson E, Berencsi K, Prieto-Alhambra D, Lapi F, Giaquinto C, Picelli G, Boudiaf N, Albers FC, Cockle SM, Bradford ES, Suruki RY, Brusselle GG, Rijnsbeek PR, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. Respir Med. 2020 Apr-May;165:105919.
- ERS/ATS 2020** Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeier L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemölle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of severe asthma: a European

Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2020 Jan 2;55(1):1900588.

Dostępne online pod adresem:

- <http://eguideline.guidelinecentral.com/i/1241409-severe-asthma-2020-supplement/1?>
- <https://www.thoracic.org/statements/guideline-implementation-tools/mgmt-of-severe-asthma.php>

FDA 2021

FDA approves maintenance treatment for severe asthma. Content current as of: 12/20/2021

Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma>

FDA 2021a

FDA. Highlights of prescribing information. TEZSPIRE™ (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval: 2021

Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf

FDA 2022

FDA. Frequently Asked Questions: Breakthrough Therapies.

Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/frequently-asked-questions-breakthrough-therapies>

Gałązka-Sobotka 2021

Gałązka-Sobotka M, Dąborowiecki P, Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Kuna P, Kupczyk M, Zalewska H. Astma oskrzelowa – nowy model zarządzania chorobą nakierowany na wzrost wartości zdrowotnej. Luty 2021.

Dostępne online pod adresem: https://koalicyja.pta.med.pl/wp-content/Astma_Raport_FINAL.pdf

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

G-BA 2023

G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre).

Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904/#dossier>

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

GEMA 2022

Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, Gómez-Outes A, Gómez F, Hidalgo A, Korta J, Molina J, Pellegrini FJ, Pérez M, Plaza J, Praena M, Quirce S, Sanz J. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. Arch Bronconeumol. 2022 Feb;58(2):150-158. English, Spanish.

Dostępne online pod adresem: <https://www.archbronconeumol.org/en-translated-article-spanish-asthma-management-articulo-S0300289622000163>

GINA 2022

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022.

Dostępne online pod adresem: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

Godbout 2023

Godbout K, Bhutani M, Connors L, Chan CKN, Connors C, Dorscheid D, Dyck G, Foran V, Kaplan AG, Reynolds J, Wasserman S. Recommendations from a Canadian Delphi

**TEZSPIRE™
(tezepelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

consensus study on best practice for optimal referral and appropriate management of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023 Feb 17;19(1):12.

Harrison 2020

Harrison T W, Chanez P, Menzella F, Canonica G W, Louis R, Cosio B G, Lugogo N L, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (AN-DHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2020.

HAS 2022

HAS. TEZSPIRE (Tézépélumab) – Asthme. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 22 déc. 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398479/fr/tezspire-tezepelumab-asthme

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

HAS 2023

HAS. TEZSPIRE (tézepélumab) – Asthme. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 09 janv. 2023. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

Hekking 2015

Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.

Higgins 2022

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

ICD-10 2019

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

ICD-11 2023

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2023 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

IQWiG 2023

IQWiG. [A22-122] Tezepelumab (schweres Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.02.2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-122.html>

Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

Jones 1991

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.

Jones 2002

Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2002 Mar;19(3):398-404.

Jones 2005

Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.

Juniper 1992

Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.* 1992; 47(2):76-83.

**TEZSPIRE™
(tezepelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- KE 2022** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 19.9.2022 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Tezspire – tezepelumab". Bruksela, dnia 19.9.2022. C(2022)6807 (final).
Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220919156770/dec_156770_pl.pdf
- Khusial 2020** Khusial RJ, Honkoop PJ, van der Meer V, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Validation of online Asthma Control Questionnaire and Asthma Quality of Life Questionnaire. ERJ Open Res. 2020 Jan 27;6(1):00289-2019.
- Korbut 2012** Korbut R, Olszanecki R, Wołkow P, Jawień J. Farmakologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2012.
- Kosse 2020** Kosse RC, Koster ES, Kaptein AA, de Vries TW, Bouvy ML. Asthma control and quality of life in adolescents: The role of illness perceptions, medication beliefs, and adherence. J Asthma. 2020;57(10):1145-1154.
- Kupryś-Lipińska 2015** Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport – astma ciężka sytuacja pacjentów w Polsce. Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP 2015.
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. Pol. Arch. Med. Wewn. 2000; 104: 401–412.
- Menzies-Gow 2020** Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil E. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. Respir Res. 2020 Oct 13;21(1):266.
- Menzies-Gow 2020** Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? Respir Res. 2020 Oct 15;21(1):268.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 20/04/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia o zdrowiu – Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa, maj 2020. ISBN: 978-83-956980-3-3.
Dostęp on-line pod adresem: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/plugin-file.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf
- NFZ 2020** NFZ o zdrowiu. Astma. Warszawa, maj 2020. Dostępne online pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty#>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

- NFZ 2022** Narodowy Fundusz Zdrowia. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. Analizy. Epidemiologia. Epidemiologia wersja polska (GBD).
Dostępne online pod adresem: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- NHLBI/ NAEPPCC 2020** Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, Dixon AE, Elward KS, Hartert T, Krishnan JA, Lemanske RF Jr, Ouellette DR, Pace WD, Schatz M, Skolnik NS, Stout JW, Teach SJ, Umscheid CA, Walsh CG. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Dec;146(6):1217-1270.
Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr;147(4):1528-1530. PMID: 33280709; PMCID: PMC7924476.
Dostępne online pod adresem: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2820%2931404-4>
- NICE 2023** NICE. Tezepelumab for treating severe asthma Technology appraisal guidance [TA880]Published: 20 April 2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/chapter/1-Recommendations>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023 r.
- Omachi 2008** Omachi TA, Iribarren C, Sarkar U, Tolstykh I, Yelin EH, Katz PP, Blanc PD, Eisner MD. Risk factors for death in adults with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Aug;101(2):130-6.
- Ong 2021** Ong ASE, Chan AKW, Sultana R, Koh MS. Impact of psychological impairment on quality of life and work impairment in severe asthma. *J Asthma.* 2021;58(11):1544-1553.
- Parnes 2022** Parnes JR, Molfino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy.* 2022 Jun 3;15:749-765.
- PBAC 2022** PBAC. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES JULY 2022 PBAC MEETING. Dostęp on-line pod adresem: Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/chapter/1-Recommendations>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023 r.
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023 r.
- Pelaia 2021** Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, Vatrella A. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 22;22(9):4369.
- Przybyszowski 2022** Przybyszowski M, Pilinski R, Sliwka A, Polczyk R, Nowobilski R, Sladek K, Bochenek G. The impact of clinical and psychological factors on asthma control: the experience of a single asthma center in Poland. *J Asthma.* 2022;59(2):407-417.
- PTA 2019** Polskie Towarzystwo Alergologiczne. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Kulus M, Kuna P, Kupryś-Lipińska I, Mazurek H. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol* 2019; XXXVI (2): 147–157. |Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- PTA/PTChP 2020** Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Śliwiński P, Moniuszko M, Glück J, Dobek R, Kulus M. Terapia biologiczna astmy – stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7(2): 64–80
- PTA/PTChP/STAN3T 2023** Pawliczak R, Emeryk A, Kupczyk M, Chorostowska-Wynimko J, Kuna P, Kulus M. Guidelines for asthma diagnosis and treatment Polish Society of Allergology, Polish Society of Lung Diseases and Polish Society of Family Medicine (STAN3T). *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2023;10(1):1-14. doi:10.5114/pja.2023.125458.
- Rogala 2019** Rogala B. Rola procesów autoimmunologicznych w patomechanizmie astmy oskrzelowej. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 3: 81–83.
- Rogala 2020** Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Śliwiński P, Moniuszko M, Glück J, Dobek R, Kulus M. Terapia biologiczna astmy – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7, 2: 64–80.
- Rothe 2018** Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F, Miedinger D, Moller A, Nicod LP, Nicolet-Chatelain G, Sauty A, Steurer-Stey C, Leuppi JD. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364-380.
- SMC 2023** SMC. tezepelumab (Tezspire). SMC ID: SMC2541. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezepelumab-tezspire-full-smc2541/>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- Statystyki NFZ** Portal Statystyki NFZ. Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 02.02.2023 r.
- Szkaradkiewicz 2013** Szkaradkiewicz J. Współczesna farmakoterapia astmy oskrzelowej - Contemporary pharmacotherapy of asthma. *J Biol Earth Sci* 201 3; 3(1): M1 -M1 3
- Świerczyńska-Krępa 2022** Świerczyńska Krępa. Astma. Rozdział C: Choroby dróg oddechowych. W: Interna Szczeklika. Pod redakcją P. Gajewski. Interna Szczeklika 2022. Dostęp elektroniczny.
- Waljee 2017** Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
- Zairina 2021** Zairina E, Nugraheni G, Achmad GNV, Sulistyarini A, Nita Y, Bakhtiar A, Amin M. The correlation between self-related adherence, asthma-related quality of life and control of asthma in adult patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(4):453-458.
- Zaytseva 2021** Zaytseva S., Zaytseva O., Lokshina E., Tomilova A., Voronina O., Murtazaeva O., Mukhortykh V., Tsybal I. Use of Omalizumab in children in real clinical practice. *European Respiratory Journal* Sep 2021, 58 (suppl 65) PA3918;
- ZUS 2023** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych – Portal Statystyczny. Dostęp on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym