



Warszawa, dnia 3 lipca 2026 r.

Znak sprawy: DRTM.4121.1.2026

Pani

Katarzyna Anna Kacperczyk

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowna Pani Minister,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem znak: PLR2.4504.696.2025.RB z dnia 8 kwietnia 2026 r., wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), dotyczące przygotowania opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82), uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 46/2026 z dnia 3 lipca 2026 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.44 „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)

Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje ją występowanie objawów takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, oraz utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu.

Astmę dzieli się ze względu na etiologię na alergiczną i niealergiczną. W codziennej praktyce klinicznej podstawowe znaczenie ma klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli. Stopień ciężkości choroby ocenia się nie na podstawie nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia, lecz dopiero po wielomiesięcznym leczeniu, gdy zostanie ustalony poziom jego intensywności konieczny do uzyskania i utrzymania kontroli astmy: astma lekka – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1 lub 2; astma umiarkowana – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3; astma ciężka – konieczne leczenie stopnia 4 lub 5 lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia.

Nadrzędną rolę w patogenezie astmy odgrywa subpopulacja limfocytów pomocniczych, które produkują charakterystyczny profil cytokin (IL-4, IL-5, IL-13) wpływających na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofili i mastocytów. W astmie alergiczej mastocyty są aktywowane przez alergeny za pośrednictwem IgE i uwalniają mediatory odpowiedzialne za obturację oskrzeli (m.in. histaminę, leukotrieny cisteinylowe, prostaglandynę D2). Patomechanizm astmy niealergiczej nie jest dokładnie poznany;

być może jest wywołana przez proces immunologiczny wyzwalany przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne. W przypadkach astmy niealergiczej eozynofilowej istotną rolę odgrywają również limfocyty Th2 i wydzielane przez nie cytokiny oraz naturalne komórki limfoidalne typu 2 (ILC2), które produkują podobny profil cytokin jak limfocyty Th2.

Obraz histopatologiczny astmy niealergiczej jest podobny do astmy alergicznej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli pobudza procesy naprawcze, czego wynikiem jest przebudowa ściany oskrzeli, która sprawia, że w szczególnie ciężkich przypadkach obturacja staje się nieodwracalna z powodu trwałych zmian strukturalnych ściany oskrzeli.

Szacuje się, że astma występuje u około 300 mln ludzi na świecie. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że 5-10% z nich cierpi na astmę ciężką. W Polsce liczba dorosłych pacjentów, u których występuje astma (uwzględnione w chorobowości rejestrowanej w roku 2022) wynosi ponad 1,3 mln.

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji, ale w wielu przypadkach objawy ponownie nawracają w wieku dorosłym. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni), i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

Podsumowanie zmian w opisie programu lekowego

W ramach programu lekowego B.44. dostępne są następujące leki biologiczne: omalizumab (przeciwciało anti-IgE) – produkty lecznicze Omyclo i Xolair, mepolizumab (przeciwciało anti-IL-5) - produkt leczniczy Nucala, benralizumab (przeciwciało anti-IL-5R α) – produkt leczniczy Fasenna, dupilumab (przeciwciało anti-IL-4R α) – produkt leczniczy Dupixent oraz tezepelumab (przeciwciało anti-TSLP) – produkt leczniczy Tezspire.

Kluczową zmianą dla wszystkich leków biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego jest wprowadzenie możliwości zmiany leczenia biologicznego w ramach programu, tj. przejścia na inny lek biologiczny dostępny w programie (tzw. switching terapii), bez okresu obowiązkowej 2-miesięcznej przerwy oraz konieczności ponownej pełnej kwalifikacji. Powyższą zmianę zaproponowano dla pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja / nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą dotychczas stosowanego leku, pojawiły się działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia, stwierdzono niewystarczającą skuteczność terapii lub przesłanki kliniczne wskazujące na większe prawdopodobieństwo skuteczności alternatywnego leku biologicznego.

Ponadto dla leków mepolizumab, benralizumab i dupilumab wprowadzono również zmiany w kryteriach włączenia do programu.

Zmiany dotyczące kwalifikacji do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem:

- rozszerzono populację o pacjentów pediatrycznych dopuszczając stosowanie mepolizumabu od 6. r.ż.;
- zmieniono wymagania w zakresie liczby eozynofili – obniżono próg liczby eozynofili w okresie 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację z ≥ 350 komórek/ μ l do ≥ 300 komórek/ μ l oraz wprowadzono możliwość kwalifikacji pacjentów już przy stężeniu ≥ 150 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej;
- usunięto wymóg osiągnięcia skumulowanej rocznej dawki doustnych glikokortykosteroidów (GKS), pozostawiając jedynie warunek ich stosowania przez

co najmniej 6 miesięcy w dawce ≥ 5 mg/dobę.

Zmiany dotyczące kwalifikacji do leczenia dupilumabem:

- ujednolicono listę kryteriów dla osób powyżej 18 r.ż. z kryteriami dla pacjentów powyżej 12 r.ż. (przy zachowaniu pewnych różnic w wartościach dla części kryteriów), jednocześnie obniżając wiek kwalifikujący do leczenia z 12 do 6 lat;
- w pkt 3.1.1. m.in. wprowadzono zmiany w zakresie poziomu eozynofilii, rozszerzono kryteria biomarkerowe – dodano FeNO ≥ 25 ppb, zrezygnowano z wymogu dawki skumulowanej;
- w pkt 3.1.1. podpunkt 1): wprowadzono zróżnicowanie progów dawkowania wziewnych GKS w terapii skojarzonej w zależności od wieku (niższy próg dla dzieci w wieku 6-11 lat);
- w pkt 3.1.1. podpunkt 2): dla dzieci od 12 lat doprecyzowano i częściowo przededefiniowano warunki kwalifikacji oraz wprowadzono mniej restrykcyjne kryterium dla dzieci w wieku 6–11 lat (≥ 2 zaostrzenia pomimo stosowania wziewnych GKS);
- dodatkowo, usunięto z zapisów dotychczas obowiązujące kryteria kwalifikacji dla dzieci od 12 r.ż. tj.: „całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml” oraz „wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy”.

Pozostałe zmiany:

Dla wszystkich leków dodano zapis zgodnie z którym, ciąża i karmienia piersią nie stanowią bezwzględnego kryterium wyłączenia z programu. Lekarz prowadzący, w porozumieniu z pacjentką, może kontynuować terapię lekiem biologicznym, jeżeli przerwanie leczenia wiązałoby się z wyższym ryzykiem pogorszenia kontroli astmy niż kontynuacja leczenia. Jednocześnie, w części dotyczącej czasu leczenia w programie, zapis o konieczności zawieszenia leczenia w przypadku zajścia w ciążę, zmieniono na zapis o możliwości zawieszenia leczenia.

W zakresie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu zrezygnowano z osobnych zapisów dla każdego z leków na rzecz ich ujednolicenia dla wszystkich leków w programie. Wprowadzone zmiany ujednolicają zakres badań, wprowadzając dodatkowe badania, które dotychczas dotyczyły jedynie części leków. Jednocześnie wprowadza się dodatkowe badania, które dotychczas nie były uwzględnione w ramach programu lekowego. Ponadto zrezygnowano z niektórych badań (np. stężenia mocznika), które wcześniej były obligatoryjne dla omalizumabu.

W części opisu programu lekowego dotyczącej schematu dawkowania leków w programie wprowadzono głównie zmiany redakcyjne, mające na celu eliminację powtórzeń dotyczących kontynuacji leczenia w warunkach domowych. Wydzielono osobną część, w której dodatkowo wprowadzono zapis precyzujący warunki konieczne do spełnienia w celu wydawanie leku na okres do 4 miesięcy (stabilny stan kliniczny pacjenta; brak zaostrzeń; brak istotnych problemów z tolerancją leczenia biologicznego; utrzymująca się dobra odpowiedź na leczenie).

Informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL)

Proponowana modyfikacja kryteriów kwalifikacji do leczenia mepolizumabem polegająca na rozszerzeniu o populację pediatriczną od ukończenia 6. roku życia jest zgodna z zapisanymi rejestracyjnymi produktu leczniczego Nucala. Jeśli chodzi o zmiany w zakresie liczby eozynofilii kwalifikującej do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem, w ChPL odpowiednio dla produktów leczniczych Nucala i Fasenra nie odnaleziono szczegółowych

wartości dla tego parametru. Brak jest także szczegółowych wartości przyjmowanych dawek doustnych glikokortykosteroidów (GKS). W ChPL Fasnera wskazano jedynie, że jest on wskazany do stosowania u pacjentów nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β -mimetykami.

Proponowana modyfikacja kryteriów kwalifikacji do leczenia dupilumabem polegająca na rozszerzeniu o populację pediatriczną od ukończenia 6. roku życia jest zgodna z zapisanymi rejestracyjnymi produktu leczniczego Dupixent. W przypadku pozostałych zmian w ChPL brak odniesienia do szczegółowych wartości parametrów definiujących zwiększoną liczbą eozynofili, zwiększonego stężenia wydychanego tlenu azotu oraz przyjmowanych dawek doustnych GKS. Zgodnie z ChPL wprowadzenie zróżnicowania progów dawkowania dla wziewnych GKS w zależności od wieku jest zasadne, nie wskazano jednak wprost szczegółowych wartości. Dupilumab jest wskazany u dorosłych i młodzieży m.in. gdy choroba jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach. U dzieci w wieku od 6 do 11 lat dupilumab jest wskazany do stosowania m.in. gdy choroba jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w średnich lub dużych dawkach.

W ChPL nie odniesiono się szczegółowo do liczby zaostrzeń i stosowanego leczenia w kontekście zaostrzeń choroby wymagających leczenia jako kryterium włączenia do terapii. Nie odniesiono się do stężenia IgE w surowicy oraz konieczności wykluczenia innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergenów wziewnych przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy. Wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2.

Dopuszczenie możliwości leczenia kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, jeżeli przerwanie leczenia wiązałoby się z wyższym ryzykiem pogorszenia kontroli astmy niż kontynuacja leczenia, jest zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych ujętych w programie, które zalecają ostrożność w tym zakresie i podjęcie takiej decyzji jedynie w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu i dziecka.

W ChPL nie odniesiono się do zakresu badań wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia i przy monitorowaniu leczenia ani do zasad wydawania leku do domu.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Odnaleziono jedno wytyczne kliniczne: międzynarodowe zalecenia Global Initiative for Asthma (GINA) z 2026 roku, dotyczące leczenia i zapobiegania astmie.

Proponowana zmiana w kryteriach włączenia dotycząca możliwości zamiany leczenia biologicznego w ramach programu (przejścia na inny lek biologiczny dostępny w programie) bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji w uzasadnionych przypadkach, jest zgodna z wytycznymi GINA 2026. W wytycznych wskazano, że w przypadku braku dobrej odpowiedzi na leczenie biologiczne u dorosłych i młodzieży z ciężką astmą zaleca się rozważanie zmianę terapii na inny lek celowany stosowany w leczeniu astmy typu 2.

Stosowanie mepolizumabu u pacjentów od 6. r.ż. jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, które wskazują, że mepolizumab jest zalecany jako opcja terapeutyczna, zarejestrowana u pacjentów powyżej 6. roku życia z ciężką astmą eozynofilową.

Proponowana modyfikacja kryteriów włączenia do programu dotycząca wymagań w zakresie liczby eozynofili jest zgodna z wytycznymi klinicznymi. W wytycznych GINA 2026 wskazano, że kryteria do kwalifikacji leczenia mepolizumabem lub benralizumabem mogą się różnić między poszczególnymi płatnikami i zwykle obejmują określoną liczbę zaostrzeń choroby w ciągu roku poprzedzającego decyzję o rozpoczęciu terapii biologicznej oraz specyficzny poziom eozynofili we krwi (np. ≥ 150 lub $\geq 300/\mu\text{L}$).

W wytycznych brak bezpośredniego odniesienia do skumulowanej rocznej dawki doustnych glikokortykosteroidów (GKS) lub dawki i czasu, w jakiej powinny być stosowane jako warunek kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi. W wytycznych wskazano, że kryteria włączenia leczenia biologicznego obejmują także występowanie zaostrzeń lub niewłaściwą kontrolę objawów choroby pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych GKS. Nie odniesiono się do szczegółowych wartości przyjmowanych dawek doustnych GKS.

W przypadku zmian dotyczących kwalifikacji do leczenia dupilumabem, w wytycznych wskazano, że dupilumab jest zalecany jako opcja terapeutyczna, zarejestrowana u pacjentów powyżej 6. roku życia do stosowania u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową lub wymagających terapii za pomocą doustnych GKS. Jako standardowe kryteria kwalifikacji do terapii za pomocą dupilumabu wymieniono występowanie zaostrzeń choroby w przebiegu ostatniego roku (nie odniesiono się szczegółowo bezpośrednio do liczby zaostrzeń), liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 i $\leq 1\,500$ komórek/ μl , lub poziom FeNO na poziomie ≥ 25 ppb albo konieczność terapii za pomocą doustnych GKS. Nie odniesiono się do bezpośrednio szczegółowych wartości przyjmowanych dawek doustnych GKS ani do zróżnicowania progów dawkowania dla wziewnych GKS w zależności od wieku.

W wytycznych nie odnaleziono zapisów odnoszących się do zmiany w programie polegającej na usunięciu z kryteriów kwalifikacji dla dzieci od 12 r.ż. zapisów: „całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml” oraz „wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergenów wziewnych przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy”.

Dopuszczenie możliwości leczenia kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, jeżeli przerwanie leczenia wiązałoby się z wyższym ryzykiem pogorszenia kontroli astmy niż kontynuacja leczenia, jest zgodne z wytycznymi, które wskazują, że chociaż istnieją ogólne obawy dotyczące stosowania jakichkolwiek leków w ciąży, korzyści płynące z aktywnego leczenia astmy w ciąży zdecydowanie przewyższają potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem standardowych leków na astmę. W wytycznych zaznaczono jednak, że w przypadku kobiet z ciężką astmą dowody dotyczące stosowania terapii biologicznych w czasie ciąży są skąpe. Badanie rejestrowe nie wykazało zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych u matek przyjmujących omalizumab w czasie ciąży. Należy poinformować kobiety, że potencjalne ryzyko związane z ekspozycją na leki biologiczne w czasie ciąży należy rozważyć w kontekście ryzyka dla nich samych i ich dzieci, wynikającego z niekontrolowanej astmy.

W odniesieniu do proponowanej modyfikacji w zakresie badań diagnostycznych polegającej na wspólnej liście badań dla wszystkich leków obecnych w programie B.44, w wytycznych znaleziono następujące informacje:

- stężenie IgE całkowitego wskazano jako kryterium brane pod uwagę przy kwalifikacji pacjenta jedynie do terapii za pomocą omalizumabu;
- punktowe testy skórne lub swoiste IgE są wymieniane jako jedne z badań wykonywane przy określaniu fenotypu choroby, a także jako kryterium brane pod uwagę przy kwalifikacji pacjenta jedynie do terapii za pomocą omalizumabu;
- określenie masy ciała jest wskazywane jako element określania dawki omalizumabu.

Nie odnaleziono informacji dotyczących konieczności monitorowania stężenia mocznika (parametru, który ma być usunięty z wykazu badań diagnostycznych).

W zakresie zmiany programu polegającej na rozszerzeniu zakresu badań u chorych przyjmujących na stałe GKS systemowe (jeśli w momencie kwalifikacji osiągnięto przez min. 4 tygodnie dawkę 5 mg w przeliczeniu na prednizon), o badania: stężenia glukozy, stężenia jonów (sód, potas), stężenia kortyzolu i stężenie ACTH (do decyzji lekarza prowadzącego), w wytycznych znaleziono zalecenia monitorowania działania niepożądane GKS lub dużych

dawek ICS, np. porannego poziomu kortyzolu w surowicy w przypadku niewydolności nadnerczy oraz monitorowania parametry związane z możliwością rozwoju cukrzycy.

Zmiany w programie przewidują także wykonywanie badania poziom FeNO (do decyzji lekarza prowadzącego). Wytyczne wymieniają FeNO wśród najbardziej użytecznych i powszechnie stosowanych biomarkerów, odzwierciedlających stan zapalny dróg oddechowych zapalenia typu 2 i alergii. Poziom tego markera jest wskazywany jako jeden z elementów ustalania diagnozy ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2.

Podsumowanie dowodów naukowych

Do analizy włączono następujące badania rejestracyjne dla poszczególnych leków.

Badania dla mepolizumabu:

- DREAM (MEA112997): wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową;
- MENSA (MEA115588): wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową;
- SIRIUS (MEA115575): wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową;

Ponadto uwzględniono otwarte niekontrolowane badanie oceniające farmakokinetykę mepolizumabu po podaniu s.c. pacjentom od 6 do 11 r.ż. z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową.

Badania dla benralizumabu:

- SIROCCO: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z ciężką, oporną na leczenie astmą;
- CALIMA: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z ciężką, oporną na leczenie astmą;
- ZONDA: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z oporną na leczenie astmą;
- PONENTE: wieloośrodkowe badanie jednoramienne, obejmujące dorosłych pacjentów, z ciężką astmą eozynofilową.

Badania dla dupilumabu:

- DRI12544: wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące dorosłych pacjentów, z oporną na leczenie astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;
- QUEST: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z oporną na leczenie astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;
- VENTURE: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów od 12 r.ż., z oporną na leczenie ciężką astmą;
- VOYAGE: wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, obejmujące pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat z astmą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Ponadto do analizy włączono przegląd systematyczny (PS) z metaanaliza Zheng 2026, którego celem była ocena wzorców zmiany terapii biologicznej (switching) u pacjentów z ciężką astmą oraz ocena skuteczności klinicznej tego podejścia w odniesieniu do zdefiniowanych kryteriów remisji choroby.

Poniżej przedstawiono znalezione we wskazanych wyżej dowodach naukowych informacje odnoszące się do proponowanych modyfikacji kryteriów kwalifikacji do programu.

W fazie randomizowanej rejestracyjnych badań RCT dla mepolizumabu brały udział dzieci od 12 r.ż., natomiast w otwartym, niekontrolowanym badaniu trwającym 12 tyg. oceniano farmakokinetykę MEP po podaniu s.c. pacjentom od 6 do 11 r.ż. z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Farmakokinetyka u dzieci była zasadniczo zgodna z tą obserwowaną u młodzieży i dorosłych po uwzględnieniu masy ciała i biodostępności. Profil bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej był podobny do obserwowanego u dorosłych, nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych AEs.

Do badań rejestracyjnych MENSA, SIRIUS dla mepolizumabu kwalifikowano pacjentów z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej wynoszącą $\geq 150/\mu\text{l}$ podczas pierwszej wizyty lub $\geq 300/\mu\text{l}$ w ciągu ostatnich 12 mies. przed pierwszą wizytą. Kryteria włączenia do badań rejestracyjnych dla benralizumabu również obejmowały niższe progi w zakresie liczby eozynofili – do badania ZONDA kwalifikowano pacjentów z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej wynoszącą $\geq 150/\mu\text{l}$ (stratyfikacja względem wyjściowej liczby eozynofili we krwi obwodowej (≥ 150 do $< 300/\mu\text{l}$ i $\geq 300/\mu\text{l}$), natomiast do badania PONENTE kwalifikowano pacjentów z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi $\geq 150/\mu\text{l}$ na początku badania lub $\geq 300/\mu\text{l}$ w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli liczba eozynofili we krwi w momencie włączenia do badania wynosiła $< 150/\mu\text{l}$.

Wyniki analizy zbiorczej z 2 badań (DREAM, MENSA) dla MEP wskazują, że częstość występowania zaostrzeń w grupie placebo zwiększała się, wraz ze wzrostem wyjściowej liczby eozynofili we krwi. Zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej MEP było większe u pacjentów z większą liczbą eozynofili we krwi. W analizie podgrup badania SIRIUS w zależności od wyjściowej liczby eozynofili dotyczącej głównego punktu końcowego (zmniejszenie dawki kortykosteroidów podawanych doustnie od wartości początkowej) zaobserwowano korzystniejszy współczynnik OR dla mepolizumabu w podgrupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili we krwi < 150 komórek/ μl w porównaniu z pacjentami o wyższych poziomach eozynofili.

Analiza badań SIROCCO, CALIMA dla BEN wskazują, że zmniejszenie częstości zaostrzeń obserwowano bez względu na początkową liczbę eozynofili. Przy czym większa początkowa liczba eozynofili może być potencjalnym czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi na leczenie, szczególnie w przypadku FEV_1 . Wyniki badania ZONDA w zakresie czynność płuc, wynik w skali oceny objawów astmy, ACQ-6 i AQLQ(S)+12 były zbliżone do wyników badania SIROCCO i CALIMA. W badaniu PONENTE wpływ na zmniejszenie OCS był podobny niezależnie od liczby eozynofili we krwi w momencie włączenia do badania (w tym u pacjentów z liczbą eozynofili we krwi $< 150/\mu\text{l}$). Roczny wskaźnik zaostrzeń był porównywalny z wynikami z pozostałych badań.

Do badania VOYAGE kwalifikowano pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, skuteczność dupilumabu oceniono w predefiniowanych populacjach pacjentów: z zapaleniem typu 2 zdefiniowanym przez poziom eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ lub $\text{FeNO} \geq 20$ ppb oraz z poziomem eozynofili $\geq 300/\mu\text{l}$. Dupilumab istotnie zmniejszył roczny wskaźnik częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu do placebo, w populacji z zapaleniem typu 2 i w populacji zdefiniowanej na podstawie wartości wyjściowej eozynofili $\geq 300/\mu\text{l}$ lub wartości wyjściowej $\text{FeNO} \geq 20$ ppb. Ponadto, w populacji z zapaleniem typu 2, średnia roczna całkowita liczba cykli leczenia kortykosteroidami z powodu astmy zmniejszyła się o 59,3% w porównaniu z placebo. Stosowanie DUP w populacji z zapaleniem typu 2 poprawiło również ogólny stan

zdrowia mierzony za pomocą europejskiej 5-wymiarowej wizualnej skali analogowej oceny jakości życia młodzieży (EQ-VAS) oraz zmniejszał wpływ astmy u dzieci i młodzieży na jakość życia ich opiekunów mierzoną za pomocą Kwestionariusza Jakości Życia (PACQLQ). Długoterminowe wyniki skuteczności DUP u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badanie EXCURSION) wskazują na trwałą redukcję częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji i (lub) wizyt na oddziale ratunkowym oraz zmniejszenie ekspozycji na doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania wskazała na występowanie owśicy u 1,8% (5 pacjentów) w grupie DUP i żadnego w grupie PLB oraz eozynofilii (liczba eozynofili $\geq 3\ 000/\mu\text{l}$ lub uznanie przez badacza za AEs) u 6,6% pacjentów w grupie DUP i u 0,7% w grupie placebo, przy czym większość przypadków była o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Długoterminowe wyniki stosowania (badanie EXCURSION) wskazują na profil bezpieczeństwa zgodny z obserwowanym w głównym badaniu VOYAGE.

Wyniki przeglądu systematycznego Zheng 2026 wskazują, że zmiana terapii biologicznej u pacjentów z ciężką astmą, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie początkowe, może zostać uznana za potencjalnie skuteczną strategię postępowania.

Dostępne dowody dotyczące zmiany terapii biologicznej w ciężkiej astmie przedstawione w przeglądzie systematycznym Zheng 2026 w znacznej mierze pochodzą z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) i obejmują relatywnie szeroką bazę danych obserwacyjnych. Pomimo ograniczeń właściwych dla tego typu badań, liczba dostępnych doniesień oraz zasadniczo spójny kierunek obserwowanych efektów przemawiają za tym, że dane te mogą wspierać ocenę zasadności wprowadzenia możliwości zmiany leczenia biologicznego w programie lekowym, bez przesądzania o preferowanej sekwencji terapii.

W analizowanych danych zmiana terapii biologicznej była związana z poprawą wielu istotnych klinicznie parametrów świadczących o remisji klinicznej astmy. Kierunek obserwowanych efektów jest spójny z założeniem, że u części pacjentów zmiana mechanizmu działania leku biologicznego może stanowić racjonalną strategię postępowania, zwłaszcza w przypadku utrzymywania się braku kontroli choroby mimo stosowania leczenia biologicznego.

Opinie ekspertów

Proponowana zmiana dotycząca umożliwienia w uzasadnionych przypadkach zamiany leczenia biologicznego w ramach programu (przejścia na inny lek biologiczny dostępny w programie) bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji, została uznana przez ekspertów ankietowanych przez Agencję za zasadną. Eksperci wskazują, że wymuszona aktualnymi zapisami programu przerwa pomiędzy terapiami biologicznymi prowadzi do pogorszenia kontroli choroby, wzrostu liczby zaostrzeń, zwiększenia ekspozycji na glikokortykosteroidy systemowe oraz większego ryzyka hospitalizacji i interwencji medycznych, a konieczność ponownej pełnej kwalifikacji generuje istotne obciążenia administracyjne zarówno dla ośrodków prowadzących program, jak i dla pacjentów. Eksperci zwracają uwagę, że ważne jest, aby w dokumentacji lekarskiej znajdowało się szczegółowe uzasadnienie dla zamiany leku.

Proponowana zmiana w zakresie kryteriów włączenia do leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem obejmujące rozszerzenie populacji o pacjentów pediatrycznych (od 6 r.ż.), została uznana przez ekspertów za zasadną. Według ekspertów uwzględnienie tej grupy wiekowej w programie lekowym pozwoli na dostosowanie zapisów programu do aktualnych wskazań rejestracyjnych oraz umożliwi wcześniejsze zastosowanie terapii biologicznej u dzieci z ciężkim przebiegiem choroby.

Proponowana zmiana w zakresie wymaganej liczby eozynofilii przy kwalifikacji do leczenia została uznana przez ekspertów za zasadną. Eksperci wskazali, że jest zgodna z badaniami rejestracyjnymi, ChPL i wytycznymi GINA, a aktualnie obowiązujące zapisy programu mogą prowadzić do wykluczania pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, szczególnie przewlekłe

leczonych glikokortykosteroidami systemowymi, u których liczba eozynofili może ulegać obniżeniu pomimo utrzymującego się zapalenia typu 2. Według ekspertów obniżenie progu kwalifikacji mogłoby umożliwić wcześniejsze wdrożenie skutecznej terapii, poprawę kontroli choroby oraz ograniczenie ekspozycji na glikokortykosteroidy systemowe i liczby zaostrzeń.

Zmiana dotycząca usunięcie wymogu osiągnięcia skumulowanej rocznej dawki doustnych GKS również została uznana przez ekspertów za zasadną oraz upraszczającą kwalifikację do programu. W opinii ekspertów kryterium stosowania doustnych GKS przez co najmniej 6 miesięcy w dawce ≥ 5 mg/dobę wydaje się wystarczające do identyfikacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby wymagających leczenia biologicznego.

Zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do leczenia ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem, obejmujące rozszerzenie populacji o pacjentów pediatrycznych (od 6 r.ż.), obniżenie progu w zakresie liczby eozynofili, jak również dodanie kryterium związanego ze stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), zostały uznane przez ekspertów za zasadne i porządkujące. Również usunięcie wymogu osiągnięcia skumulowanej rocznej dawki doustnych glikokortykosteroidów została również uznana przez ekspertów za zasadną oraz upraszczającą.

Pozostałe zmiany dotyczące zróżnicowania (w zależności od wieku): progów dawkowania dla wziewnych GKS (niższy próg dla dzieci w wieku 6-11 lat) oraz sterydoterapii stosowanej przy wystąpieniu epizodów zaostrzeń (wziewne glikokortykosteroidy dla dzieci w wieku 6-11 lat), Eksperti uznali za zasadne, porządkujące oraz usprawniające podejście do kwalifikacji pacjentów z tych samych grup wiekowych do leczenia różnymi lekami (tj. dupilumabem i omalizumabem).

Proponowane dla wszystkich leków zmiany w zapisach kryteriów wykluczenia oraz czasu leczenia, polegające na odstąpieniu od traktowania ciąży lub karmienia piersią jako bezwzględnego kryterium wyłączenia z programu oraz na zastąpieniu obligatoryjnego zawieszenia leczenia możliwością jego zawieszenia, zostały zgodnie uznane przez ekspertów zgodnie za zasadne i sprzyjające indywidualizacji decyzji terapeutycznych.

Zmiany w zakresie schematu dawkowania leków w programie, dotyczące możliwości kontynuacji leczenia w warunkach domowych poprzez maksymalne wydawanie leku na okres do 4 miesięcy po spełnieniu określonych warunków, uznano przez ekspertów za zasadne i potrzebne. Według ekspertów Mają one na celu ujednolicenie organizacji leczenia biologicznego w programie lekowym, ograniczenie nadmiernego obciążenia pacjentów i ośrodków koniecznością częstych wizyt administracyjnych przy zachowaniu pełnego bezpieczeństwa terapii.

Proponowane zmiany w zakresie badań diagnostycznych i monitorowania leczenia, obejmujące ich ujednolicenie, doprecyzowanie zasad wykonywania oraz rozszerzenie o wybrane elementy (m.in. FeNO i monitorowanie działań niepożądanych GKS), zostały przez Ekspertów uznane za zasadne i mające charakter porządkujący. W opinii ekspertów zmiany te zwiększają spójność procesu kwalifikacji i monitorowania, wspierają bardziej kompleksową ocenę fenotypu choroby.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi NFZ w 2025 r. w programie lekowym B.44 leczonych było łącznie 5 916 pacjentów (w tym 58 pacjentów pediatrycznych): benralizumabem – 1 775 pacjentów (brak finansowania w populacji pediatrycznej – lek jest zarejestrowany tylko u pacjentów dorosłych), mepolizumabem – 1 548 pacjentów (brak finansowania w populacji pediatrycznej), tezepalumabem – 1 135 pacjentów (w tym 15 pacjentów pediatrycznych), dupilumabem – 840 pacjentów (w tym 13 pacjentów pediatrycznych), omalizumabem – 702 pacjentów (w tym 32 pacjentów pediatrycznych).

Całkowite koszty finansowania wyżej wymienionych substancji czynnych w ramach programu lekowego B.44 w 2025 r. wyniosły 223,4 mln PLN, w tym 2,34 mln PLN u pacjentów pediatrycznych.

Według opinii ekspertów największy wpływ na liczbę pacjentów leczonych w programie B.44 mogą mieć następujące modyfikacje programu:

- zmiana kryteriów włączania do programu w zakresie liczby eozynofilii we krwi;
- obniżenie wieku kwalifikującego do leczenia mepolizumabem od 6. r.ż.;
- obniżenie wieku kwalifikującego do leczenia dupilumabem od 6 r.ż.

Zgodnie z opiniami większości ankietowanych ekspertów zmiana kryteriów włączania do programu w zakresie liczby eozynofilii we krwi nie wpłynie na całkowitą liczbę pacjentów objętych leczeniem w programie, natomiast może się wiązać z niewielkim wzrostem liczby pacjentów leczonych mepolizumabem, benralizumabem i dupilumabem, przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów leczonych tezepelumabem (jeden z ekspertów wskazał na przewidywany odwrotny trend). Szacunkowy koszt terapii jednego pacjenta za pomocą tezepelumabu jest wyższy od kosztu [REDACTED],

[REDACTED], natomiast tańszy od terapii [REDACTED]. Biorąc pod uwagę powyższe oszacowania, proponowana będzie miała prawdopodobnie niewielki wpływ na budżet płatnika publicznego.

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o opinie ekspertów wskazują, że rozszerzenie finansowania mepolizumabu w ramach programu o pacjentów w wieku 6-17 lat może wiązać się ze wzrostem populacji wynoszącym od 2 pacjentów do 20 pacjentów. W przypadku dzieci w wieku od 6 do 11 lat generuje to dodatkowe koszty dla płatnika wynoszące rocznie ok. [REDACTED] dla 2 pacjentów, ok. [REDACTED] dla 20 pacjentów. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i starszej dodatkowe koszty wyniosą rocznie ok. [REDACTED] dla 2 pacjentów i ok. [REDACTED] dla 20 pacjentów.

Rozszerzenie finansowania dupilumabu w ramach programu o pacjentów w wieku 6-11 lat, może wiązać się ze wzrostem populacji wynoszącym od 5 pacjentów do 15 pacjentów. Generuje to dodatkowe koszty dla płatnika wynoszące rocznie w zależności od dawkowania od [REDACTED] dla 5 pacjentów, od [REDACTED] dla 15 pacjentów.

W przypadku modyfikacji programu umożliwiających zmianę leczenia biologicznego w ramach programu (przejścia na inny lek biologiczny dostępny w programie) bez ponownej pełnej kwalifikacji, w określonych przypadkach, eksperci wskazują, iż zmiana ta może ograniczyć liczbę przypadków zakończenia leczenia wynikającego wyłącznie z ograniczeń administracyjnych programu. Potencjalny wpływ na liczbę pacjentów pozostających w programie będzie jednak niewielki, ponieważ większość chorych po wymaganym obecnie okresie przerwy i tak otrzymuje kolejną terapię biologiczną. Eksperci zaznaczają również, iż proponowana zmiana może ograniczyć koszty związane z zaostrzeniami choroby, hospitalizacjami i przewlekłą steroidoterapią.

W kwestii kosztów badań wykonywanych w ramach programu należy wskazać, iż proponowane zmiany poszerzają pakiet badań, które mogą potencjalnie wpłynąć na wzrost wpływu na budżet. Jednocześnie dodano zapisy, które mogą zmniejszać koszty ponoszone na badania (zmniejszenie częstotliwości badań kontrolnych, brak konieczności ponownej kwalifikacji przy zmianie terapii biologicznej). Tym samym istnieje niepewność, co do wpływu proponowanych zmian na koszty badań wykonywanych w ramach programu.

Podsumowując, biorąc pod uwagę szeroki zakres proponowanych zmian, w tym zmiany potencjalnie wpływające na wzrost koszt, jak i na zmniejszenie kosztów ponoszonych na realizację programu, całkowity wpływ na wydatki płatnika publicznego wprowadzenia

wszystkich proponowanych zmian jest trudny do oszacowania, jednakże prawdopodobnie ogólny wpływ na koszty ponoszone na realizację programu lekowego B.44 nie będzie znaczący w kontekście całkowitych wydatków ponoszonych obecnie na realizację programu.

Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie opinię Rady Przejrzystości, odnalezione dowody naukowe, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, a także wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, uznaje za zasadne wprowadzenie ocenianych zmian w treści programu lekowego B.44.

Należy jednak zwrócić uwagę, że biorąc pod uwagę wytyczne GTINA 2026 pewne wątpliwości budzi zmiana polegająca na wprowadzeniu wspólnej listy badań dla wszystkich leków obecnych w programie. Część uwzględnionych w programie badań jest wskazywana przez wytyczne w kontekście kwalifikacji do leczenia jedynie omalizumabem i wytyczne nie wymieniają tych badań przy pozostałych lekach. Niemniej jednak zdaniem ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych ujednolicenie zapisów w tym zakresie jest zasadne. Eksperti wskazują m.in. na korzyści wynikające z zapewnienia spójności procesu diagnostycznego, ograniczenia ryzyka pominięcia istotnych informacji klinicznych oraz umożliwienie bardziej racjonalnego i elastycznego doboru leczenia biologicznego.

Z wyrazami szacunku

Z upoważnienia Prezesa

Dr n. med. Przemysław Rzodkiewicz

ZASTĘPCA PREZESA

/dokument podpisany elektronicznie/