

Nucala[®] (mepolizumab)

*w leczeniu dorosłych pacjentów
z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2016

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę [Redacted]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 kwietnia 2016 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	8
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	12
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	13
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	13
1.2.1. Astma (ICD-10: J 45)	13
1.2.2. Klasyfikacja astmy.....	13
1.2.3. Etiologia i patogenezą	17
1.2.1. Rozpoznawanie.....	20
1.2.2. Obraz kliniczny.....	24
1.2.3. Przebieg naturalny i rokowania	27
1.2.1. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	29
1.2.2. Aktualne postępowanie medyczne	38
1.3. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii astmy u osób dorosłych.....	48
1.3.1. Wytyczne kliniczne leczenia astmy.....	49
1.3.2. Wytyczne kliniczne leczenia astmy ciężkiej.....	54
1.4. Wybór populacji docelowej.....	56
1.5. Liczebność populacji docelowej	57
1.6. Interwencja.....	59
1.6.1. Opis ocenianej interwencji – Nucala® (mepolizumab).....	59
1.6.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	64
1.6.1. Przegląd aktualnych rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej interwencji ..	64
1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	66
1.8. Dobór punktów końcowych	69
1.9. Zakres analiz	72
1.9.1. Analiza kliniczna.....	72
1.9.2. Analiza ekonomiczna	73
1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	74
2. Piśmiennictwo	76
3. Załączniki	85
3.1. Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu astmy w Polsce.....	86

3.2.	Program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”	105
3.3.	Proponowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45.0)”	108
3.4.	Opis komparatora – omalizumab	111
3.5.	Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy (ICS)	118
3.5.1.	Beklometazon	118
3.5.2.	Budezonid	120
3.5.3.	Cyklezonid	122
3.5.4.	Flutykazon	124
3.5.5.	Mometazon	126
3.6.	Opis komparatora – LABA	128
3.6.1.	Formoterol	128
3.6.2.	Salmeterol	129
3.7.	Opis komparatora – LTRA – montelukast	131
3.8.	Opis komparatora – teofilina	134
3.9.	Opis komparatora – kortykosteroidy systemowe (SCS) – prednizon	136
3.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu	140
3.11.	Spis tabel	141
3.12.	Spis wykresów	142
3.13.	Spis ilustracji	143

Wykaz skrótów

ACQ	Kwestionariusz Kontroli Astmy ACQ (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACT	Test Kontroli Astmy ACT (z ang. <i>Asthma Control Test</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AIRCEE	<i>Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; do dnia 1 stycznia 2015 r. instytucja figurowała pod nazwą Agencja Oceny Technologii Medycznych
APC	komórki prezentujące antygen (z ang. <i>antigen presenting cells</i>)
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System</i>)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CTS	<i>Canadian Thoracic Society</i>
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DoD	<i>Department of Defense</i>
DPI	inhalator suchego proszku (z ang. <i>dry powder inhaler</i>)
DREAM	<i>Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab</i>
ECAP	<i>Epidemiology of Allergic Disorders in Poland</i>
EMA	Europejska Agencja 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>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (z ang. <i>forced vital capacity</i>)
GA²LEN	<i>Global Allergy and Asthma European Network</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICS	glikokortykosteroid wziewny (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

IgE	immunoglobulina E
IgG	immunoglobulina G
IL	interleukina
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRUS	Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego
LABA	długo działający β_2 -agoniści/ β_2 -mimetyki (z ang. <i>long acting β_2-agonist</i>)
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (z ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>)
MDC	chemokina pochodząca z makrofagów (z ang. <i>macrophage-derived chemokines</i>)
MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (z ang. <i>metered dose inhaler</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCP	<i>National College of Chest Physicians</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	<i>National Heart Lung and Blood Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NKT	limfocyty NKT (z ang. <i>natural killers</i>)
OCS	glikokortykosteroid doustny (z ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PaCO₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej (z ang. <i>partial pressure of carbon dioxide in arterial blood</i>)
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej (z ang. <i>partial pressure of oxygen in arterial blood</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PMSEAD	<i>Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases</i>
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PREDUNA	<i>Predictors of Uncontrolled Asthma</i>
PTA	<i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (z ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SABA	krótco działający β_2 -agoniści/ β_2 -mimetyki (z ang. <i>short acting β_2-agonist</i>).
SaO₂	saturation krwi/ wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (z ang. <i>oxygen saturation</i>)
SARP	<i>Severe Asthma Research Program</i>
SCS	glikokortykosteroid systemowy (z ang. <i>systemic corticosteroids</i>)
SEPAR	<i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i>
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMI	inhalator typu miękkiej mgły (z ang. <i>soft mist inhaler</i>)

SoC	leczenie standardowe (z ang. <i>standard of care</i>)
TARC	chemokina regulowana przez aktywację i grasicę (z ang. <i>thymus and activation-regulated chemokines</i>)
TENOR	<i>The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens</i>
Th	limfocyt T pomocniczy (z ang. <i>T helper cell</i>)
VA	<i>Department of Veterans Affairs</i>
w.m.	wartość maksymalna
w.n.	wartość należna
WHO	<i>World Health Organization</i>
WLDI	<i>Work Loss Data Institute</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Problem decyzyjny

Analiza problemu decyzyjnego obejmuje zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania mepolizumabu (Nucala®), w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie (*refractory*) astmę eozynofilową (*ChPL Nucala® 2016*) w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Astma jest chorobą niejednorodną, która zwykle charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych i występowaniem takich objawów jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe, najpoważniejszym w trakcie występujących w jej przebiegu zaostrzeń.

W rozwoju tego schorzenia rolę odgrywają zarówno czynniki osobnicze (np. predyspozycje genetyczne), jak i środowiskowe (m.in. ekspozycja na alergen, dym tytoniowy, przebyte zakażenia), a oddziaływania tych czynników są bardzo złożone.

Astma ciężka jest postacią choroby, które wymaga specjalistycznego podejścia do różnicowania i leczenia, co znalazło odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych. Zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Asthma* i *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, przyjętymi w Polsce, **astmę ciężką, oporną na leczenie** rozpoznaje się w sytuacji, gdy wymaga ona zastosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z długo działającym β_2 -agonistą, ewentualnie lekiem przeciwlukotrienowym lub teofiliną, lub doustnego glikokortykosteroidu przez $\geq 50\%$ ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana. Z kolei **astmę ciężką niekontrolowaną** rozpoznaje się, gdy spełnione jest przynajmniej jedno z kryteriów – występuje: słaba kontrola objawów podmiotowych tj. wynik kwestionariusza ACQ $> 1,5$ lub testu ACT < 20 ;

częste poważne zaostrzenia (≥ 2 wymagające leczenia systemowymi glikokortykosteroidami w ostatnim roku, za każdym razem trwające > 3 dni); ciężkie zaostrzenia (wymagające ≥ 1 hospitalizacji, pobytu na oddziale intensywnej terapii lub stosowania wentylacji mechanicznej) w ostatnim roku; FEV₁ $< 80\%$ wartości należnej w obecności FEV₁/FVC poniżej dolnej granicy normy w pomiarze po odstawieniu leków rozkurczających oskrzela; astma kontrolowana, która ulega pogorszeniu po zmniejszeniu dużych dawek glikokortykosteroidów wziewnych lub systemowych.

Astma jest heterogenną chorobą, o zróżnicowanym procesie chorobowym, co przekłada się na możliwość wyróżnienia grup charakterystyk demograficznych, klinicznych i patofizjologicznych, zwanych fenotypami astmy (astma eozynofilowa, alergiczna, aspirynowa). Wyróżnienie fenotypów ważne jest zwłaszcza u pacjentów z astmą ciężką, gdzie jest dostępne leczenie ukierunkowane na fenotypy astmy. Jeden z fenotypów astmy ciężkiej stanowi **astma eozynofilowa** wyróżniona ze względu na zwiększony poziom eozynofili w krwi i płwocinie chorych. Pacjenci należący do tej grupy i stanowiący populację docelową dla mepolizumabu obciążeni są szczególnie złym rokowaniem. Agresywny przebieg choroby, związany ze zwiększoną dusznością i częstymi zaostrzeniami, które najczęściej wymagają wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, powodują znaczną utratę jakości życia pacjentów (także na skutek powikłań związanym z długotrwałym przyjmowaniem kortykosteroidów systemowych), oraz generuje ogromne koszty dla systemu opieki zdrowotnej i społecznej. Główną, wciąż niezaspokojoną potrzebą (*unmet need*) tych pacjentów pozostaje więc efektywna terapia, gdyż pomimo zastosowania maksymalnych dawek leków w tej grupie chorych nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli objawów.

Oceniana interwencja

Mepolizumab (Nucala®) jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające (terapia *add-on*) do stosowanego leczenia przeciwastmatycznego u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. To humanizowane

przeciwciała monoklonalne skierowane jest przeciw IL-5, która jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili – komórek, które mogą uszkadzać nabłonek dróg oddechowych, a także wytwarzać czynniki wzrostowe i przyczynić się do przebudowy ściany oskrzeli. Obecnie jest to jedyna zarejestrowana terapia dla pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową.

Jak wykazano, podanie mepolizumabu chorym z ciężką astmą eozynofilową zmniejsza liczbę eozynofili we krwi. Wyniki badań RCT z podwójnym zaślepieniem potwierdzają, że podawanie mepolizumabu wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń choroby, zmniejszeniem ilości przyjmowanych doustnych kortykosteroidów, a także ze znamiennej poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z zastosowaniem postępowania standardowego (SoC).

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym opublikowane w 2015 r. stanowisko *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego* zwracają uwagę, że obecnie opcje leczenia chorych na ciężką postać astmy są ograniczone i konieczne jest poszukiwanie nowych terapeutyków. Najnowsze wytyczne GINA wskazują, iż mepolizumab jest lekiem zalecanym na 5. stopniu leczenia u chorych z astmą eozynofilową. Należy jednak zauważyć, że lek ten został dopuszczony do obrotu już po opublikowaniu większości z pozostałych odnalezionych wytycznych klinicznych, jednak w części z nich wymieniany jest jako innowacyjna terapia molekularna możliwa do zastosowania u chorych z astmą ciężką i utrzymującą się eozynofilią we krwi.

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Leczenie chorych z astmą uwarunkowane jest postępującym charakterem choroby, a wybór leków uzależniony jest od aktualnego stopnia kontroli objawów, przy uwzględnieniu leczenia dotychczas stosowanego.

W odniesieniu do zaleceń opisujących terapię astmy w podziale na stopnie leczenia, należy zauważyć, że leczenie standardowe chorych z astmą ciężką obejmuje głównie leczenie ≥ 4 stopnia, na które składa się podawanie wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce i długo działających β_2 agoni-

stów (LABA) oraz dodatkowo, kiedy to konieczne, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny czy doustnych steroidów. Ponieważ mepolizumab jest terapią dodaną do leczenia standardowego, powyższa definicja astmy ciężkiej, odpornej na leczenie jednocześnie określa szczegółowo komparator – czyli wspomniane **leczenia standardowe (SoC)**.

U części chorych z astmą ciężką eozynofilową, w ramach 5. stopnia leczenia, stosowany jest również omalizumab. Należy zaznaczyć, że część pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie może kwalifikować się zarówno do terapii mepolizumabem, jak również omalizumabem (przy występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią). W przypadku tej grupy chorych, jako komparator można wskazać zatem drugi lek biologiczny – **omalizumab**.

Zakres analiz

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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, aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0. **Przegląd systematyczny** zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie (lub 75 mg dożylnie) co 4 tygodnie, stoso-

wany jako leczenie uzupełniające do leczenia standardowego;

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie standardowe (SoC); omalizumab stosowany jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego, w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – klinicznie istotne zaostrzenia astmy (wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub podania doustnych kortykosteroidów), czas do zaostrzenia astmy, kontrola objawów astmy (ACQ), zmniejszenie zużycia leków przeciwastmatycznych (a zwłaszcza doustnych glikokortykosteroidów), badania czynnościowe układu oddechowego (FEV₁, przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, PEF), jakość życia (SGRQ, AQLQ), przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia).
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT.

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 powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Nucala® w popu-

lacji docelowej określonej we wniosku, tj. chorych z ciężką astmą eozynofilową.

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 rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywnotnego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania mepolizumabu w terapii ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Nucala® obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględ-

nione 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” oraz wytyczne HTA (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dotycząca refundacji preparatu Nucala® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia mepolizumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Nucala® w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych i historycznych danych dotyczących refundacji leków należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Nucala®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych i wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych 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 – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

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

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania mepolizumabu (Nucala®), w leczeniu uzupełniającym u dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie (*refractory*) astmę eozynofilową (*ChPL Nucala® 2016*) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45.0)”.

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Astma (ICD-10: J 45)

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez *Global Initiative for Asthma (GINA)* astma jest chorobą heterogenną, która zwykle charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych i występowaniem takich objawów jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe (*GINA 2015, GINA 2016, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

1.2.2. Klasyfikacja astmy

Zgodnie z wytycznymi GINA astma może zostać sklasyfikowana ze względu na jej etiologię, przebieg kliniczny warunkujący strategię terapeutyczną (ciężkość astmy) oraz stopień kontroli objawów, mający bezpośredni wpływ na jakość życia chorych.

Najogólniej ujmując astmę ze względu na udział mechanizmów immunologicznych w jej patogenezie dzieli się na:

- astmę alergiczną powodowaną przez mechanizmy IgE-zależne,
- astmę niealergiczną o nie do końca poznanej etiopatogenezie.

Podział etiologiczny na astmę alergiczną i niealergiczną nie uwzględnia ogromnej różnorodności przebiegu klinicznego oraz złożoności patomechanizmów leżących u podłoża omawianej jednostki chorobowej, w związku z czym dodatkowo wyróżniane są **fenotypy astmy** (astma eozynofilowa, alergiczna, aspirynowa) (*GINA 2015*). Wyróżnienie fenotypów ważne jest zwłaszcza u pacjentów z astmą ciężką, gdzie jest dostępne leczenie ukierunkowane na fenotypy astmy. Pomimo, iż nie opracowano jednolitej definicji poszczególnych postaci fenotypowych uważa się, że ich wyodrębnianie może służyć lepszemu rozpoznaniu potrzeb pacjentów, adekwatnemu doborowi leczenia/doborowi leczenia

celowanego czy przewidywaniu przebiegu choroby (Chung 2014). Charakterystykę postaci astmy w oparciu o omówiony podział przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Ogólna klasyfikacja etiologiczna astmy wraz z dodatkowymi postaciami fenotypowymi (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).

Astma	Charakterystyka
Klasyfikacja etiologiczna	
alergiczna	<ul style="list-style-type: none"> • początek najczęściej w dzieciństwie, • częste współistnienie innych chorób atopowych (np. atopowego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia spojówek, alergicznego nieżytu nosa); chorób alergicznych (np. egzemy, kataru siennego, alergii pokarmowej lub lekowej) w wywiadzie osobistym i/lub rodzinnym, • zapalenia eozynofilowe często widoczne w badaniu płwociny indukowanej, • zwykle dobra odpowiedź na leczenie ICS,
niealergiczna	<ul style="list-style-type: none"> • zwykle u osób dorosłych, bez alergii, • zwiększona liczba eozynofili lub neutrofilii lub niewielka liczba komórek zapalnych w płwocinie indukowanej, • słabsza odpowiedź na leczenie ICS niż u chorych z astmą alergiczną,
Postacie fenotypowe astmy	
eozynofilowa	<ul style="list-style-type: none"> • większe nasilenie duszności, • cięższy przebieg kliniczny,
o późnym początku	<ul style="list-style-type: none"> • u części chorych (głównie kobiet), zwykle bez alergii, • zwykle wymaga zwiększonych dawek ICS lub jest oporna na tego typu leczenie,
z utrwaloną obturacją oskrzeli	<ul style="list-style-type: none"> • nieodwracalna obturacja występująca w wieloletnim przebiegu choroby wskutek utrwalonej przebudowy ścian oskrzeli,
współistniejąca z otyłością	<ul style="list-style-type: none"> • u części chorych otyłych, • objawy mogą być bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w błonie śluzowej oskrzeli.

ICS - glikokortykosteroid wziewny

Kolejnym z głównych podziałów omawianej jednostki chorobowej jest klasyfikacja w oparciu o **stopień kontroli objawów**, mający wpływ na intensyfikację leczenia oraz odzwierciedlający ogromną zmienność występujących objawów klinicznych. Wyróżniamy tutaj:

- astmę dobrze kontrolowaną,
- astmę częściowo kontrolowaną,
- astmę niekontrolowaną.

Stopnie ciężkości astmy oceniane są na podstawie nasilenia objawów po wielomiesięcznym leczeniu (retrospektywnie), gdy zostanie ustalony poziom jego intensywności konieczny do uzyskania i utrzymania kontroli choroby (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015), przy czym należy podkre-

ślić, że stopień ciężkości astmy może zmieniać się w czasie (GINA 2015). Na tej podstawie można wyróżnić:

- **astmę lekką**, którą można kontrolować za pomocą leczenia stopnia 1. lub 2.,
- **astmę umiarkowaną**, którą można kontrolować za pomocą leczenia stopnia 3.,
- **astmę ciężką**, w której przypadku do uzyskania kontroli leczenia konieczne jest zastosowanie leczenia stopnia 4. lub 5. lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo wdrożenia takiego leczenia (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015; stopnie leczenia astmy opisano w rozdziale 0).

Zgodnie z wytycznymi należy rozgraniczyć astmę trudną do leczenia (*difficult-to-treat*) od astmy ciężkiej odpornej na leczenie (*refractory*) (Chung 2014, GINA 2015). Zgodnie z definicją **astma trudna do leczenia** to taka, w której osiągnięciu kontroli objawów jest utrudnione ze względu na obecność chorób współtowarzyszących, niestosowanie się do zaleceń czy ekspozycję na alergenów (GINA 2015).

Należy mieć na uwadze, że obecnie istnieje kilka definicji opisujących pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, opracowanych przez różne towarzystwa naukowe, co wynika z heterogenności charakteru tego schorzenia. Zgodnie z konsensusem zespołu ekspertów *European Respiratory Society* i *American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* **astma ciężka, oporna na leczenie** rozpoznawana jest u chorych, u których przez ostatni rok konieczne było stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (z ang. *inhaled corticosteroids*, ICS) w dużej dawce w połączeniu z długo działającym β_2 -agonistą (LABA; ewentualnie lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną) lub doustnym glikokortykosteroidem (z ang. *oral corticosteroids*, OCS) przez $\geq 50\%$ ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana (Chung 2014, Niżankowska-Mogilnicka 2015). Definicja ta została uwzględniona w niniejszym raporcie, natomiast pozostałe definicje zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Podsumowanie proponowanych definicji astmy ciężkiej.

Organizacja	Proponowana definicja astmy ciężkiej lub odpornej na leczenie
European Respiratory Society i American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma (Chung 2014).	Astma ciężka rozpoznawana jest u chorych, u których przez ostatni rok konieczne było stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i> , ICS) w dużej dawce w połączeniu z długo działającym β_2 -agonistą (LABA; ewentualnie lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną) lub doustnym glikokortykosteroidem (z ang. <i>oral corticosteroids</i> , OCS) przez $\geq 50\%$ ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana
GINA (GINA 2015)	Astma ciężka oporna na leczenie rozpoznawana jest u chorych, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów choroby lub jej zaostrzeń pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i> , ICS) w połączeniu z drugim lekiem np. LABA (i/lub lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną) czy też przewlekłego stosowania systemowych kortykosteroidów (z ang. <i>systemic corticosteroids</i> , SCS) oraz kon-

Organizacja	Proponowana definicja astmy ciężkiej lub opornej na leczenie
	troli chorób współtowarzyszących lub u których kontrola choroby pogarsza się przy próbie redukcji (<i>step down</i>) takiego leczenia.
WHO (<i>Bush 2011</i>)	Astma ciężka to astma niekontrolowana, w przypadku której istnieje ryzyko częstych, uciążliwych zaostrzeń astmy (lub zgonu) i/lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i/lub przewlekłej chorobowości (w tym zaburzeń funkcjonalności płuc lub zmniejszonego wzrostu płuc u dzieci).
American Thoracic Society (<i>ATS 2000</i>)	Astma oporna na leczenie może być rozpoznana u chorych z astmą uciążliwą, u których: <ol style="list-style-type: none"> w celu podtrzymania kontroli choroby konieczne jest stosowanie wysokich dawek leków lub występują utrzymujące się objawy, zaostrzenia astmy lub zaburzenie przepływu powietrza pomimo zastosowania takiego leczenia.

Jednocześnie pod pojęciem astmy ciężkiej kryje się również trzeci wyróżniony typ astmy tj. **astma niekontrolowana**. Astmę uznaje się za niekontrolowaną, jeśli spełnione jest ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- słaba kontrola objawów podmiotowych: wynik kwestionariusza ACQ $> 1,5$ lub testu ACT < 20 lub astma niekontrolowana (*not well controlled*) wg wytycznych GINA,
- częste zaostrzenia: ≥ 2 wymagające leczenia systemowymi glikokortykosteroidami w ostatnim roku (za każdym razem trwające > 3 dni),
- ciężkie zaostrzenia (wymagające ≥ 1 hospitalizacji, pobytu na oddziale intensywnej terapii lub stosowania wentylacji mechanicznej) w ostatnim roku,
- $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej w obecności FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy w pomiarze po odstawieniu leków rozkurczających oskrzela,
- astma kontrolowana, która ulega pogorszeniu po zmniejszeniu dużych dawek glikokortykosteroidów wziewnych lub systemowych (*Chung 2014, Nizankowska-Mogilnicka 2015*).

Jak zaznaczono w wytycznych *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* wzrasta ilość dowodów, że również astma ciężka nie jest chorobą jednorodną, a z tego względu zasadne jest wyróżnianie w jej obrębie endotypów (*endotypes*) czy klastrów (*Chung 2014*). W badaniu *Severe Asthma Research Program (SARP)* prowadzonym przez *National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)* zidentyfikowano pięć niezależnie od siebie występujących fenotypów klinicznych astmy – klastry 1. i 2. obejmowały pacjentów z łagodną do umiarkowanej astmą alergiczną, podczas gdy od 3. do 5. chorych z astmą ciężką, dla których cechą wspólną była eozynofilia (*Moore 2010*). Wyniki badań populacyjnych potwierdzają, że ponad połowa pacjentów z astmą ciężką ma utrwalone eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych pomimo terapii kortykosteroidami (*Chung 2014, Shaw 2015*), a **astma eozynofilowa** stanowi jeden z fenotypów astmy ciężkiej (*Chung 2014*). Spośród cech charakteryzujących chorych z astmą eozynofilową należy wymienić

zwiększoną liczbę eozynofili w płwocinie i krwi (Walford 2014), nawet pomimo stosowania ICS (de Groot 2015). Wyniki próby Malinovschi 2013 wskazują, że zwiększony poziom eozynofili u chorych z astmą powiązany jest z większą częstością występowania napadów astmy i wizyt na oddziale ratunkowym z nimi związanych, zwiększoną częstością występowania świszczącego oddechu, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. U chorych z astmą eozynofilową rzadziej obserwowana jest alergia, jednak wielu z nich ma podwyższony poziom IgE (de Groot 2015).

1.2.3. Etiologia i patogeneza

Poszczególne podtypy etiologiczne astmy pomimo zaangażowania różnych mechanizmów w swej etiopatogenezie nie różnią się zasadniczo co do obrazu histopatologicznego oraz skutków wynikających z procesu chorobowego na poziomie drzewa oskrzelowego. Cechami wspólnymi każdej z postaci jest bowiem udział mediatorów zapalnych, komórek układu odpornościowego oraz następcza przebudowa strukturalna oskrzela.

Istotą astmy jest przewlekły proces zapalny oskrzeli powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Obturacja w przebiegu tego schorzenia spowodowana jest przez: skurcz mięśni gładkich, obrzęk błony śluzowej, tworzenie czopów śluzowych w obrębie oskrzeli wraz z ich następową przebudową. W przypadku astmy alergicznej u podłoża choroby leżą mechanizmy IgE-zależne, natomiast patomechanizm astmy niealergicznej nie jest do końca poznany. Postuluje się, że ta postać astmy może mieć podłoże immunologiczne wyzwalane zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym. Obraz histopatologiczny astmy alergicznej i niealergicznej jest zbliżony (Niżankowska-Mogilnicka 2015). Wśród komórek biorących udział w rozwoju astmy wyróżnić można komórki układu odpornościowego oraz komórki odpowiedzialne za strukturę dróg oddechowych (oskrzeli). W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze komórki z obu wymienionych grup, oraz rolę jaką pełnią w astmie (GINA 2015).

Tabela 3. Komórki uczestniczące w procesach patofizjologicznych związanych z powstawaniem astmy (GINA 2015).

Rodzaj komórek	Udział w procesach towarzyszących astmie
Komórki układu odpornościowego	
Komórki tuczne (mastocyty)	Komórki tuczne odpowiadają bezpośrednio za skurcz oskrzeli, za pośrednictwem uwalnianej przez nie histaminy (oraz leukotrienów cysteinyłowych i prostaglandyny D ₂). Komórki te ulegają aktywacji na skutek kontaktu z alergenami, za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie dla immunoglobulin IgE; oraz na skutek stymulacji osmotycznej (występującej np. przy zwiększonym wysiłku fizycznym). Zwiększona liczba tych komórek w ścianie dróg oddechowych może być związana z nadreaktywnością tych dróg.
Eozynofile	Komórki te uwalniają białka które mogą uszkadzać komórki epitelialne dróg oddechowych; mogą również wytwarzać czynniki wzrostowe i przyczyniać się

Rodzaj komórek	Udział w procesach towarzyszących astmie
	do przebudowy ścian oskrzeli.
Limfocyty T	<p>Komórki te (szczególnie limfocyty Th₂) wydzielają specyficzne cytokiny, między innymi interleukiny IL-4; IL-5; IL-9 oraz IL-13, które odpowiadają za powstawanie stanu zapalnego (związanego z eozynofilami), oraz za produkcję przeciwciał typu IgE przez limfocyty B.</p> <p>Wzrost aktywności limfocytów Th₂ może być po części spowodowany zmniejszeniem liczby regulatorowych limfocytów T, które normalnie hamują limfocyty Th₂. Może być również spowodowany wzrostem komórek NKT (<i>natural killers</i>), które produkują duże ilości cytokin specyficznych dla limfocytów Th₁ oraz Th₂.</p>
Komórki dendrytyczne	Należą do komórek prezentujących antygen (APC, z ang. <i>antigen presenting cells</i>). Komórki te po wchłonięciu alergenu migrują do lokalnych węzłów chłonnych, gdzie oddziałują z regulatorowymi limfocytami T, w konsekwencji zwiększając produkcję limfocytów typu Th ₂ z naiwnych limfocytów T.
Makrofagi	Makrofagi mogą być aktywowane przez alergeny poprzez receptory dla IgE (o niskim powinowactwie), co w konsekwencji prowadzi do uwalniania przez nie czynników prozapalnych oraz cytokin zwiększających stan zapalny.
Neutrofile	W przypadku astmy obserwuje się zwiększoną liczbę tych komórek w drogach oddechowych pacjentów, jednak ich rola w patofizjologii tej choroby jest nieznana, a wzrost ich liczebności może być równie dobrze spowodowany terapią glikokortykoidami.
Komórki strukturalne dróg oddechowych	
Komórki epitelialne	Komórki te mają zdolność do wytwarzania wielu białek związanych z procesem zapalnym oraz wydzielają cytokiny, chemokiny oraz mediatory tłuszczowe w odpowiedzi na mechaniczne sygnały z otaczającego je środowiska. Wirusy oraz zanieczyszczenia z wdychanego powietrza oddziałują z tymi komórkami.
Komórki mięśni gładkich dróg oddechowych	Wydzielają podobne mediatory odczynu zapalnego jak komórki epitelialne.
Komórki endotelium	Komórki endotelialne układu krwionośnego oskrzeli biorą udział w rekrutacji oraz transporcie komórek biorących udział w odpowiedzi zapalnej z układu krwionośnego do tkanek dróg oddechowych.
Fibroblasty oraz miofibroblasty	Produkując substancje budujące tkankę łączną, takie jak kolageny oraz proteoglikany, biorą udział w procesie przebudowy tkanek dróg oddechowych.
Unerwienie układu oddechowego	Nerwy cholinergiczne obecne w tkankach dróg oddechowych mogą w odpowiedzi na bodźce dostarczane wraz z wdychanym powietrzem powodować skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz wydzielanie śluzu. Nerwy czuciowe, które mogą być uczulone przez czynniki prozapalne (w tym neurotrofiny), wywołują takie objawy jak kaszel lub ucisk w klatce piersiowej; mogą również wydzielać neuropeptydy prozapalne.

Astma jest chorobą wieloczynnikową, w której patogenezie ważną rolę odgrywają:

- czynniki związane z organizmem pacjenta (osobnicze),
- czynniki środowiskowe.

Badanie udziału poszczególnych czynników jest utrudnione m.in. ze względu na ich dużą różnorodność i znaczną liczbę genów, a także złożoność oddziaływań międzygenowych i środowiskowo-genowych (Krenke 2009). Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę zebrano poniżej.

Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę (Niżankowska-Mogilnicka 2015).

Czynniki osobnicze	Czynniki środowiskowe
<ul style="list-style-type: none"> • predyspozycja genetyczna (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th₁ i Th₂), • płeć żeńska (u dorosłych), płeć męska (u dzieci), • rasa czarna, • otyłość (BMI > 30 kg/m²). 	<ul style="list-style-type: none"> • alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, alergeny karaluchów), • alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin), • 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, • dieta.

Obecnie zidentyfikowano ponad 100 różnych czynników prozapalnych zaangażowanych w rozwój astmy i wywołujących procesy zapalne w drogach oddechowych (GINA 2015). Tabela 5 przedstawia najważniejsze grupy tych czynników.

Tabela 5. Najważniejsze czynniki uwalniane przez komórki obecne w astmie (GINA 2015).

Czynniki wytwarzane przez komórki	Opis
Chemokiny	Są to substancje odpowiedzialne za rekrutację (przyciąganie) komórek biorących udział w procesach zapalnych z naczyń krwionośnych do tkanek dróg oddechowych i są wytwarzane głównie w komórkach epitelialnych tych dróg. Eotaksyna odpowiada głównie za przyciągnięcie eozynofili, podczas gdy chemokiny z grupy TARC (z ang. <i>thymus and activation-regulated chemokines</i>) oraz MDC (z ang. <i>macrophage-derived chemokines</i>) odpowiadają za rekrutację limfocytów Th ₂
Leukotrieny (leukotrieny cysteinylowe)	Są potencjalnymi czynnikami wywołującymi skurcz oskrzeli, a także czynnikami prozapalnymi. Wytwarzane są głównie przez komórki tuczne oraz eozynofile. Leukotrieny są jedynym mediatorem odczynu zapalnego, którego inhibicja jest związana z poprawą objawów astmy oraz polepszeniem funkcji układu oddechowego.
Cytokiny	Cytokiny regulują przebieg procesu zapalnego, oraz odpowiadają za stopień ciężkości zapalenia. Kluczowe dla odczynu zapalnego cytokiny to IL-1 _β oraz TNF _α , które nasilają proces zapalny, oraz GM-CSF, która przedłuża przeżycie eozynofili w tkankach dróg oddechowych. Spośród cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th ₂ najważniejsze są: <ul style="list-style-type: none"> • IL-5, która odpowiada za różnicowanie się oraz przeżycie eozynofili; • IL-4 odpowiadająca za różnicowanie się limfocytów T w kierunku Th₂, • IL-13, odpowiedzialna za proces powstawania przeciwciał IgE.
Histamina	Jest substancją uwalnianą z komórek tucznych; powoduje skurcz oskrzeli, a także ułatwia powstawanie oraz utrzymanie procesu zapalnego.
Tlenek azotu	Tlenek azotu jest cząsteczką sygnałową w dużej mierze wywołującą rozszerzenie naczyń krwionośnych i jest głównie wytwarzany przez komórki epitelialne dróg oddechowych. Pomiar stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu służy jako wskaźnik skuteczności leczenia astmy.
Prostaglandyna D ₂	Jest czynnikiem wywołującym skurcz oskrzeli, wytwarzanym głównie przez komórki tuczne, oraz bierze udział w rekrutacji komórek Th ₂ do tkanek dróg oddechowych.

1.2.1. Rozpoznawanie

Rozpoznanie astmy wedle wytycznych GINA oparte jest na następujących kryteriach:

- występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych typowych dla astmy oraz
- stwierdzenie ograniczenia przepływu wydechowego powietrza w drogach oddechowych wraz z jego zmiennością w przynajmniej 1 z 6 wymienionych badań:
 - przyrost FEV₁ (z ang. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) w próbie rozkurczowej,
 - dobowa zmienność PEF (z ang. *peak expiratory flow*, PEF),
 - zmiana wskaźników spirometrycznych po 4 tygodniach leczenia przeciwzapalnego glikokortykosteroidami,
 - spadek FEV₁ w wysiłkowej próbie prowokacyjnej,
 - spadek FEV₁ w inhalacyjnej próbie prowokacyjnej,
 - znaczne różnice w wartościach FEV₁ podczas kolejnych wizyt.

Typowy obraz kliniczny astmy przedstawiono w podrozdziale 1.2.2. , natomiast wartości wskaźników spirometrycznych spełniające kryteria rozpoznania astmy przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Wyniki badań pomocniczych uprawniające do postawienia diagnozy astmy u osób dorosłych[^] (GINA 2015).

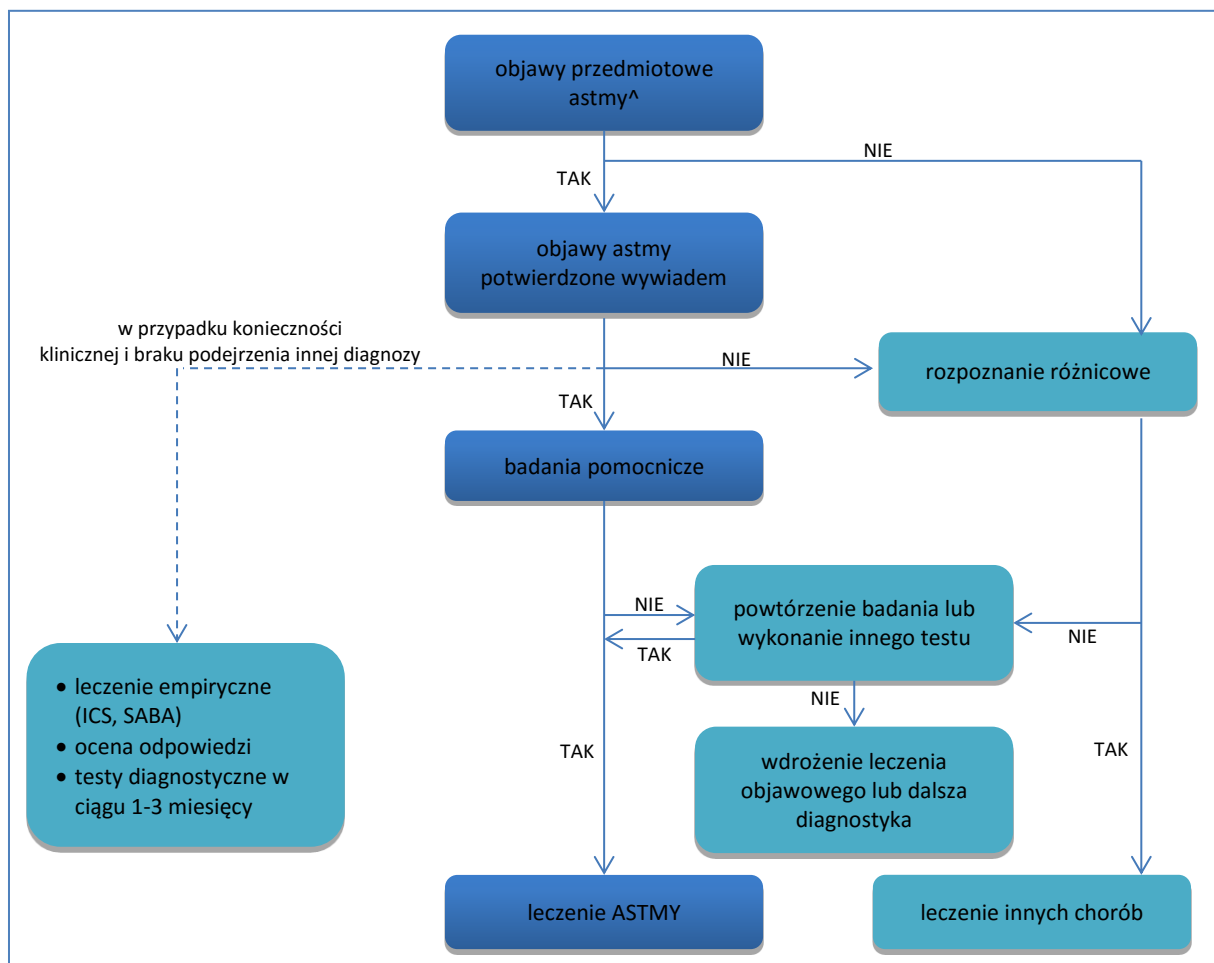
Badanie pomocnicze	Wynik
próba rozkurczowa ^{**}	przyrost FEV ₁ o > 12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową (rozpoznanie jest bardziej wiarygodne, jeżeli poprawa FEV ₁ jest większa niż 15% i 400 ml), 10-15 minut po podaniu 200-400 µg albuterolu lub jego ekwiwalentu
szczytowy przepływ wydechowy (PEF) [*]	średnia dobowa zmienność > 10% ^{^^}
zmiana funkcjonalności płuc po 4. tygodniach leczenia przeciwzapalnego	przyrost FEV ₁ o > 12% i >200 ml w porównaniu z wartością wyjściową lub PEF [§] o 20% (poza okresami infekcji dróg oddechowych)
wysiłkowa próba prowokacyjna [*]	spadek FEV ₁ o > 10% i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową
inhalacyjna próba prowokacyjna	spadek FEV ₁ o ≥ 20% w porównaniu z wartością wyjściową po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy (o ≥ 15% w próbie z hiperwentylacją lub z użyciem hipertonicznego roztworu NaCl lub mannitolu)
pomiary FEV ₁ podczas kolejnych wizyt	różnica FEV ₁ > 12% i > 200 ml (poza okresami infekcji dróg oddechowych, mniej miarodajne niż wyżej wymienione)

[^] do postawienia diagnozy wystarcza dodatni wynik jednego z badań pomocniczych;
^{*} badanie może dawać częściej wynik dodatni, jeśli przed badaniem wstrzymane jest stosowanie leków rozkurczających oskrzela: krótko działających β₂-agonistów ≥ 4. godzin, długo działających β₂-agonistów ≥ 15. godzin;
[#] badanie można powtórzyć w trakcie występowania objawów lub w godzinach porannych;
^{^^} średnia z 2 tygodni pomiarów wykonywanych 2-razy dziennie; zmienność dobową wyliczana ze wzoru: $PEF_{max} - PEF_{min} / PEF_{średni}$;
[§] podczas każdego z pomiarów należy stosować tę samą technikę;
PEF: szczytowy przepływ wydechowy (z ang. *peak expiratory flow*).

Poniżej omówiono ścieżkę diagnostyczną w przypadku astmy rozpoznawanej pierwszorazowo oraz u chorych przyjmujących już leczenie.

Pierwszorazowe rozpoznanie astmy według wytycznych *GINA 2015* opiera się na wywiadzie i badaniu fizykalnym, w których stwierdzamy typowy obraz kliniczny dla astmy oraz stwierdzeniu wartości parametrów spirometrycznych świadczących o zmiennej obturacji drzewa oskrzelowego, wpływającej na przepływ wydechowy powietrza w drogach oddechowych (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*). Rekomendowany algorytm postępowania diagnostycznego przedstawiono poniżej.

Schemat 1. Rekomendowany algorytm pierwszorazowego rozpoznania astmy* (*GINA 2015, GINA 2016*).



* u osób dorosłych, nastolatków i dzieci w wieku 6-11 lat (*GINA 2015*);

^ objawy przedmiotowe opisano w rozdziale 1.2.1. ;

ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroids*);

SABA krótko działający β_2 -agoniści (z ang. *short acting β_2 -agonist*).

Zgodnie z wytycznymi GINA najbardziej wiarygodne badania pomocnicze stanowią badania **czynnościowe płuc**, a szczególnie pomiar następujących parametrów:

- natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁),
- natężonej pojemności życiowej (z ang. *forced vital capacity, FVC*),

- szczytowego przepływu oddechowego (PEF),
- oraz obliczony stosunek FEV_1/FVC .

W celu doboru/modyfikacji leczenia oraz określenia fenotypu astmy przeprowadzane są także badania dodatkowe tj. oznaczenie stężenia IgE oraz oznaczenie poziomu eozynofili (*GINA 2015*).

Pomiar FVC oraz FEV_1 wykonuje się za pomocą przyrządu zwanego spirometrem, podczas nasilonego wydechu. Pomiar ten jest powtarzalny, ale zależy od wysiłku pacjenta, z tego względu istotne jest udzielenie pacjentom prawidłowych instrukcji dotyczących sposobu wykonania badania, a także wykonanie kilku prób. Przeważnie wykonuje się 2-3 pomiarów, wybierając zawsze najwyższe uzyskane wartości. W astmie obserwuje się spadek wartości obu tych parametrów. Wartość $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej uznawana jest za miarę utrwalonej obturacji płuc i niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych na astmę, świadczący o braku kontroli objawów choroby, jednak ponieważ istnieje wiele schorzeń mogących zmniejszyć wartość samej FEV_1 , nie powodując jednocześnie zwężenia dróg oddechowych, w przypadku diagnozowania astmy korzysta się ze stosunku obu tych wskaźników, **FEV_1/FVC** . Jeśli jest on mniejszy niż 0,75, to wskazuje na ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (*GINA 2015*).

W czasie rozpoznawania astmy, w celu oceny odwracalności obturacji, wykonuje się także tzw. **próbę rozkurczową**, czyli powtórne badanie spirometryczne 10-15 minut po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. Rozpoznanie astmy uwiarygadnia osiągnięcie po jego podaniu normalizacji/poprawy wartości FEV_1 o $> 12\%$ wartości należnej i > 200 ml. Z kolei do oceny reaktywności dróg oddechowych na bodźce farmakologiczne, chemiczne lub fizyczne służyć może przeprowadzenie **inhalacyjnej próby prowokacyjnej**. Polega ona na porównaniu zmian wartości FEV_1 po inhalacji substancją wywołującą skurcz oskrzeli (histaminą, metacholiną, mannitolem lub hipertonicznym roztworem NaCl) z wyjściową wartością FEV_1 osiąganą w podstawowym badaniu spirometrycznym. Zwykle za istotne zmniejszenie uznaje się spadek FEV_1 o 15% lub 20% (w zależności od zastosowanej substancji) (*GINA 2015*).

Wartość **wskaźnika PEF** jest określana przez pomiar za pomocą urządzenia zwanego pefomierzem lub *peak-flow-metrem*. Procedura pomiaru jest bardzo prosta, tania i może być wykonana przez samego pacjenta, w warunkach domowych. Jest to jeden z bardziej użytecznych wskaźników, pozwalający ocenić prawidłowość stosowanego leczenia oraz umożliwiający ogólne monitorowanie choroby. Codzienny pomiar wartości PEF pozwala wcześniej wykryć zaburzenia przepływu powietrza, które często na wiele dni wyprzedzają kliniczne objawy pogorszenia przebiegu astmy. Wartości tego parametru nie można jednak przeliczyć na parametry spirometryczne takie jak FEV_1 , często również mogą one wskazywać na niższy, niż w rzeczywistości stopień zwężenia dróg oddechowych. Ponieważ wartości

przewidywane PEF są bardzo różne, a stosowane urządzenia wykazują różną czułość pomiaru, wartości tego parametru powinny być porównywane z poprzednim wynikiem dla tego samego pacjenta, uzyskanym przy użyciu tego samego pefomierza (*GINA 2015*).

Do rzadziej wykonywanych badań, które nie są zwykle przydatne w rozpoznawaniu astmy, jednak ich przeprowadzenie może być konieczne w celu prawidłowego doboru leczenia lub jego modyfikacji, a także potwierdzenie fenotypu klinicznego astmy, zaliczyć można badania wykrywające alergię lub eozynofilię. Identyfikacja poszczególnych alergenów za pomocą punktowych testów skórnych lub **oznaczenie stężenia IgE** w surowicy może być pomocna w trakcie określania czynników wywołujących astmę u poszczególnych pacjentów. **Oznaczenie liczby eozynofili** stanowiące marker eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*) może być wykonywane zarówno w próbce krwi, jak i w płwocinie indukowanej. Chociaż to właśnie drugie z oznaczeń traktowane jest jako „złoty standard” w ostatnich latach, ze względu na liczne ograniczenia związane z brakiem powtarzalności wyników (*Katz 2014*), brak jednorodnego protokołu tego badania (*Chung 2014, Kania 2015*), konieczność jego wykonywania w wyspecjalizowanych ośrodkach (*GINA 2015*) metoda ta jest zastępowana oznaczeniem wykonywanym w próbce krwi (*Katz 2014, Chung 2015, de Groot 2015*). Dodatkowo badania nad terapią z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko IL-5, w tym mepolizumabu, prowadzone wśród chorych z ciężką astmą eozynofilową przyjmujących wysokie dawki ICS wykazały, że odpowiedź na leczenie może być określona właśnie w oparciu o oznaczenie wykonane w krwi (*Katz 2014, Pavord 2012*).

W praktyce często zachodzi jednak konieczność **potwierdzenia rozpoznania astmy u chorego już poddanego leczeniu**. Postępowanie w takiej sytuacji zależy od występujących objawów ze strony układu oddechowego i od zaburzeń czynności płuc, co zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Potwierdzenia rozpoznania astmy u chorego już poddanego leczeniu (*GINA 2015*).

Przypadek	Zalecane postępowanie
zmienne nasilenie objawy podmiotowe astmy i obturacji	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie astmy przyjmuje się za pewne, należy określić stopień kontroli choroby (Tabela 9) i zrewidować dotychczasowe leczenie.
zmienne nasilenie objawów astmy, ale nie stwierdzono zmienności obturacji	<ul style="list-style-type: none"> powtórzenie próby rozkurczowej po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela (krótko działającego na 4 godziny, a długodziałającego > 12 godzin) lub w czasie objawów; dalsze postępowanie uzależnione od wyniku: <ol style="list-style-type: none"> wynik prawidłowy: należy rozważyć diagnostykę różnicową, FEV₁ wynosi > 70% wartości należnej: wykonanie próby prowokacyjnej, a w razie ujemnego wyniku tego badania zmniejszenie dawki leku kontrolującego (ICS o 25-50% lub odstawienie dodatkowego leku - LABA lub leku przeciwleukotrienowego) i ponowną ocenę po upływie 2-4 tygodni, FEV₁ wynosi < 70% wartości należnej: zwiększenie dawki leku kontrolującego na okres 3 miesiące, a następnie ponowna ocena objawów i czynności płuc; jeśli rozpoznanie nadal nie jest ustalone należy powrócić do poprzed-

Przypadek	Zalecane postępowanie
objawy astmy niewielkie, czynność płuc jest prawidłowa, nie stwierdza się zmienności obturacji oskrzeli	<p>niego leczenia, a chorego skierować na dalszą diagnostykę specjalistyczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie próby rozkurczowej po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela (jak wyżej) lub w czasie objawów; dalsze postępowanie: <ol style="list-style-type: none"> 1. wynik prawidłowy: należy rozważyć diagnostykę różnicową, 2. zmniejszenie dawki leku kontrolującego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy i czynność płuc uległy pogorszeniu - rozpoznanie astmy przyjmuje się za pewne, należy zwiększyć dawkę leku kontrolującego do najmniejszej dawki uprzednio skutecznej, ▪ nie nastąpiła zmiana w zakresie objawów lub czynności płuc - można rozważyć odstawienie leku kontrolującego objawy i ścisłą obserwację pacjenta przez ≥ 12 miesięcy.
utrzymująca się duszność i nieodwracalna obturacja płuc	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki leku kontrolującego na 3 miesiące i ponowna ocena objawów i czynności płuc; w przypadku braku efektów należy powrócić do poprzedniego leczenia, a chorego skierować na dalszą diagnostykę specjalistyczną,
FEV ₁ natężona objętość wydechu w pierwszej sekundzie (z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>); ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i>); LABA długo działający β_2 -agoniści (z ang. <i>long acting β_2-agonist</i>).	

Rozpoznawanie astmy ciężkiej, odpornej na leczenie zgodnie z zaleceniami ekspertów *European Respiratory Society* i *American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma*, przebiega w trzech etapach, z których krok 1. obejmuje potwierdzenie diagnozy astmy oraz wykluczenie rozpoznania astmy trudnej do leczenia (*difficult to treat*). W dalszej kolejności (krok 2.), na podstawie przyjmowanych przez pacjenta leków, należy potwierdzić rozpoznanie astmy ciężkiej, tak aby wykluczyć nadrozpoznanie u chorych z łagodniejszym przebiegiem choroby oraz potwierdzić (krok 3.), że pacjenta spełnia kryteria astmy niekontrolowanej (*Chung 2014*) (kryteria te opisano w rozdziale 1.2.2.).

Rozpoznanie różnicowe astmy obejmuje przede wszystkim choroby przebiegające z dusznością: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), dysfunkcję fałdów głosowych, hiperwentylację z napadami paniki, niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydozę, zakażenia układu oddechowego i inne rzadsze (guz lub ciało obce w drogach oddechowych, zwężenie tchawicy po tracheostomii, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną, zespoły hipereozynofilowe, zespół Churga i Strauss, nabytą tracheobronchodylatację) (*Nizankowska-Mogilnicka 2015*). Jak zaznaczono w wytycznych GINA diagnostyka różnicowa astmy uzależniona jest od wieku chorych, a każda z alternatywnych diagnoz może również współwystępować z astmą (*GINA 2015*).

1.2.2. Obraz kliniczny

Wśród głównych objawów astmy należy wymienić świszczący oddech, jego skrócenie, ucisk w klatce piersiowej i/lub kaszel (*GINA 2015*), będące wynikiem obturacji dróg oddechowych. Co charakterystyczne dla tej choroby, objawy mają zmienne nasilenie, często ustępują pod wpływem leczenia lub samoistnie lub poza epizodami napadów i zaostrzeń w ogóle nie występują (*Nizankowska-Mogilnicka*

2015). Sytuacja ta dotyczy głównie chorych z astmą lekko do umiarkowanej, podczas gdy **u chorych z astmą ciężką nasilenie objawów choroby jest największe**, a dodatkowo pomimo zastosowanego leczenia nie są one kontrolowane i dochodzi do zaostrzeń choroby, które w stopniu ciężkim mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. Powtarzające się ciężkie zaostrzenia prowadzą z kolei do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe i utraty czynności płuc (GINA 2015). Szczegółowa klasyfikacja objawów astmy (przedstawiona w poniższej tabeli) obejmuje ich podział na objawy podmiotowe i przedmiotowe.

Tabela 8. Charakterystyka objawów podmiotowych i przedmiotowych astmy (Niżankowska-Mogilnicka 2015).

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • duszność, • ucisk w klatce piersiowej, • świszczący oddech, • kaszel, • współwystępujące objawy innych chorób alergicznych (np. alergicznego nieżytu nosa) u chorych z astmą alergiczną. 	<p>Objawy osłuchowe[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), • furczenia, • wydłużony wydech

[^] niekiedy można stwierdzić je wyłącznie podczas natężonego wydechu, a w bardzo ciężkim zaostrzeniu mogą one nie występować (tzw. cicha klatka piersiowa).

Miarą nasilenia i zmienności objawów astmy, jak również jej kontroli, są zmiany wartości parametrów spirometrycznych oznaczanych w badaniach czynnościowych płuc tj. FEV₁, PEF czy stosunek FEV₁/FVC (ich opis przedstawiono szczegółowo w rozdziale 1.2.1.). W codziennej praktyce do oceny kontroli objawów można używać Kwestionariusza Kontroli Astmy ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*) lub Testu Kontroli Astmy ACT (z ang. *Asthma Control Test*) (Niżankowska-Mogilnicka 2015). Pośrednio o nasileniu objawów można wnioskować także na podstawie rodzaju i zużycia leków stosowanych w celu osiągnięcia ich kontroli, w tym szczególne znaczenie ma konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów – leków skutecznych w kontroli objawów, ale obciążonych licznymi powikłaniami. Niekontrolowane objawy dzienne, przebudzenia nocne, zaostrzenia, zwłaszcza częste i ciężkie (zwłaszcza wymagające wizyt na oddziałach ratunkowych, hospitalizacji, lub intubacji) znacząco obniżają aktywność życiową i jakość życia chorych.

1.2.2.1. Stopnie kontroli objawów astmy

Ze względu na stopień kontroli objawów można wyróżnić trzy podstawowe **stopnie kontroli astmy**, które są kluczowe dla podejmowania decyzji terapeutycznych (Nizankowska-Mogilnicka 2015):

Tabela 9. Stopnie kontroli objawów astmy[^] (GINA 2015, GINA 2016, Nizankowska-Mogilnicka 2015).

Kryterium	Astma dobrze kontrolowana (spełnienie wszystkich kryteriów)	Astma częściowo kontrolowana (spełnienie 1. lub 2. kryteriów)	Astma niekontrolowana
objawy w ciągu dnia	nie częściej niż 2. razy w tygodniu	częściej niż 2. razy w tygodniu	spełnienie ≥ 3. kryteriów astmy częściowo kontrolowanej
przebudzenia w nocy	nie	tak	
potrzeba leczenia doraźnego	nie częściej niż 2. razy w tygodniu	częściej niż 2. razy w tygodniu	
ograniczenie aktywności życiowej (jakikolwiek)	nie	tak	

[^] u osób dorosłych, nastolatków i dzieci w wieku 6-11 lat (GINA 2015).

1.2.2.2. Zaostrzenie astmy

Zaostrzenie astmy definiuje się jako epizody gwałtownie lub wolniej pogarszających się objawów klinicznych, wyrażających się zmniejszeniem wartości PEF i FEV₁, a także wymagające podawania kortykosteroidów systemowych (SCS) (Małolepszy 2006). Czynniki wyzwalające napady i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymanie się zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Czynniki wyzwalające zaostrzenia astmy (Nizankowska-Mogilnicka 2015).

Czynnik
<ul style="list-style-type: none"> • alergenów występujących w powietrzu atmosferycznym i wewnątrz pomieszczeń, • zakażenia układu oddechowego (np. rynowirusem, grypa), zapalenia błony śluzowej i zapalenia zatok przynosowych, • zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń, • wysiłek fizyczny, • bardzo silne emocje lub zaburzenia psychiczne powodujące hiperwentylację z następczą hipokapnią, stres, • zmiany pogody, • pokarmy, dodatki do żywności, • leki (β-blokery, u niektórych chorych kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, będące inhibitorami cyklooksygenazy 1), • dym tytoniowy (palenie czynne i bierne), • czynniki drażniące np. aerozole używane w gospodarstwie domowym, farby.

Ze względu na objawy kliniczne oraz wyniki badań np. spirometrii czy gazometrii wyróżnia się cztery stopnie ciężkości zaostrzeń astmy: łagodne, umiarkowane, ciężkie i ciężkie z zagrożeniem życia. Ponadto spośród nich można wyodrębnić także zaostrzenia rozwijające się powolnie lub gwałtownie (Małolepszy 2006). Charakterystykę poszczególnych rodzajów zaostrzeń przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Klasyfikacja i charakterystyka zaostrzeń astmy (Małolepszy 2006).

Rodzaj zaostrzenia	Charakterystyka
<ul style="list-style-type: none"> • łagodne, rozwijające się powolnie 	<ul style="list-style-type: none"> • związane np. z sezonową ekspozycją na alergen, w przebiegu infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych, po zmniejszeniu dawki przyjmowanych leków, • zwykle ustępują samoistnie lub po podaniu SABA,
<ul style="list-style-type: none"> • łagodne, rozwijające się gwałtownie 	<ul style="list-style-type: none"> • mogą występować np. po wysiłku, krótkiej ekspozycji na alergen,
<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane i ciężkie, rozwijające się powolnie 	<ul style="list-style-type: none"> • występują u chorych z astmą ciężką, • rozwijają się w ciągu kilku dni i mogą prowadzić do ciężkich ataków duszności i niewydolności oddechowo-krążeniowej,
<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane i ciężkie, rozwijające się gwałtownie 	<ul style="list-style-type: none"> • występują głównie u chorych z astmą ciężką, słabo odpowiadających na początkowe leczenie, • mogą być przyczyną niewydolności oddechowej rozwijającej się w ciągu kilku minut lub godzin,

Spośród zaostrzeń astmy wyróżnia się również **stan astmatyczny**, czyli napad astmy trwający ponad godzinę, mimo zastosowania wielokrotnych nebulizacji leków β_2 -adrenergicznych i glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Prowadzi on do potencjalnie groźnych dla życia objawów ze strony układu oddechowego, krążenia i ośrodkowego układu nerwowego i z tego względu klasyfikowany jest jako stan zagrożenia życia (Doboszyńska 2006).

1.2.3. Przebieg naturalny i rokowania

W przebiegu astmy może dochodzić do zaostrzeń choroby, które mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie, a ich przebieg może być łagodny, umiarkowany lub ciężki (Niżankowska-Mogilnicka 2015). U większości chorych w przebiegu astmy regularne i wczesnie rozpoczęte leczenie zapewnia kontrolę objawów choroby (Niżankowska-Mogilnicka 2015), powszechnie jednak uznaje się, że w przebiegu astmy ciężkiej kontrola objawów i zaostrzeń jest niewystarczająca (Menzella 2015).

Zgodnie z wytycznymi GINA określenie stopnia kontroli astmy (ich opis zamieszczono w rozdziale 1.2.2.1.) służy oszacowaniu ryzyka związanego z chorobą, zwłaszcza ryzyka wystąpienia jej zaostrzeń czy przewlekłej obturacji płuc (GINA 2015, GINA 2016). Szczegóły przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Ocena przyszłego ryzyka związanego z astmą (GINA 2015, GINA 2016).

Czynniki ryzyka związane z niekorzystnymi rokowaniami/wynikami leczenia*
Czynniki ryzyka potencjalnie podlegające modyfikacji:

- brak kontroli objawów astmy,
- znaczne zużycie leków z grupy SABA,
- niewłaściwe stosowanie ICS (stosowanie leków nieprzepisanych przez lekarza, niski stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, niewłaściwa technika inhalacyjna),
- niski poziom FEV₁, zwłaszcza < 60% wartości należnej,
- istotne problemy psychologiczne lub socjoekonomiczne,
- narażenie na dym tytoniowy lub alergeny,
- choroby współtowarzyszące: otyłość, zapalenie zatok przynosowych, potwierdzona alergologia pokarmowa,
- eozynofilia w płwocinie lub we krwi,
- ciąża.

Obecność ≥ 1. z tych czynników zwiększa ryzyko zaostrzeń, nawet jeśli objawy są dobrze kontrolowane.

Inne istotne niezależne czynniki ryzyka zaostrzeń:

- przebyta intubacja lub pobyt na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy,
- ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w ciągu ostatnich 12-tu miesięcy.

Czynniki ryzyka rozwoju utrwalonej obturacji dróg oddechowych:

- brak leczenia ICS,
- narażenie na dym tytoniowy, szkodliwe chemikalia, narażenie zawodowe,
- niska wyjściowa wartość FEV₁, przewlekłe, nadmierne wydzielanie śluzu, eozynofilia w płwocinie lub we krwi.

Czynniki ryzyka wystąpienia objawów ubocznych stosowanych leków:

- ogólnoustrojowych: częste stosowanie kortykosteroidów doustnych, długotrwałe stosowanie ICS w wysokich dawkach i/lub o silnym działaniu, stosowanie inhibitorów cytochromu P450,
- miejscowych: stosowanie ICS w wysokich dawkach i/lub o silnym działaniu, niewłaściwa technika inhalacyjna.

* powinny być oceniane w momencie rozpoznania, a następnie okresowo; pomiar FEV₁ należy wykonać w momencie rozpoznania i po okresie 3-6. miesięcy terapii lekami kontrolującymi chorobę;
FEV₁ natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (z ang. *forced expiratory volume in 1 second*);
ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroids*);
SABA krótko działający β₂-agoniści (z ang. *short acting β₂-agonist*).

Astma eozynofilowa, jeden z fenotypów astmy ciężkiej, i utrzymująca się w jej przebiegu eozynofilia powiązana jest ze zwiększonym nasileniem objawów choroby, zaburzeniami przepływu powietrza, częstszymi zaostrzeniami choroby i hospitalizacjami (*Malinovschi 2013, Wener 2013*) oraz koniecznością częstszej intubacji (*Wener 2013, Walford 2014*).

Szacuje się, że wśród chorych z astmą ciężką występuje najwyższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, a dodatkowo, pacjenci z **astmą ciężką eozynofilową** doświadczają zaostrzeń choroby znacznie częściej niż pacjenci zaklasyfikowani do innych fenotypów astmy ciężkiej (*de Groot 2015, McDonald 2012*). Na podstawie danych amerykańskich szacuje się, że wystąpienie zaostrzenia powiązane jest z ryzykiem zgonu z powodu astmy na poziomie 0,4-12%, a ryzyko to jest wyższe w przypadku chorych poddanych intubacji lub wentylacji mechanicznej (*Krishnan 2006*). Dodatkowo występowanie zaostrzeń w przebiegu astmy ciężkiej związane jest z przyspieszoną utratą czynności płuc – wystąpienie jednego zaostrzenia w ciągu roku powoduje zwiększenie spadku wartości FEV₁ o 30 ml (*McDonald 2012*). Z kolei wystąpienie przynajmniej jednego wcześniejszego zaostrzenia choroby jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych ryzyka ich nawrotu (*Dougherty 2009*).

Uporczywe i nawracające objawy choroby występujące u chorych z astmą ciężką znacznie utrudniają pacjentom normalne funkcjonowanie w środowisku domowym i w pracy (ERS 2015). Niezwykle obciążające jest także pojawiające się u pacjentów uczucie braku kontroli nad chorobą i bezradności, związane ze zmiennym nasileniem objawów i nawracającymi zaostrzeniami choroby (Kupryś-Lipińska 2015). Ponadto konieczność przyjmowania zwiększonych dawek kortykosteroidów systemowych naraża pacjentów na wystąpienie związanych z nimi zdarzeń niepożądanych (ERS 2015).

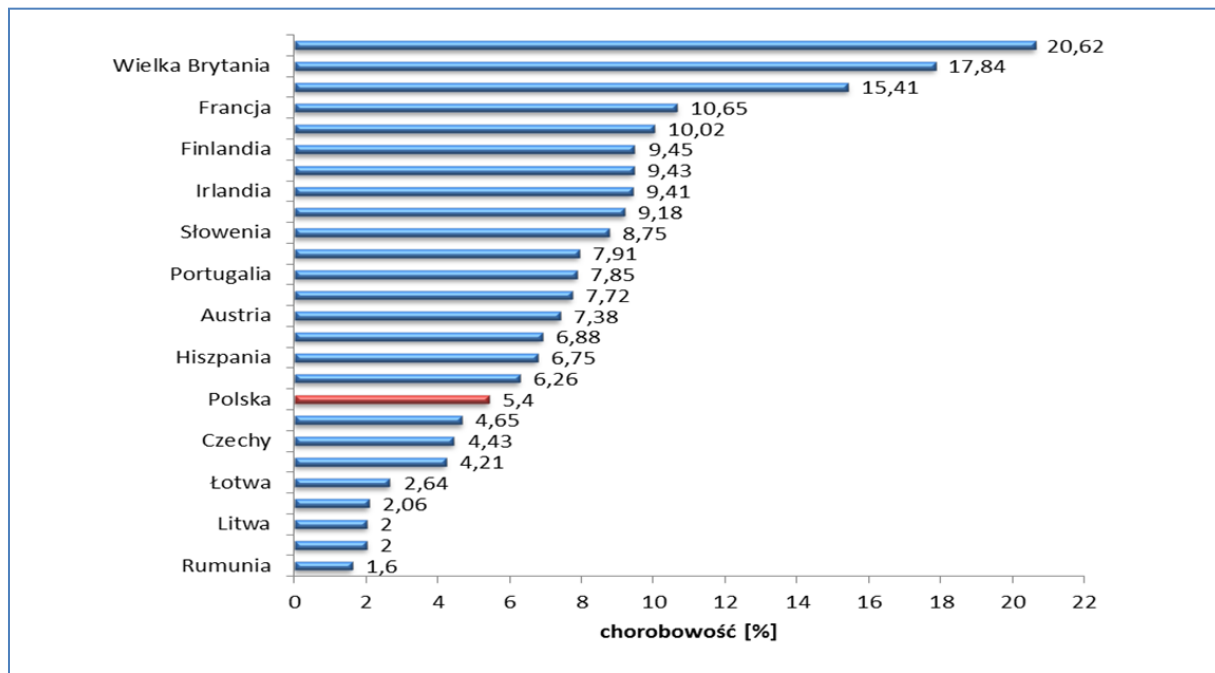
1.2.1. Epidemiologia i obciążenie chorobą

1.2.1.1. Epidemiologia

W opinii *European Respiratory Society* (ERS) przeprowadzenie wiarygodnych oszacowań zapadalności na astmę jest utrudnione ze względu na jej przebieg naturalny – zmienne nasilenie objawów utrudnia odróżnienie nawrotów wcześniej trwającej choroby (*prevalent/recurrent cases*) od rzeczywistych nowych przypadków (*incident cases*). Poważnym ograniczeniem jest również brak powszechnie akceptowanego narzędzia diagnostycznego – wskaźniki epidemiologiczne obliczane mogą być w oparciu o badania kwestionariuszowe, proste testy diagnostyczne o niskiej swoistości i czułości, czy też pośrednio uwzględniać zużycie zasobów opieki zdrowotnej np. ilość przepisywanych leków. Dodatkowo część chorych z nieswoistymi objawami astmy może być błędnie rozpoznawana jako przypadki np. POChP (ERS 2015). W związku z rozbieżnościami w definicji astmy ciężkiej, a także brakiem spójnej definicji astmy eozynofilowej nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych (zapadalności, chorobowości, umieralności) odnoszących się bezpośrednio do polskiej populacji docelowej dla mepolizumabu – dorosłych chorych na ciężką astmę eozynofilową, oporną na leczenie. Z tego względu poniżej zamieszczono wyniki szybkiego przeglądu literatury, opisującego wskaźniki epidemiologiczne w populacji dorosłych chorych na astmę.

Szacuje się, że w latach 1950-2000 r. chorobowość (a prawdopodobnie także zapadalność) na astmę systematycznie wzrastała, jednak w ostatniej dekadzie (przynajmniej w Europie Zachodniej) obserwuje się stabilizację tego trendu. Oceniając rozpowszechnienie tej choroby wśród osób dorosłych w wieku 18-44 lat jest ono zauważalnie wyższe wśród chorych z państw Europy północnej i zachodniej (powyżej 10%) (Wykres 1), a także kobiet (ERS 2015).

Wykres 1. Wskaźniki chorobowości na astmę wśród osób dorosłych w państwach Unii Europejskiej (ERS 2015)[^].



[^] dane dla Polskie za badaniem PMSEAD.

Rozpowszechnienie astmy w polskiej populacji biorąc pod uwagę wyłącznie chorych dorosłych mieści się w zakresie 3,66-9,8%, w zależności od metody oszacowania, liczebności próby i grupy wiekowej wziętej pod uwagę w badaniu (Tabela 13). Ponadto warto zwrócić uwagę, że wyniki badania ECAP wskazywały na bardzo wysoki odsetek chorych z astmą nierozpoznaną (ok. 70% w populacji ogólnej) (Samoliński 2014). W oparciu o wyniki tej próby można także wnioskować, że chorobowość na astmę wśród dorosłych Polaków jest niższa w przypadku osób zamieszkujących tereny wiejskie (Komorowski 2011).

Tabela 13. Chorobowość na astmę wśród pacjentów polskich.

Populacja (wiek); region kraju	Chorobowość [%]	Publikacja
dorośli chorzy (20-44 lat)	4,00% ^a	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011 (badanie ECAP)
dorośli chorzy (20-44 lat)	9,50% (95% CI: 8,32; 10,86) ^b	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011 (badanie ECAP)
dorośli chorzy (17-80 lat)	5,4% (95% CI: 5,0; 5,8) ^c	Liebhart 2007, Liebhart 2014 (badanie PMSEAD)
dorośli chorzy (20-80+ lat)	3,66%*	GUS 2011
dorośli chorzy (17-80 lat); województwo łódzkie	7,3% (95% CI: 5,7; 8,9)	Kupryś-Lipińska 2010
dorośli chorzy (20-44 lat)	ogółem 9,5% (95% CI: 8,32; 10,86) ^d	Komorowski 2011 (badanie ECAP)
	zamieszkujący tereny miejskie 9,8% (95% CI: 8,49; 11,20)	

Populacja (wiek); region kraju		Chorobowość [%]	Publikacja
zamieszkający tereny wiejskie		7,4% (95% CI: 4,41; 11,91)	
dorośli chorzy (18-75 lat)	Katowice	5,2% ^e	Jarvis 2012 (badanie GA ² LEN)
	Kraków	7,1% ^e	
	Łódź	6,0% ^e	
dorośli chorzy (> 50 lat)		9,79%	Garin 2015 (badanie COURAGE)
ogółem		6,1% (95% CI: 5,7; 6,4) ^f	
dorośli chorzy (60-80 lat)	zamieszkający tereny miejskie	6,4% (95% CI: 5,6; 6,9)	Bożek 2015
	zamieszkający tereny wiejskie	4,7% (95% CI: 4,3; 5,5)	
dorośli chorzy (18-36 lat); studenci łódzkich uniwersytetów		9,6% ^g	Romantowski 2015

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a astma potwierdzona ambulatoryjnie – wg. autorów badania wyniki szacowania mogły być zawyżone, gdyż na badanie częściej mogły zgłaszać się osoby mające problemy z oddychaniem lub takie, które podejrzewały u siebie astmę;

b astma deklarowana przez pacjentów w badniu ankietowym;

c astma alergiczna;

d kliniczne rozpoznanie astmy w oparciu o wyniki badania ambulatoryjnego; chorobowość dla astmy nieatopowej i atopowej odpowiednio: 7,5% (95% CI: 6,39; 8,67) i 2,1% (95% CI: 1,52; 2,78);

e astma zgłaszana przez chorego w badaniu ankietowym GA²LEN;

f średnia chorobowość skojarzona z wiekiem i płcią dla astmy oskrzelowej;

g astma rozpoznana kiedykolwiek;

ECAP *Epidemiology of Allergic Disorders in Poland;*

GA²LEN *Global Allergy and Asthma European Network;*

PMSEAD *Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases.*

Szacuje się, że astma ciężka obejmuje 2,4-10% populacji astmatyków (Chung 2014, ERS 2015, Holgate 2003, Jassem 2009), w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania. W oparciu o aktualny stopień leczenia (biorąc pod uwagę 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA lub BTS) należałoby jednak przyjąć, że odsetek chorych z astmą ciężką może wynosić od 0,8 do 4,5% (Tabela 14). W dorosłej populacji polskiej częstość występowania astmy ciężkiej mieści się w granicach 11,5-32%, przy czym należy zauważyć, że brak jest aktualnych danych, a przyjęte przez autorów niektórych badań kryteria oszacowania pozostają niejasne (Doboszyńska 2008) (Tabela 14).

Tabela 14. Chorobowość na astmę ciężką.

Państwo	Populacja (wiek)	Udział [%]	Publikacja
astma ciężka			
Polska	populacja ogólna ^a	29,0% ^b	Kowalski 2004 (badanie AIRCEE)
	dorośli chorzy	32,0% ^b	
	dorośli chorzy (18-87 lat)	11,5%	Doboszyńska 2008
Dania	dorośli chorzy (18-44 lat)	8,1% ^c	von Bülow 2014
Włochy	dorośli chorzy (18-55 lat)	7,8% ^d	Antonicelli 2004

Państwo	Populacja (wiek)	Udział [%]	Publikacja
astma niekontrolowana #			
		7,5%*	Łukaszyc 2013
	opracowania wtórne	5,0%	Barnes 1998
		5,0%	Long 2005
astma ciężka niekontrolowana #			
Hiszpania	chorzy ze zdiagnozowaną umiarkowaną do ciężkiej lub ciężką niekontrolowaną astmą (> 12 lat)	3,9% (95% CI: 3,7; 4,1) ^e	Quirce 2011
Holandia	dorośli chorzy (≥ 18 lat)	3,6% (95% CI: 3,0; 4,1) ^f	Hekking 2015
Stany Zjednoczone	chorzy ze zdiagnozowaną ciężką niekontrolowaną astmą (> 12 lat)	2,26%*	Zeiger 2016 (badanie SUCAS)
astma ciężka wyróżniona ze względu na stopień leczenia			
	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS (0-75+ lat)	2,4%*	Hoskins 2000
Wielka Brytania	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS (12-80 lat; mediana: 46 lat)	0,9%*	Price 2015
	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS (12-80 lat; mediana: 46 lat)	0,8%*	Price 2016
Stany Zjednoczone	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA (18-64 lat)	4,5%	Suruki 2012
	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA (18-64 lat)	1,63%*	Zeiger 2014 (badanie PREDUNA)

- # chorobowość w populacji astmatyków;
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
a dorośli i dzieci;
b przewlekła ciężka astma oskrzelowa stwierdzana na podstawie objawów raportowanych przez ankietowanych zgodnie z kryteriami GINA z 1995 r (objawy występujące ≥ 3-krotnie w ciągu dnia i zaburzenia snu spowodowane objawami pojawiające się każdej nocy lub w większości nocy tygodnia);
c astma ciężka stwierdzana, jeśli spełnione było w całości 1. z 2. kryteriów: 1. wykupione zostały opakowania ICS (pojedyncze opakowanie ICS lub ICS skojarzonego z LABA) odpowiadające średniej dobowej dawce > 800 µg budesonidu lub jego ekwiwalentu i przynajmniej 1. leku wydawanego na receptę: LABA, pochodnej ksantyny lub LTRA w ciągu 365 dni obserwacji, przy czym jeśli wykupiono ICS i LABA nie było konieczności potwierdzenia stosowania drugiego leku; 2. recepta na omalizumab;
d przewlekła ciężka astma oskrzelowa stwierdzana na podstawie objawów raportowanych przez ankietowanych zgodnie z nasileniem objawów i wartością FEV₁ oraz leczeniem stosowanym wg. kryteriów GINA z 1995 r. w ciągu ostatnich 14 dni;
e stopień ciężkości określany przez lekarza; astmę uznawano za niekontrolowaną, jeśli pacjent miał ≥ 3 zaostrzenia w ciągu roku i/lub spełniał ≥ 3 z 5 kryteriów: objawy w ciągu dnia występowały codziennie, występowały ograniczenia aktywności pacjenta, przebudzenia lub objawy nocne częściej niż raz w tygodniu, konieczność stosowania leków ratunkowych, FEV₁ < 80%;
f stopień ciężkości astmy określany zgodnie z kryteriami *Bel 2011*; astmę uznawano za niekontrolowaną przy wyniku kwestionariusza ACQ6 > 1,5 lub jeśli pacjent miał ≥ 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku (definiowane jako ≥ 3 przepisane terapie OCS lub ≥ 1 hospitalizacji w ciągu ostatniego roku);
g odsetek wszystkich chorych, dla których była dostępna ocena leczenia wg GINA;
AIRCEE *Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe*;
BTS *British Thoracic Society*;
GINA *Global Initiative for Asthma*;
PREDUNA *Predictors of Uncontrolled Asthma*.

W ostatnim okresie wzrasta zainteresowanie określeniem fenotypu astmy, co jest szczególnie istotne w przypadku astmy ciężkiej, gdyż służy bardziej adekwatnemu doborowi leczenia. Jednym z wyróżnianych fenotypów astmy ciężkiej jest astma eozynofilowa, która charakteryzuje się zapaleniem prze-

biegającym z podwyższonym stężeniem eozynofili. Poziom eozynofili może być oznaczany w płwoci- nie lub w krwi, jednak w ostatnich latach, ze względu na liczne ograniczenia odchodzi się od pierwszej z metod. W proponowanym programie lekowym do terapii mepolizumabem kwalifikowani będą cho- rzy na astmę ciężką z poziomem eozynofili we krwi ≥ 150 przy wizycie kwalifikacyjnej albo $\geq 300/\mu\text{l}$ w trakcie ostatnich 12-tu miesięcy. Odsetki chorych na astmę charakteryzujących się podanymi po- poziomem eozynofili we krwi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odsetek chorych na astmę z poziomem eozynofili we krwi $\geq 150/\mu\text{l}$ lub $\geq 300/\mu\text{l}$.

Państwo	Populacja (wiek)	Udział [%]	Publikacja
poziom eozynofili we krwi $\geq 150/\mu\text{l}$			
Stany Zjednoczone	chorzy z astmą ^a (18-64 lat)	69%	Tran 2016
	chorzy z astmą (18-64 lat)	62,5%	Zeiger 2014 (badanie PREDUNA)
poziom eozynofili we krwi $\geq 300/\mu\text{l}$			
Stany Zjednoczone	chorzy z astmą ^a (18-64 lat)	32,6%*	Tran 2014
	chorzy z astmą ^a (18-64 lat)	41%	Tran 2016
	chorzy z astmą (18-64 lat)	30,1%	Zeiger 2014 (badanie PREDUNA)
	chorzy z zaostrzeniem astmy poddani hospita- lizacji (25-44 lat)	40,4%*	Hasegawa 2015
poziom eozynofili we krwi zbliżony do $\geq 150/\mu\text{l}$ lub $\geq 300/\mu\text{l}$			
Belgia	chorzy z astmą ciężką ^b (≥ 18 lat); poziom eozy- nofili we krwi $> 188/\mu\text{l}$	58%	Schleich 2014
Stany Zjednoczone	chorzy z astmą ^a (18-64 lat); poziom eozynofili we krwi $\geq 200/\mu\text{l}$	59,8%*	Tran 2014
Wielka Brytania	chorzy z astmą (12-80 lat); poziom eozynofili we krwi $\geq 200/\mu\text{l}$	47,5%*	Price 2015
wyniki z badań klinicznych	chorzy z astmą ciężką niekontrolowaną ^c (12-75 lat); poziom eozynofili we krwi $< 260/\mu\text{l}$	48,1%*	Hanania 2013 (badanie EXTRA)
	chorzy z astmą ciężką niekontrolowaną ^c (12-75 lat); poziom eozynofili we krwi $\geq 260/\mu\text{l}$	51,9%*	Hanania 2013 (badanie EXTRA)
	chorzy z astmą ciężką niekontrolowaną eozy- nofilową ^d (12-74 lat); poziom eozynofili we krwi $> 300/\mu\text{l}$	47,7%*	Pavord 2012 (badanie DREAM)
Wielka Brytania	chorzy z astmą (12-80 lat); poziom eozynofili we krwi $> 300/\mu\text{l}$	27,6%*	Price 2015

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a pacjenci z rejestru NHANES udzielający twierdzącej odpowiedzi na pytania: „Czy lekarz prowadzący/inny specjalista kiedykolwiek zdiagnozował u Ciebie astmę?” i „Czy wciąż masz astmę?”, którzy posiadali pełne wyniki oznaczenia poziomu eozynofili i neutrofilii w okresie obserwacji;

b chorzy spełniający kryteria astmy odpornej na leczenie (*refractory*) wg ATS 2000: chorzy stosujący wysokie dawki leków celu utrzymania kontroli objawów lub chorzy odczuwający objawy choroby, doznający zaostrzeń lub zaburzeń przepływu powietrza pomimo stosowa- nia wysokich dawek leków ;

c astma niekontrolowana pomimo leczenia ICS w wysokich dawkach w połączeniu z LABA;

- d potwierdzona klinicznie astma, oporna na leczenie wg wytycznych ATS; objawy zapalenia eozynofilowego – wystąpienie w momencie włączenia lub w okresie ostatnich 12 miesięcy ≥ 1 kryterium spośród: zawartość eozynofili w płwocinie $\geq 3\%$, stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu ≥ 50 ppb, związana z astmą liczba neutrofilów we krwi obwodowej $\geq 0,3 \times 10^9/l$, gwałtowne (*prompt*) pogorszenie kontroli objawów astmy po $\leq 25\%$ redukcji dawki stosowanych ICS lub OCS;

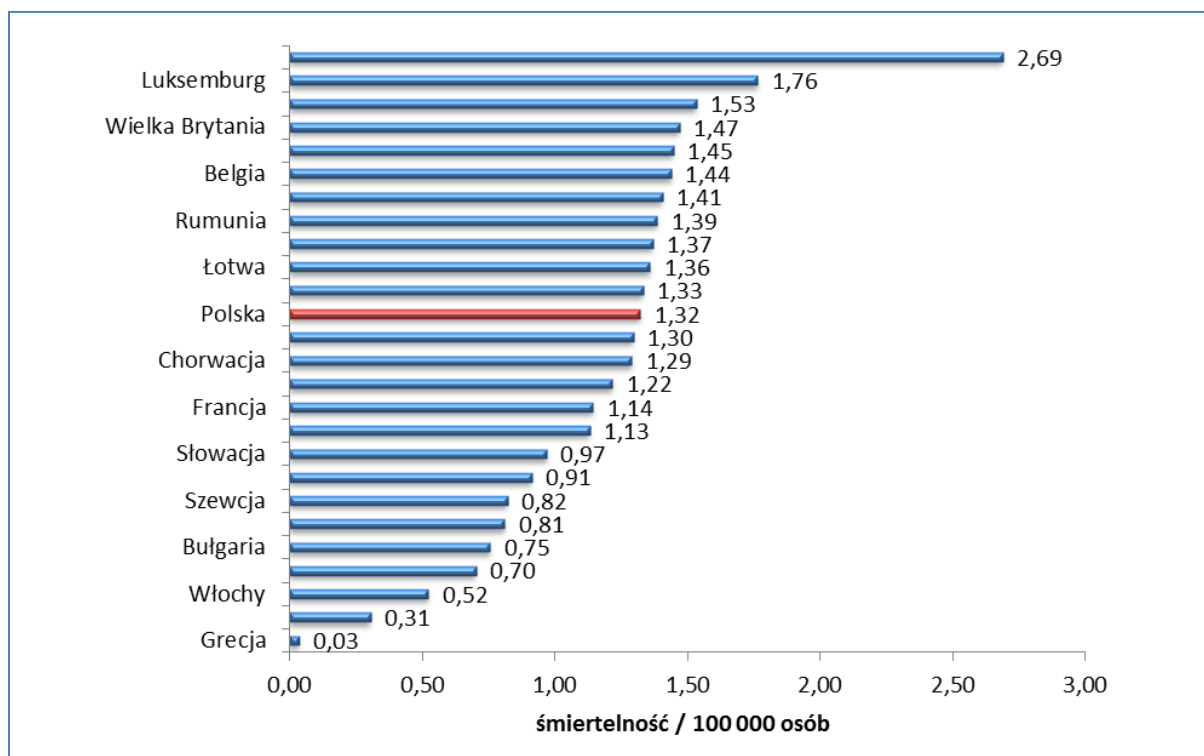
DREAM Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab;

NHANES National Health and Nutrition Examination Survey;

PREDUNA Predictors of Uncontrolled Asthma.

Przyjmuje się, że zgony z powodu astmy w krajach europejskich nie są zjawiskiem powszechnym, ale mogą nastąpić u chorych dorosłych z każdą postacią choroby, zwłaszcza jeśli nie jest stosowane leczenie optymalne (ERS 2015). Wskaźniki śmiertelności z powodu astmy prezentuje Wykres 2. W Polsce z powodu astmy umiera rocznie około 600 osób (Nizankowska-Mogilnicka 2015).

Wykres 2. Wskaźniki śmiertelności na astmę wśród osób dorosłych w państwach Unii Europejskiej (ERS 2015).



Analizy dotyczące śmiertelności wśród chorych z astmą ciężką wykazały, że główną przyczyną zgonów są jest niewydolność oddechowa. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów są cięższy przebieg schorzenia (Omachi 2008) oraz brak kontroli choroby (Fernandes 2014, Omachi 2008).

1.2.1.2. Obciążenie chorobą

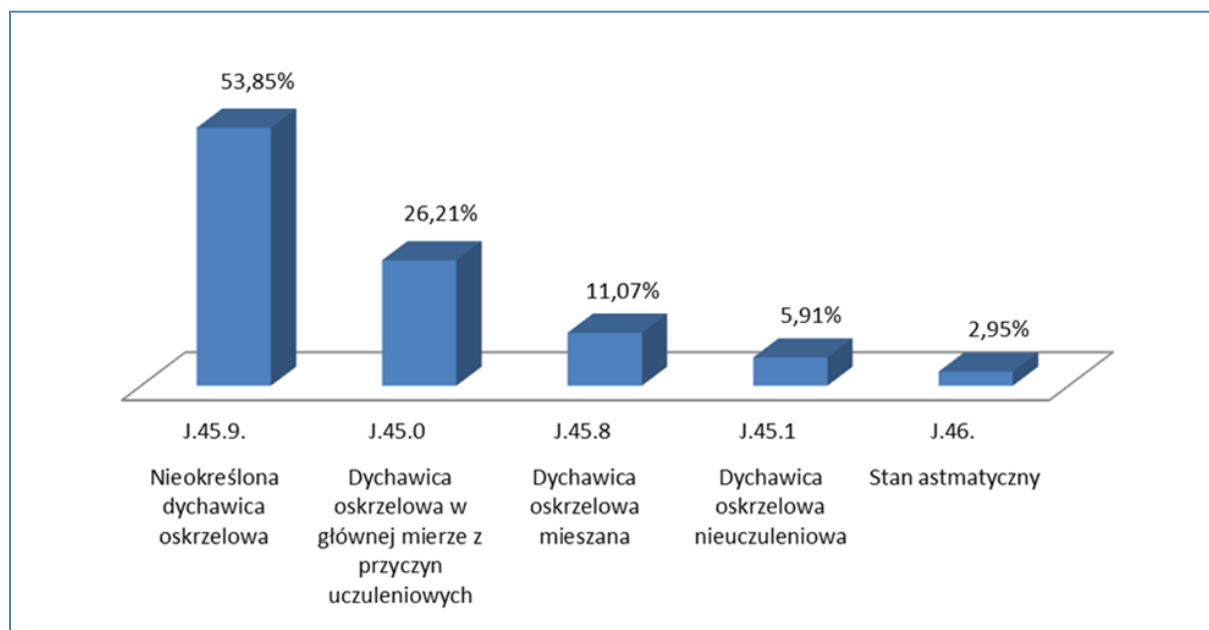
Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą doświadczają uporczywych objawów dziennych i nocnych, co w znacznym stopniu ogranicza ich aktywność życiową. Główną, wciąż niezaspokojoną potrzebą (*unmet need*) pacjentów z ciężką astmą pozostaje efektywna terapia, gdyż pomimo zastosowania

maksymalnych dawek leków w tej grupie chorych nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli objawów (Barnes 2012, ERS 2015), w związku z czym doświadczają oni częstych i gwałtownych zaostrzeń choroby, mogących stanowić zagrożenie życia i prowadząc do utrwalonej obturacji i utraty czynności płuc.

Większość zaostrzeń w przebiegu astmy wymaga wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (Krishnan 2006), jednak jak oszacowano, częstość wizyt na oddziale ratunkowym w ciągu roku jest najwyższa wśród chorych z astmą ciężką – wymagało jej około 40% pacjentów w porównaniu z 20% chorych z astmą umiarkowaną i 15% z astmą łagodną (Luskin 2014). Z tego względu duża część obciążeń społecznych oraz kosztów ponoszonych w związku z opieką nad chorymi z astmą związana jest z występowaniem jej zaostrzeń (Dougherty 2009).

Według danych NFZ sprawozdawanych w Systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) w 2014 roku odnotowano 32 873 hospitalizacji dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym dychawica oskrzelowa (ICD 10: J.45) rozliczanych w ramach katalogu: D – Choroby układu oddechowego jako grupa D10, spośród których 2,95% stanowiły przyjęcia z powodu stanu astmatycznego (ICD-10: J.46) (Wykres 3).

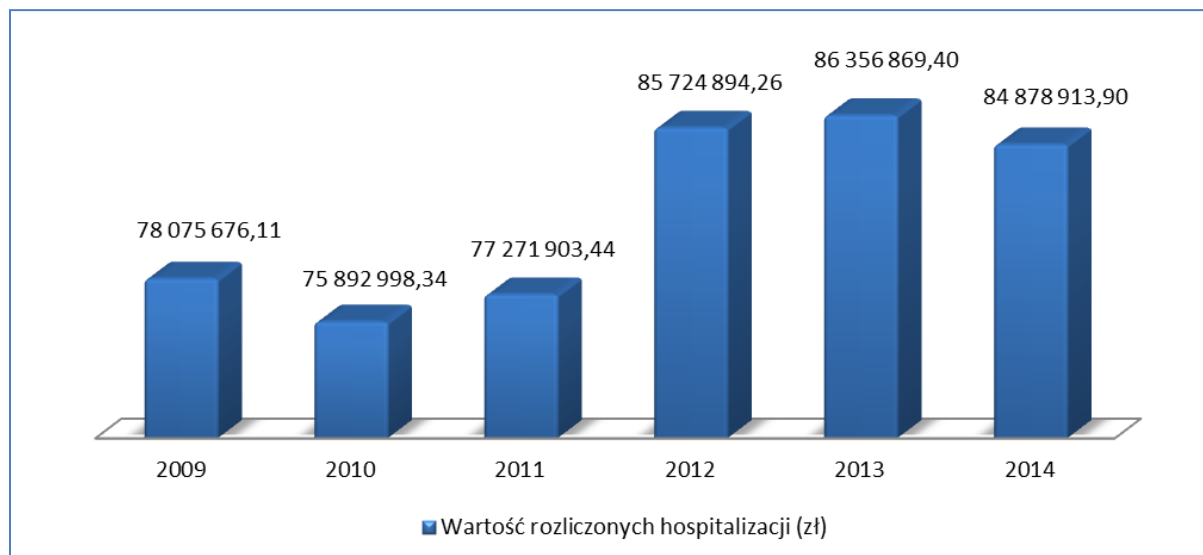
Wykres 3. Udział rozpoznań ICD-10 w ramach rozliczanych hospitalizacji w grupie D10 w 2014 roku (NFZ 2016).



Mediana długości hospitalizacji w ramach tej grupy wyniosła 10 dni. Narodowy Fundusz Zdrowia wyliczenia hospitalizację pacjentów w ramach grupy D10 na 49 punktów rozliczeniowych, co oznacza, że średnia wartość hospitalizacji pacjenta leczonego z powodu dychawicy oskrzelowej w Polsce wynosi

blisko 2 400 złotych, a roczny koszt wszystkich hospitalizacji z tej grup sięga 85 mln zł (Wykres 4) (NFZ 2016).

Wykres 4. Wartość rozliczonych hospitalizacji pacjentów z astmą (dychawicą oskrzelową) w ramach grupy D10 w latach 2009-2014 (NFZ 2016).



Astma jest 4-tą najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród chorób układu oddechowego, a dodatkowo około 40% chorych hospitalizowanych z tej przyczyny to osoby w wieku produkcyjnym (Kupryś-Lipińska 2015). Dane Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczące absencji chorobowej¹ wskazują, iż w 2014 r. wydano 65 564 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy z powodu astmy i 524 z powodu stanu astmatycznego (z tytułu choroby własnej) na łączną liczbę 720 443 dni. Ponadto w 2014 r. astma i stan astmatyczny były przyczyną wydania 181 orzeczeń pierwszorazowych i 2 782 orzeczeń ponownych do celów rentowych oraz 342 orzeczeń pierwszorazowych i 353 orzeczeń ponownych ustalających uprawnienia do świadczeń rehabilitacyjnych² (ZUS 2016). Należy jednak zauważyć, że świadczenia te nie obejmują osób korzystających z ubezpieczenia w ramach Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), a więc wydatki społeczne ponoszone z tytułu niezdolności do pracy chorych z astmą są znacznie wyższe.

Wg danych europejskich łączny koszt opieki (czyli koszty bezpośrednie np. wydatki na leki i opiekę szpitalną oraz koszty pośrednie np. związane z absencją) nad chorym z astmą niekontrolowaną jest prawie 4,5-krotnie wyższy w porównaniu z pacjentem, u którego osiąga się kontrolę objawów choroby (2 281 € vs 509 €) (Chung 2015).

¹ Niezdolność do pracy z powodu choroby lub konieczności osobistego sprawowania przez pracownika opieki nad chorym członkiem rodziny, dokumentowana zaświadczeniem lekarskim o czasowej niezdolności do pracy (ZUS 2016).

² Orzeczenie ustalające uprawnienia do świadczenia rehabilitacyjnego jest wydawane osobom, u których dalsze leczenie lub rehabilitacja rokuje odzyskanie zdolności do pracy (ZUS 2016).

Zarówno zmienne nasilenie objawów jak i duża częstość zaostrzeń powiązana jest ze znaczną utratą jakości życia chorych – szacuje się, że niepokój i depresja występują u 25-40% chorych z astmą ciężką (Chung 2014). W próbie *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens* (TENOR) wykazano, iż zwiększone nasilenie zaostrzenia (uszeregowane wzrastająco począwszy od braku zaostrzeń, poprzez zaostrzenie wymagające podania kortykosteroidów systemowych lub wizyty na oddziale ratunkowym po zaostrzenie z koniecznością hospitalizacji) wpływa istotnie na obniżenie jakości życia chorych z astmą ciężką lub trudną do leczenia (*difficult-to-treat*) w każdej z domen ocenianej za pomocą kwestionariusza mini-AQLQ ($p < 0,001$). Analogiczną zależność obserwowano wraz ze zwiększającą się liczbą zaostrzeń ($p < 0,001$) (Luskin 2014).

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

1.2.2. Aktualne postępowanie medyczne

Astma jest chorobą przewlekłą, której nie można wyleczyć, ale prawidłowo prowadzona terapia pozwala na kontrolę jej objawów. Celem skutecznego leczenia astmy jest więc:

- osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej chorego (w tym zdolności do podejmowania wysiłku fizycznego) oraz
- zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych stosowanego leczenia (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Podstawę do podejmowania decyzji dotyczącej rozpoczęcia leczenia stanowi ocena choroby, obejmująca ocenę:

- kontroli objawów choroby (przedstawioną w rozdziale 1.2.2.1.),
- czynników ryzyka i zaostrzeń obturacji oskrzeli,
- czynności płuc,
- czynników związanych ze stosowanym leczeniem (techniki inhalacyjnej, przestrzegania zaleceń lekarskich, niepożądanych skutków leczenia),
- podejścia pacjenta do choroby i jego oczekiwań wobec leczenia,
- obecności i nasilenia chorób współistniejących (nieżyty nosa, refluksu żołądkowo-przełykowego, otyłości, obturacyjnego bezdechu sennego, zaburzeń lękowych i depresyjnych) (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

1.2.2.1. Etapy leczenia astmy

W chwili obecnej w Polsce leczenie chorych na astmę prowadzone jest z uwzględnieniem zarówno krajowych (*Bodzenta-Łukaszyk 2015*), jak i międzynarodowych (*GINA 2015*) wytycznych praktyki klinicznej (przegląd wytycznych klinicznych przedstawiono w rozdziale 1.3.). Leczenie astmy obejmuje edukację pacjenta i jego rodziny, leczenie przewlekłe i leczenie zaostrzeń oraz postępowanie w sytuacjach szczególnych (np. pacjentek w ciąży, w okresie przed- i pooperacyjnym czy też w obecności chorób współwystępujących) (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

1.2.2.1.1. Edukacja

Edukacja pacjenta jest jednym z elementów postępowania leczniczego, który pomaga nawiązać współpracę z chorym, poprawia stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, a także wyniki leczenia. Powinna ona obejmować przekazanie informacji dotyczących rozpoznania i istoty choroby, dostępnych metod leczenia i jego możliwych skutków ubocznych, metod zmniejszania narażenia na czynniki

powodujące napady astmy, monitorowania kontroli choroby oraz metod postępowania w razie pogorszenia kontroli astmy i zaostrzeń choroby (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Wszyscy chorzy, a szczególnie pacjenci z astmą ciężką, powinni otrzymać pisemny plan leczenia przewlekłego oraz zasad postępowania w przypadku zaostrzeń. Dodatkowo w tej grupie chorych korzystne jest monitorowanie PEF i prowadzenie dzienniczka (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

1.2.2.1.2. Leczenie przewlekłe astmy

W farmakologicznym przewlekłym leczeniu astmy stosuje się:

- leki przyjmowane doraźnie w leczeniu objawowym,
- leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane regularnie,
- dodatkowe leczenie stosowane u chorych na astmę ciężką (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Wybór leków, zgodnie z wytycznymi GINA, zależy od aktualnego stopnia kontroli astmy u danego pacjenta oraz dotychczas stosowanego leczenia. Wyróżniono pięć stopni leczenia, odzwierciedlających jego intensywność (Tabela 16). Leczenie stopnia 1. zarezerwowane jest dla chorych wcześniej nieleczonych, u których objawy w ciągu dnia występują sporadycznie (< 2 razy w miesiącu), a objawy nocne nie występują, nie ma także czynników ryzyka zaostrzeń (Tabela 12) ani zaostrzeń w wywiadzie, a czynność płuc jest prawidłowa. Jeśli występują objawy o większym nasileniu lub obecne są czynniki ryzyka zaostrzenia należy stosować leczenie stopnia 2. lub wyższego. Jeżeli objawy występują przez większość dni lub budzą chorego ≥ 1 raz w tygodniu leczenie należy rozpocząć od stopnia 3. Na każdym z etapów należy stosować leczenie doraźne w celu szybkiego zniesienia objawów podmiotowych (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Tabela 16. Stopnie leczenia farmakologicznego astmy przewlekłej u dorosłych (*GINA 2016*).

Stopień	Leczenie doraźne	Leczenie kontrolujące (przewlekłe)	
		I wyboru	II wyboru (opcje)
1.	• SABA	-	• rozważyć ICS w małej dawce
2.	• SABA	• ICS w małej dawce	• LTRA • teofilina w małej dawce
3.	• SABA lub • ICS w małej dawce + formoterol ^a	• ICS w małej dawce + LABA	• ICS w średniej lub dużej dawce • ICS w małej dawce + LTRA • ICS w małej dawce + teofilina
4.	• SABA lub • ICS w małej dawce + formoterol ^a	• ICS w średniej lub dużej dawce + LABA	• dołączyć tiotropium ^b • ICS w dużej dawce + LTRA • ICS w dużej dawce + teofilina

Stopień	Leczenie dorażne	Leczenie kontrolujące (przewlekle)	
		I wyboru	II wyboru (opcje)
5.	<ul style="list-style-type: none"> SABA lub ICS w małej dawce + formoterol^a 	<ul style="list-style-type: none"> ICS w średniej lub dużej dawce + LABA + leczenie dodatkowe (np. tiotropium^{*b}, omalizumab, mepolizumab[*]) 	<ul style="list-style-type: none"> dołączyć OCS w małej dawce

* w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej; nie można stosować u dzieci < 12 r.ż., chorzy stosujący regularnie jako leczenie kontrolujące preparat złożony zawierający formoterol (LABA) i małą dawkę ICS (budezonidu lub beklometazonu) mogą go używać również doraźnie w celu opanowania objawów;

b u chorych z zaostrzeniami w wywiadzie;

IgE immunoglobulina E;

ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroids*);

LABA długo działający β₂-agoniści/mimetyki (z ang. *long acting β₂-agonist*);

LTRA antagonist receptor leukotrienowego (z ang. *leukotriene receptor antagonist*);

OCS glikokortykosteroid doustny (z ang. *oral corticosteroids*);

SABA krótko działający β₂-agoniści/mimetyki (z ang. *short acting β₂-agonist*).

Spośród leków stosowanych w leczeniu kontrolującym przebieg choroby należy wymienić ICS, LABA, długo działające leki przeciwcholinergiczne, leki przeciwlukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu i bardzo rzadko stosowane u dorosłych kromony. U chorych na astmę ciężką stosuje się leczenie dodatkowe –przeciwciała monoklonalne (mepolizumab, omalizumab), OCS i termoplastykę oskrzeli (oceniając obecnie w ramach badań klinicznych). Z kolei wśród leków przyjmowanych doraźnie można wyróżnić SABA, krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne, a także OCS i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzeń astmy (Nizankowska-Mogilnicka 2015). Postać i dawkowanie wymienionych leków wziewnych przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Leki wziewne stosowane w leczeniu astmy u dorosłych (Nizankowska-Mogilnicka 2015).

Lek	Postać ^a	Dawkowanie
wziewne β₂-mimetyki krótko działające (SABA)		
fenoterol	MDI 100 µg	doraźnie: 1- 2 dawki przewlekle: 1-2 dawki 4 x dzień
salbutamol	MDI 100 µg DPI 100 i 200 µg	doraźnie: 1-2 dawki przewlekle: 1-2 dawki 3-4 x dzień
	roztwór do nebulizacji 1 i 2 mg/ml	2,5-5,0 mg przez 10 min (do 40 mg/dobę w ciężkim zaostrzeniu)
wziewne β₂-mimetyki długo działające (LABA)		
formoterol	DPI 4,5; 9 i 12 µg	1-2 dawki 2 x dzień (maks. 54 µg/dobę)
salmeterol	MDI 25 µg DPI 50 µg	1-2 dawki 2 x dzień (maks. 200 µg/dobę)
glikokortykosteroidy wziewne (ICS)^b		
beklometazon [^]	MDI 100 i 250 µg	dawka mała: 50-100 µg 2 x dzień dawka średnia: > 100-200 µg 2 x dzień dawka duża: > 200 µg 2 x dzień

Lek	Postać ^a	Dawkowanie
budezonid	MDI 200 µg DPI 100, 200 i 400 µg roztwór do nebulizacji 0,125; 0,25 i 0,5 mg/ml	dawka mała: 100-200 µg 2 x dzień dawka średnia: > 200-400 µg 2 x dzień dawka duża: > 400 µg 2 x dzień
cyklezonid	MDI 80 i 160 µg	dawka mała: 80-160 µg 1 x dzień dawka średnia: > 160-320 µg 1 x dzień dawka duża: > 320-1280 µg 1 x dzień
flutykazon	MDI 50, 125 i 250 µg DPI 50, 100, 250 i 500 µg roztwór do nebulizacji 0,25 i 1 mg/ml	dawka mała: 50-125 µg 2 x dzień dawka średnia: > 125-250 µg 2 x dzień dawka duża: > 250-500 µg 2 x dzień
mometazon	DPI 400 µg	dawka mała: 110-220 µg 2 x dzień dawka średnia: > 220-440 µg 2 x dzień dawka duża: > 440 µg 2 x dzień
triamcynolon	-	dawka mała: 400-1 000 µg 2 x dzień dawka średnia: > 1 000-2 000 µg 2 x dzień dawka duża: > 2 000 µg 2 x dzień
preparaty złożone LABA + ICS w jednym inhalatorze		
formoterol + salmeterol	DPI 4,5 µg/80 µg; 4,5 µg/160 µg; 9 µg/320 µg	1-2 dawki 2 x dzień
salmeterol + flutykazon	MDI 25 µg/50, 125 lub 250 µg DPI 50 µg/100, 250 lub 500 µg	1-2 dawki 2 x dzień
formoterol + beklometazon	MDI 6 µg/100 µg	1-2 dawki 2 x dzień
wilanterol + flutykazon	DPI 25 µg/100 µg, 25 µg/200 µg	1 dawka 1 x dzień
leki przeciwcholinergiczne krótko działające		
ipratropium	MDI 20 µg roztwór do nebulizacji (0,25 mg/ml)	w zaostrzeniach
leki przeciwcholinergiczne długo działające		
tiotropium	SMI 2,5 µg	2 dawki 1 x dzień

[^] w Polsce dostępny jest produkt leczniczy Cortare w dawkach 100 i 250 µg; dla produktu o dawce 250 µg określono, iż „pacjentom wymagającym podawania dużych dawek wziewnych steroidów należy podawać dawkę początkową wynoszącą 1000 mikrogramów na dobę” (*ChPL Cortare 2015*);

^a preparaty dostępne w Polsce (stan na 01.06.2015);

^b wielkość dawek dobowych (mała, średnia, duża) za *GINA 2015*;

DPI inhalator suchego proszku (z ang. *dry powder inhaler*);

MDI inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (z ang. *metered dose inhaler*);

SMI inhalator typu miękkiej mgły (z ang. *soft mist inhaler*).

1.2.2.1.3. Leczenie doraźne

Wziewne **szybko i krótko działające β₂-mimetyki (SABA)** stosuje się wyłącznie w celu opanowania objawów astmy. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem SABA obejmują tachykardię, zaburzenia rytmu serca, drżenie mięśni i hipokalemię (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*). Za alternatywny lek rozkurczający oskrzela uważany jest bromek ipratropium (**krótko działający lek**

przeciwocholinergiczny) – może być on stosowany u chorych, u których występują zdarzenia niepożądane związane z terapią wziewnymi SABA. Inhalacje bromkiem ipratropium mogą powodować suchość w ustach i gorzki smak (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

1.2.2.1.4. Leczenie kontrolujące

Glikokortykosteroidy wziewne (ICS) są obecnie najczęściej stosowanymi i preferowanymi lekami kontrolującymi przebieg astmy. W badaniach wykazano, że leki te powodują poprawę czynności płuc, zmniejszają objawy choroby, nadreaktywność oskrzeli oraz częstość i ciężkość zaostrzeń, wpływając na jakość życia chorych. Stosowanie ICS długotrwale w niskich lub krótkotrwale w średnich dawkach jest bezpieczne, a zdarzenia niepożądane związane z miejscowym działaniem obejmują grzybicę jamy ustnej i gardła, chrypkę lub kaszel wynikający z podrażnienia. Przewlekłe stosowanie ICS w dużych dawkach powoduje łatwe powstawanie sińców, niedoczynność kory nadnerczy, zmniejszoną mineralizację kości, zaćmę, a także może zwiększać ryzyko zachorowania na gruźlicę (*GINA 2015*).

Nie należy nigdy stosować monoterapii długodziałającymi β_2 -agonistami (LABA), gdyż zwiększa to ryzyko zgonu z powodu astmy (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*), natomiast **skojarzenie ICS i LABA** zwiększa stopień kontroli objawów astmy, zmniejszając liczbę zaostrzeń. Terapia wziewnymi LABA może wiązać się z pobudzeniem układu sercowo-naczyniowego, drżeniem mięśni i hipokalemią, jednak zdarzenia te występują rzadziej niż w przypadku terapii doustnymi LABA (*GINA 2015*). Tiotropium (**długo działający lek przeciwocholinergiczny**) można zastosować jako lek dodatkowy u chorych, u których nie udało się osiągnąć kontroli objawów choroby pomimo zastosowania leczenia 4. lub 5. stopnia (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Kolejną grupą są **leki przeciwleukotrienowe (LTRA)**, które powodują niewielkie i zmienne rozszerzenie oskrzeli, poprawiają czynność płuc, zmniejszają objawy i częstość zaostrzeń astmy. Stosowane jako leczenie dodatkowe (*add-on*) LTRA mogą skutkować zmniejszeniem dawki ICS koniecznej u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią astmy, jednak są mniej efektywne niż LABA stosowane jako leczenie dodatkowe (*GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Z kolei **metryloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu** są mniej skuteczne niż wymienione powyżej leki, a jednocześnie częściej wywołują zdarzenia niepożądane tj. nudności i wymioty, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, drgawki, a nawet zgon (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*). Również **kromony** mają obecnie ograniczone zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na astmę, co związane jest z ich słabym działaniem przeciwzapalnym i mniejszą skutecznością niż ICS. Zdarzenia niepożądane związane z terapią kromonami nie są częste i obejmują kaszel po inhalacji (*GINA 2015*).

Długotrwała terapia kortykosteroidami systemowymi (SCS) nie jest zalecana, jednak często są one konieczne w leczeniu najcięższych przypadków astmy niekontrolowanej. Potencjalne skutki uboczne długotrwałej terapii to nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego (*Varas-Lorenzo 2007*), cukrzyca, zwiększone ryzyko zakażeń, otyłość, ścieńczenie skóry, łatwe powstawanie wylewów krwawych, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza, zaćma i choroba wrzodowa (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Omalizumab (monoklonalne przeciwciało anti-IgE), wskazany do stosowania u chorych na niekontrolowaną, ciężką astmę alergiczną, wiąże krążące we krwi przeciwciała IgE, przez co uniemożliwia ich wiązanie się z mastocytami i bazofilami oraz degranulację tych komórek. Dodanie omalizumabu do terapii pozwala zmniejszyć dawkę SCS, poprawia kontrolę astmy i zmniejsza częstość zaostrzeń (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*). Zdarzenie niepożądane obserwowane w trakcie terapii omalizumabem obejmują ból w miejscu iniekcji, pokrzywkę, wysypkę, zaczerwienienie i świąd skóry (*GINA 2015*). **Mepolizumab** (humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw IL-5) stosowany może być u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (*ChPL Nucala® 2016, GINA 2016*). Jak wykazano podanie mepolizumabu chorym z ciężką astmą eozynofilową zmniejsza liczbę eozynofili we krwi. Wyniki badań RCT z podwójnym zaślepieniem potwierdzają, że podawanie mepolizumabu wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń, zmniejszeniem dawek przyjmowanych doustnych kortykosteroidów, a także ze znaczącą poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z zastosowaniem postępowania standardowego (SoC) (*Chung 2015*). Najczęstsze zdarzenia niepożądane w trakcie terapii produktem leczniczym Nucala® obejmowały ból głowy i ból w miejscu iniekcji (*EMA 2016*).

Większość leków kontrolujących powoduje poprawę stanu klinicznego pacjenta w stosunkowo krótkim czasie, jednak pełny efekt można zaobserwować dopiero po upływie 3-4 miesięcy lub później (w przypadku astmy ciężkiej lub leczonej niedostatecznie przez dłuższy czas). Po osiągnięciu kontroli astmy konieczne jest dalsze monitorowanie w celu utrzymania kontroli i określenia najniższego stopnia oraz najmniejszych skutecznych dawek leków. Jeśli kontrola utrzymuje się przez ≥ 3 miesiące można rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia (Tabela 18) (*Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Tabela 18. Sposoby zmniejszania intensywności leczenia astmy po osiągnięciu kontroli choroby (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).

Leczenie, które zapewniło kontrolę astmy	Zmniejszenie intensywności leczenia
ICS w małej dawce	zmienić dawkowanie na 1 x dzień
ICS w małej dawce + LABA (stosowane regularnie)	zmienić dawkowanie na 1 x dzień i kontynuować LABA ^a

Leczenie, które zapewniło kontrolę astmy	Zmniejszenie intensywności leczenia
ICS w małej dawce + formoterol (stosowane regularnie i doraźnie)	zmienić dawkowanie na 1 x dzień i kontynuować stosowanie doraźnie
ICS w średniej lub dużej dawce	zmniejszyć dawkę o 50%
ICS w średniej lub dużej dawce + LABA (stosowane regularnie)	zmniejszyć dawkę o 50% i kontynuować LABA ^a
ICS w średniej dawce+ formoterol (stosowane regularnie i doraźnie)	zmienić preparat na zawierający małą dawkę ICS i formoterolu, i stosować go regularnie i doraźnie
ICS w dużej dawce w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym	zmniejszyć dawkę ICS o 50% i utrzymać dawkę drugiego leku kontrolującego
ICS w dużej dawce + LABA w połączeniu z OCS	opcje: - kontynuować ICS w dużej dawce + LABA i zmniejszyć dawkę OCS - zbadać płwocinę w celu ustalenia możliwości zmniejszenia dawki OCS - podawać OCS do drugiego dnia

a odstawienie LABA wiąże się z większym ryzykiem pogorszenia kontroli choroby;
 ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroids*);
 LABA długo działający β_2 -agoniści/ mimetyki (z ang. *long acting β_2 -agonist*);
 OCS glikokortykosteroid doustny (z ang. *oral corticosteroids*).

1.2.2.1.5. Leczenie zaostrzeń astmy

Celem leczenia zaostrzeń jest jak najszybsze zniesienie obturacji oskrzeli i hipoksemii oraz zmniejszenie stanu zapalnego i zapobieganie nawrotom. Wybór postępowania zależy przede wszystkim od ciężkości zaostrzenia ocenianego na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych i badań pomocniczych (Tabela 19) (Niżankowska-Mogilnicka 2015).

Tabela 19. Kryteria oceny stopnia ciężkości zaostrzenia astmy (Niżankowska-Mogilnicka 2015).

Parametr	Zaostrzenia			
	lekkie	umiarkowane	ciężkie	zagrożające życiu
duszność	chory może się położyć	chory najczęściej siedzi	chory przygarbiony, podparty na rękach	-
mowa	całymi zdaniem	fragmentami zdań	pojedynczymi słowami	-
świadomość	może być pobudzony	może być pobudzony	zwykle pobudzony	senny lub splątany
częstość oddechów	zwiększona	zwiększona	zwykle > 30/min	-
praca mięśni dodatkowych	zwykle nie stwierdza się	rzadko obecna	zwykle obecna	paradoksalne ruchy oddechowe
świsty	umiarkowane	głośne	zwykle głośne	nieobecne
tętno	< 100/min	100-120/min	> 120/min	może być bradykardia
PEF ^a	> 80%	51-80%	≤ 50% (< 100 l/min) lub poprawa utrzymuje się < 2h	-

Parametr	Zaostrzenia			
	lekkie	umiarkowane	ciężkie	zagrożające życiu
SaO ₂	> 95%	91-95%	< 90%	-
PaO ₂ i ew. PaCO ₂	nie oznacza się	> 60 mmHg < 45 mmHg	< 60 mmHg (możliwa sinica)	-

a odsetek wartości maksymalnej lub należnej

SaO₂ saturacja krwi/ wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (z ang. *oxygen saturation*);

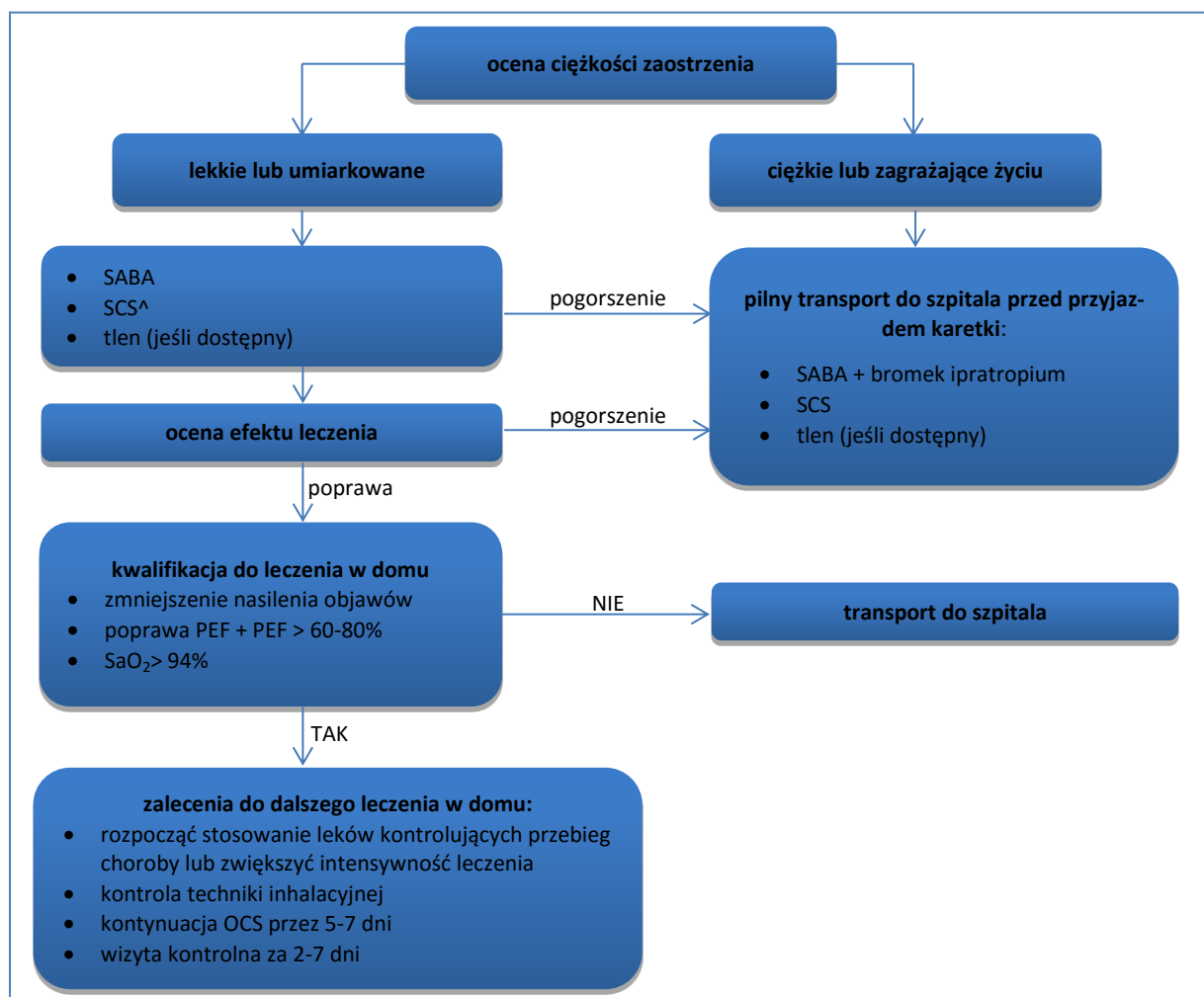
PaO₂ ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej (z ang. *partial pressure of oxygen in arterial blood*);

PaCO₂ ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej (z ang. *partial pressure of carbon dioxide in arterial blood*);

PEF szczytowy przepływ wydechowy (z ang. *peak expiratory flow*).

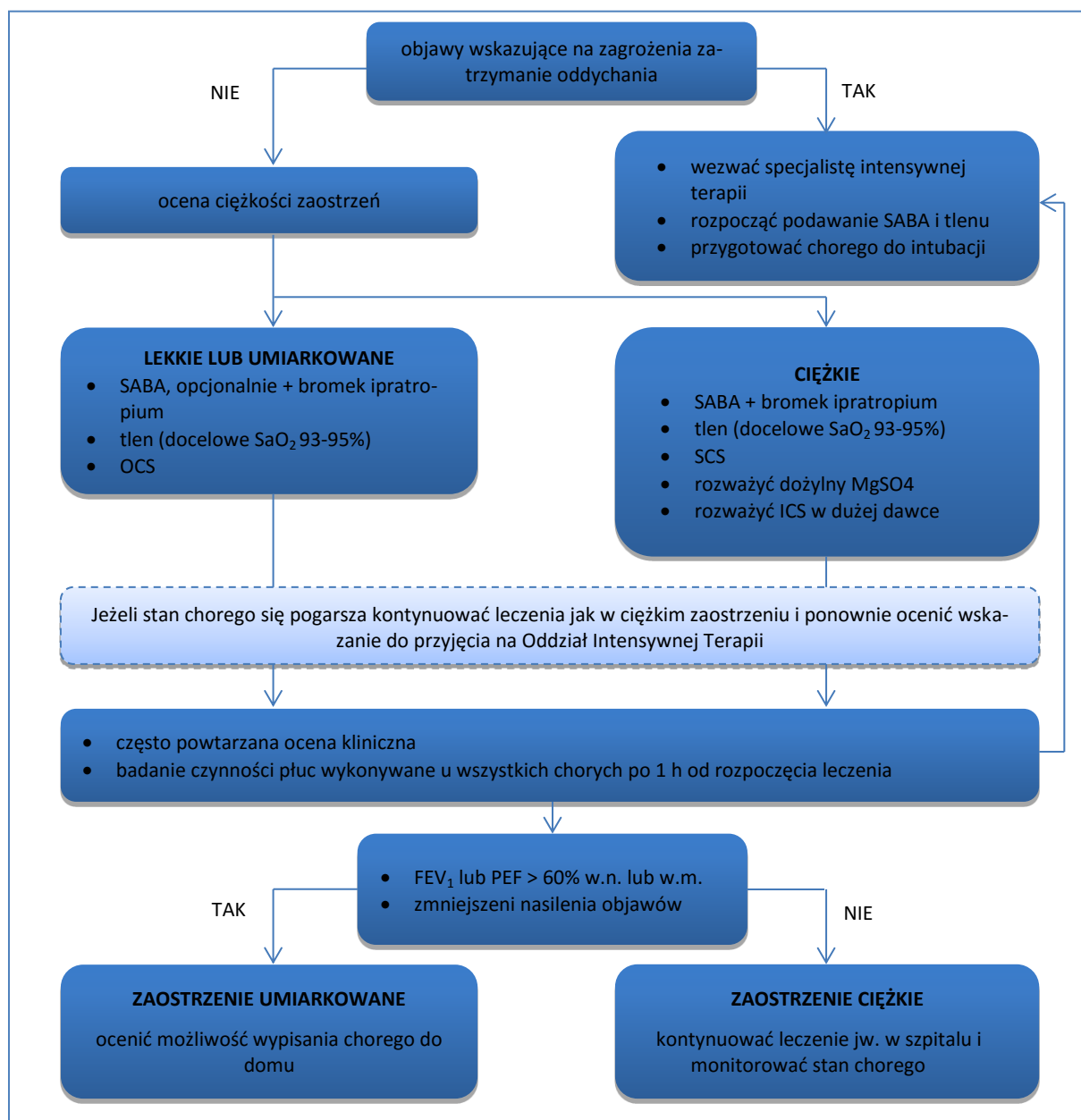
Postępowanie medyczne zalecane w trakcie zaostrzeń astmy w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej oraz w szpitalu przedstawiają odpowiednio Schemat 2 i Schemat 3.

Schemat 2. Algorytm postępowania w zaostrzeniach astmy u osób dorosłych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (GINA 2015, Nizankowska-Mogilnicka 2015).



^ z wyjątkiem chorych z niewielkimi objawami i natychmiastową poprawą po SABA; SCS glikokortykosteroid systemowy (z ang. *systemic corticosteroids*).

Schemat 3. Algorytm postępowania w szpitalu w zaostrzeniach astmy u osób dorosłych (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).



W przypadku zaostrzeń lekami pierwszego wyboru są szybko i krótko działające β_2 -mimetyki (salbutamol), których powtarzane inhalacje szybko znoszą obturację oskrzeli. Jeśli chory nie może przyjąć leku drogą wziewną można podać salbutamol dożylnie. Wszystkim chorym należy podawać tlen w celu zniesienia hipoksemii. Dodatkowo, w leczeniu wszystkich zaostrzeń astmy oprócz tych najbliższych należy stosować SCS (podawany doustnie prednizon lub prednizolon lub podawany dożylnie metyloprednizolon lub hydrokortyzon), gdyż łagodzą one ich przebieg, a także zapobiegają progresji i wczesnym nawrotom. Zdarzenia niepożądane związane z krótkotrwałym leczeniem OCS w wysokich dawkach są rzadko spotykane, ale obejmują odwracalne zaburzenia metabolizmu glukozy, zwiększenie apetytu, zatrzymanie płynów, przybieranie na wadze, wahania nastroju, bezsenność, nadciśnienie

tętnicze (*GINA 2015*). Bromek tiotropium, dodany do β_2 -mimetyku powoduje znamienne większe rozszerzenie oskrzeli i w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej powinien być stosowany podczas oczekiwania na przyjazd karetki u wszystkich chorych z ciężkimi zaostrzeniami, natomiast w warunkach szpitalnych u wszystkich pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem. Z kolei podanie dożylnie siarczanu magnezu może być korzystne u chorych z ciężkim napadem astmy oraz u chorych z napadem zagrażającym życiu (*Nizankowska-Mogilnicka 2015*).

1.2.2.2. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (*MZ 25/02/2016*) finansowaniem ze środków publicznych objęte są wszystkie z leków stosowanych w leczeniu doraźnym oraz przewlekłym chorych z astmą tj. SABA, ICS, LABA, LTRA, teofilina, ipratropium, kromony, a także preparaty stosowane w leczeniu zaostrzeń u chorych z astmą. Wytyczne kliniczne wśród leków stosowanych w leczeniu przewlekłym astmy wymieniają także długo działające leki przeciwcholinergiczne – tiotropium, jednak w warunkach polskich preparat Spiriva Respimat zawierający tą substancję czynną, który zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego mógłby być stosowany w leczeniu astmy nie jest refundowany w tym wskazaniu (szczegółowe informacje dotyczące finansowanych ze środków publicznych substancji czynnych zamieszczono w rozdziale 3.1.).

Ze środków publicznych finansowane jest także podawanie omalizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)” (*MZ 25/02/2016*; szczegółowy opis programu zamieszczono w rozdziale 3.2.).

1.3. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii astmy u osób dorosłych

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii astmy u osób dorosłych przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) (Bodzenta-Łukaszyk 2015),*
- *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (Chung 2014),*
- *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) (Serrano 2015),*
- *Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) (Ansarin 2015),*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2012, NICE 2013),*
- *Global Initiative for Asthma (GINA) (GINA 2015, GINA2016),*
- *British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (BTS-SIGN 2014),*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Sveum 2012),*
- *Department of Veterans Affairs (VA) i Department of Defense (DoD) (Va-DoD 2009),*
- *Work Loss Data Institute (WLDI) (WLDI 2013),*
- *Group Health (GH)(GH 2015),*
- *Indian Chest Society i National College of Chest Physicians (NCCP) (ICS-NCCP 2015),*
- *Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2012).*

W toku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów opisujących standardy postępowania u chorych na astmę ciężką (Ansarin 2015, Bodzenta-Łukaszyk 2015, Chung 2014, NICE 2012, NICE 2013, Serrano 2015). Ponadto zidentyfikowano 9 dokumentów opisujących leczenie zalecane w ogólnej populacji chorych na astmę (BTS-SIGN 2014, CTS 2012, GINA 2015, GINA 2016, GH 2015, ICS-NCCP 2015, Sveum 2012, WLDI 2013, Va-DoD 2009). W odniesieniu do zaleceń opisujących terapię astmy w podziale na stopnie leczenia, należy zauważyć, że leczenie stopnia ≥ 4 . obejmuje chorych z astmą ciężką. Dodatkowo w dwóch dokumentach opisano leczenie rekomendowane wśród chorych z astmą ciężką eozynofilową (Serrano 2015, GINA 2016).

Produkt leczniczy Nucala® (mepolizumab) został zarejestrowany po opublikowaniu większości z odnalezionych wytycznych i z tego względu nie został w nich uwzględniony, jako terapia zalecana. Należy jednak zauważyć, że najnowsze wytyczne dotyczące leczenia astmy GINA 2016 zalecają mepolizumab, a niektóre wytyczne dotyczące terapii astmy ciężkiej informowały o możliwości stosowania mepolizumabu po jego wprowadzeniu do obrotu (Ansarin 2015, Serrano 2015).

1.3.1. Wytyczne kliniczne leczenia astmy

W prawie wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (z wyjątkiem *CTS 2012*) odnoszących się do terapii astmy u chorych dorosłych przyjęto podział leczenia na stopnie odpowiadające nasileniu objawów i osiągniętej kontroli choroby. W leczeniu doraźnym i leczeniu 1. stopnia astmy zaleca się stosowanie wziewnych krótko działających β_2 -mimetyków (SABA) (*CTS 2012, BTS-SIGN 2014, GINA 2016, GH 2015, Sveum 2012, WLDI 2013, Va-DoD 2009*). Również dalsze postępowanie (leczenie kontrolujące) jest zbliżone we wszystkich odnalezionych wytycznych i obejmuje początkowo podawanie wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) w niskiej dawce. Następnie, jeśli u chorego dochodzi do zwiększenia nasilenia objawów zaleca się zwiększenie dawek ICS i/lub ich łączenie z innymi lekami: LABA, LTRA, teofiliną, SABA w wyższych dawkach lub w tabletkach czy podawanie przeciwciał (omalizumabu lub mepolizumabu). Szczegóły odnośnie terapii zalecanej na poszczególnych stopniach leczenia (w tym ≥ 4 . stopnia odpowiadającym terapii stosowanej u chorych na astmę ciężką) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii astmy u osób dorosłych.

Państwo	Towarzystwo	Rekomendowana interwencja							
		Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.	Stopień 6.		
wytyczne międzynarodowe	Global Initiative for Asthma (GINA) (GINA 2016)	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA 	Leczenie dorażne <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA • alternatywne: ICS w małej dawce + formoterol^a 			<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA • alternatywne: ICS w małej dawce + formoterol^a 	<ul style="list-style-type: none"> • SABA lub: ICS w małej dawce + formoterol^a 	
		<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: bd. • alternatywne: rozważyć ICS w małej dawce 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce, • alternatywne: LTRA lub teofilina w małej dawce 	Leczenie kontrolujące <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce + LABA • alternatywne: ICS w średniej lub dużej dawce lub ICS w małej dawce + LTRA lub ICS w małej dawce + teofilina 			<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w średniej lub dużej dawce + LABA • alternatywne: dołączyć tiotropium^b lub leczenie ICS w dużej dawce + LTRA lub ICS w dużej dawce + teofilina 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w średniej lub dużej dawce + LABA + leczenie dodatkowe (np. tiotropium^b lub omalizumab lub mepolizumab[#]) • alternatywne: dołączyć OCS w małej dawce 	nd.
Wielka Brytania/Szkocja	British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (BTS-SIGN 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • wziewne SABA, • ipratropium wziewne, • β₂-mimetyki w postaci tabletek lub syropu, • teofilina, 	ICS [^] (beklometazon, budesonid, cyklozoniid, flutykazon, metazon),	<ul style="list-style-type: none"> • ICS + LABA, • ICS + LTRA, • ICS + teofilina, • ICS + SABA w tabletkach, 	<ul style="list-style-type: none"> • ICS w wyższych dawkach*, • ICS w wyższych dawkach* + LTRA, • ICS w wyższych dawkach* + teofilina, • ICS w wyższych dawkach* + SABA w tabletkach, 	<ul style="list-style-type: none"> • OCS w najniższej dawce, • przeciwciała anty-IgE (omalizumab), 	nd.		

Państwo	Towarzystwo	Rekomendowana interwencja					
		Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.	Stopień 6.
Stany Zjednoczone	<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Sveum 2012)</i>	wziewne SABA (albuterol)	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce, • alternatywne: LTRA 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w średniej dawce, • alternatywne: ICS w małej dawce + LABA lub ICS w niskiej dawce + LTRA, 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w średniej dawce, • alternatywne: ICS w średniej dawce + LTRA, 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA, • alternatywne: ICS w wysokiej dawce i/lub (dodanie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty-IgE 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA + OCS, • alternatywne: ICS w wysokiej dawce + LABA + OCS i/lub (dodanie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE,
Stany Zjednoczone	<i>Department of Veterans Affairs (VA) i Department of Defense (DoD) (Va-DoD 2009)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: wziewne SABA, 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce, 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce + LABA lub ICS w średniej dawce, • alternatywne: ICS w małej dawce + LTRA, 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w średniej dawce + LABA, • alternatywne: ICS w średniej dawce + LTRA, 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA, można rozważyć OCS, • alternatywne: ICS w średniej dawce + LABA + LTRA, można rozważyć skierowanie do specjalisty, omalizumab (po konsultacji ze specjalistą, jako terapia <i>add-on</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA + OCS • alternatywne: ICS w wysokiej dawce + LABA + LTRA, skierowanie do specjalisty, omalizumab (po konsultacji ze specjalistą, jako terapia <i>add-on</i>)
Stany Zjednoczone	<i>Work Loss Data Institute (WLDI) (WLDI 2013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: SABA 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce, • alternatywne: kromolany, LTRA, nedokromil lub teofilina 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w małej dawce + LABA lub ICS w średniej dawce, • alternatywne: ICS w małej dawce + LTRA/teofilina/zileuton; można rozważyć skierowanie do specjalisty 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w średniej dawce + LABA, • alternatywne: ICS w średniej dawce + LTRA/teofilina/zileuton; skierowanie do specjalisty 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA + u chorych z alergią można rozważyć omalizumab; skierowanie do specjalisty 	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: ICS w wysokiej dawce + OCS + u chorych z alergią można rozważyć omalizumab; skierowanie do specjalisty

Państwo	Towarzystwo	Rekomendowana interwencja					
		Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.	Stopień 6.
Stany Zjednoczone	Group Health (GH) (GH 2015)	<ul style="list-style-type: none"> SABA (albuterol) w razie potrzeby leki szybko działające 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: ICS w małych dawkach (I linia: beklometazon, II linia: mometazon) alternatywne: LTRA (montelukast), 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: ICS w średnich dawkach (I linia: beklometazon, II linia: mometazon) alternatywne: ICS/LABA w małych dawkach (flutykazon/ salmeterol) lub ICS w małych dawkach (I linia: beklometazon, II linia: mometazon) i LTRA (montelukast) 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: ICS/LABA w średniej dawce (mometazon/formoterol) alternatywne: ICS w średniej dawce (I linia: beklometazon, II linia: mometazon) i LTRA (montelukast) 	nd.	nd.
		SABA	SABA	SABA lub ICS/LABA ^c	SABA lub ICS/LABA ^c	SABA lub ICS/LABA ^c	
Indie	Indian Chest Society i National College of Chest Physicians (NCCP) (ICS-NCCP 2015)	brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: ICS w małych dawkach, alternatywne: LTRA 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: ICS w małych dawkach + LABA, alternatywne: ICS w średnich dawkach; ICS w małych dawkach + LTRA; ICS w małych dawkach + metyloksantyny, 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: zwiększenie dawki ICS do średniej + kontynuacja LABA, alternatywne: dodanie LABA (u chorych wcześniej niestosujących), a następnie zwiększenie dawki ICS, 	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: kontynuacja leczenia; dodanie OCS lub omalizumabu, 	nd.

Państwo	Towarzystwo	Rekomendowana interwencja					
		Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.	Stopień 6.
Kanada	Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2012)	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu doraźnym (bez względu na wiek chorych i nasilenie objawów) należy stosować SABA (dodatkowo są one opcją preferowaną u chorych z astmą łagodną), a u chorych w wieku ≥ 12 lat na astmę umiarkowaną do ciężkiej można stosować także ICS/LABA, w leczeniu kontrolującym należy stosować ICS, a u chorych na astmę łagodną jako II linię leczenia można wprowadzić LTRA, jeśli leczenie nie jest adekwatnie kontrolowane za pomocą ICS w niskiej dawce u chorych w wieku ≥ 12 lat preferowane jest dodanie LABA; III linię leczenia stanowi podawanie ICS w średnich dawkach lub dodanie LTRA, u osób dorosłych jako IV linię leczenia można rozważyć podawanie teofiliny, astma ciężka niekontrolowana może wymagać podawania prednizonu, u osób w wieku ≥ 12 lat i z słabo kontrolowaną astmą atopową pomimo wysokich dawek ICS i odpowiednim leczeniem dodanym (z/bez prednizonu) można rozważyć stosowanie omalizumabu. 					

[^] optymalna dawka początkowa u osób dorosłych wynosi 400 µg beklometazonu/dzień; początkowa częstość podawania: 2 x dzień, po osiągnięciu dobrej kontroli objawów można rozważyć zmniejszenie częstości do 1 x dzień;

^{*} u osób dorosłych zwiększenie dawki glikokortykosteroidu do 2 000 µg/dzień;

[#] w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej; nie można stosować u dzieci < 12 r.ż.;

^a chorzy stosujący regularnie jako leczenie kontrolujące preparat złożony zawierający formoterol (LABA) i małą dawkę ICS (budezonidu lub beklometazonu) mogą go używać również doraźnie w celu opanowania objawów;

^b u chorych z zaostrzeniami w wywiadzie;

^c w pojedynczym inhalatorze, preferowanym LABA jest formoterol;

nd nie dotyczy;

IgE immunoglobulina E;

ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroids*);

LABA długo działający β_2 -agoniści/ β_2 -mimetyki (z ang. *long acting β_2 -agonist*);

LTRA antagonist receptor leukotrienowego (z ang. *leukotriene receptor antagonist*);

OCS glikokortykosteroid doustny (z ang. *oral corticosteroids*);

SABA krótko działający β_2 -agoniści/ β_2 -mimetyki (z ang. *short acting β_2 -agonist*).

1.3.2. Wytyczne kliniczne leczenia astmy ciężkiej

Eksperti **Polskiego Towarzystwa Alergologicznego** (PTA) zwracają uwagę, że obecnie opcje leczenia chorych na ciężką postać astmy są ograniczone i konieczne jest poszukiwanie nowych terapeutyków, w tym leków biologicznych. Za wytycznymi GINA z 2014 r. eksperci przytaczają, że u chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą, u których nie udało się osiągnąć kontroli objawów leczeniem 4. stopnia rekomendowana jest terapia omalizumabem (*Bodzenta-Łukaszuk 2015*).

Wytyczne **American Thoracic Society/European Respiratory Society** (ATS/ERS) u chorych na ciężką astmę alergiczną zalecają podjęcie próby leczenia omalizumabem, a w trakcie zaostrzeń nawracającej aspergilozy oskrzelowo-płucnej preparatów przeciwwgrzybiczych, natomiast przeprowadzenie termoplastyki oskrzeli dopuszczalne jest jedynie w ramach badań klinicznych. Wśród interwencji, które nie są rekomendowane wymieniono metotreksat i antybiotyki makrolidowe. Ponadto w publikacji tej opisano eksperymentalne terapie molekularne, w tym **mepolizumab**, który w opinii ekspertów charakteryzował się skutecznością w leczeniu chorych na astmę ciężką z utrzymującą się eozynofilią w płwocinie (*Chung 2014*).

Irańskie zalecenia **Respiratory Care Experts' Input Forum** (RC-EIF) wymieniają, że w leczeniu podtrzymującym chorych z ciężką, trudną do leczenia (*difficult-to-control*) astmą stosowane są zwykle ICS w połączeniu z jednym lub dwoma dodatkowymi lekami (LABA, LTRA lub teofiliną); skuteczne może być także dodanie bromku tiotropium. Dodatkowo astma ciężka, oporna na leczenie (*refractory*) często wymaga stosowania OCS. Eksperti zaznaczają także, że korzyść może przynieść leczenie astmy w oparciu o jej fenotyp z wykorzystaniem nowych leków biologicznych. W wytycznych zaznaczono, że obecnie jedynym dostępnym lekiem z tej grupy jest omalizumab, jednak w odniesieniu do chorych z astmą eozynofilową obiecujące wydaje się stosowanie terapeutyków modyfikujących szlaki limfocytów Th2, w tym **mepolizumabu** (*Ansarin 2015*).

Na stronach **National Institute for Health and Care Excellence** (NICE) odnaleziono informację, że w leczeniu astmy ciężkiej, jako terapię eksperymentalną, można zastosować termoplastykę oskrzeli (*NICE 2012*), a utrwalonej ciężkiej astmy alergiczej IgE-zależnej omalizumab (*NICE 2013*).

Zalecenia **Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery** (SEPAR) precyzują, że w leczeniu chorych z astmą eozynofilową można stosować leki przeciwlukotrienowe, antycholinergiczne ± roflumilast lub teofilinę w niskich dawkach w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi w postaci mikronizowanej. W dalszej kolejności, jeśli chory spełnia kryteria leczenia omalizumabem należy rozpocząć tą terapię, natomiast jeśli nie może być ona zastosowana należy podać doustne kortykostero-

idy lub kortykosteroidy o przedłużonym uwalnianiu. Dodatkowo w wytycznych zaznaczono, że w przyszłości w tej grupie chorych może być stosowany **mepolizumab** (Serrano 2015).

Również wytyczne **Global Initiative for Asthma** wskazują, jako jedyną terapię możliwą do zastosowania u chorych z rozpoznaniem ciężkiej astmy eozynofilowej **mepolizumab** (GINA 2016).

Odnalezione wytyczne podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii astmy ciężkiej u osób dorosłych.

Państwo	Towarzystwo	Interwencje
Astma ciężka		
Polska	<i>Polskie Towarzystwo Alergologicznego (PTA) (Bodzenta-Łukaszyk 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> interwencja rekomendowana: omalizumab[^],
wytyczne międzynarodowe	<i>American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (Chung 2014)</i>	<ul style="list-style-type: none"> interwencja rekomendowana: omalizumab, preparaty przeciwgrzybicze w leczeniu zaostrzeń nawracającej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, termoplastyka oskrzeli (w ramach badań klinicznych), interwencje nierekomendowane: metotreksat, antybiotyki makrolidowe,
Iran	<i>Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) (Ansarin 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> interwencja rekomendowana: glikokortykosteroidy w połączeniu z 1. lub 2. dodatkowymi lekami (LABA, LTRA lub teofiliną); ewentualne dodanie bromku tiotropium do ICS. W przypadku astmy ciężkiej, odpornej na leczenie (<i>refractory</i>) OCS. korzyść może przynieść leczenie astmy w oparciu o jej fenotyp z wykorzystaniem nowych leków biologicznych np. omalizumabu, w odniesieniu do chorych z astmą eozynofilową obiecujące wydaje się stosowanie terapeutyków modyfikujących szlaki limfocytów Th2, w tym mepolizumabu,
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2013, NICE 2012)</i>	<ul style="list-style-type: none"> interwencja rekomendowana: omalizumab, termoplastyka oskrzeli,
Astma ciężka, eozynofilowa		
Hiszpania	<i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) (Serrano 2015)</i>	<ul style="list-style-type: none"> interwencje rekomendowane: stosować leki przeciwlukotrienowe, antycholinergiczne ± roflumilast lub teofilinę w niskich dawkach w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi w postaci mikronizowanej, omalizumab, w przyszłości w tej grupie chorych może być stosowany mepolizumab,
wytyczne międzynarodowe	<i>Global Initiative for Asthma (GINA) (GINA 2016)</i>	<ul style="list-style-type: none"> interwencja rekomendowana: mepolizumab[#]

[^] za wytycznymi GINA z 2014 r;

[#] w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej; nie można stosować u dzieci < 12 r.ż..

Data ostatniego wyszukiwania: 5 kwietnia 2016 r.

1.4. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla mepolizumabu stanowią dorośli chorzy na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową, u których mepolizumab stosowany będzie jako leczenie uzupełniające. Definicja ta jest spójna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Nucala® (*ChPL Nucala® 2016*), a także szczegółowymi zapisami zawartymi w projekcie programu lekowego (opis proponowanego programu lekowego zamieszczono w rozdziale 3.3.).

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu populacja docelowa dla mepolizumabu będzie obejmować dorosłych i będzie możliwa do wyróżnienia spośród populacji ogólnej chorych z astmą na podstawie wyników badań klinicznych, historii choroby oraz dokumentacji potwierdzającej przebieg leczenia. U chorych należy bowiem m.in.:

1. potwierdzić konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę, co zgodnie z definicją zawartą w wytycznych GINA (*GINA 2015*) oraz zaleceniach *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma (Chung 2014)* charakteryzuje chorych z **ciężką postacią astmy**,
2. potwierdzić, że pacjent spełnienia co najmniej jedno z kryteriów:
 - przewlekłe stosuje doustne glikokortykosteroidy i/lub
 - w ostatnim roku odnotowano u niego ≥ 2 epizody zaostrzeń, które wymagały stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym,co jest zgodne z definicją **astmy odpornej na leczenie** wg. wytycznych GINA (*GINA 2015*) – ponadto zawarte w programie kryteria odnośnie częstych epizodów ciężkich zaostrzeń, a także obecność utrwalonej obturacji oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$) świadczą, że astma ma charakter niekontrolowany,
3. potwierdzić rozpoznanie **astmy eozynofilowej** poprzez oznaczenie liczby eozynofili we krwi, dodatkowo wykluczając inne przyczyny zwiększonego poziomu eozynofili tj. zakażenie pasożytnicze lub palenie tytoniu.

1.5. Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie liczby chorych obecnie leczonych w programie leczenia ciężkiej astmy oskrzelowej omalizumabem, określając na jej podstawie wspólną populację dla omalizumabu oraz mepolizumabu. Następnie, po oszacowaniu odsetka chorych kwalifikujących się do mepolizumabu, którzy mogą otrzymać również omalizumab, ekstrapolowano tę liczbę na całą populację kwalifikującą się do mepolizumabu (dzieląc liczbę chorych kwalifikujących się do obu leków biologicznych przez wspomniany odsetek).

Obecnie według danych odnalezionych w protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem uczestniczy 434 pacjentów (dane za grudzień 2015) (*NFZ Protokoły 2016*). Na podstawie tych protokołów przeprowadzono ekstrapolację tej liczby na 2016 rok i oszacowano, że wyniesie ona 440 osób. Założono, że w takiej populacji dorośli chorzy ze stężeniem eozynofili ≥ 150 komórek/ μl będą się kwalifikowali również do terapii mepolizumabem (*Aestimo BIA 2016*). Na podstawie prezentacji prof. Kariny Jahnz-Różyk (*Jahnz-Różyk 2014*) przyjęto, że 90,91% chorych obecnie leczonych omalizumabem to osoby dorosłe, natomiast na podstawie publikacji *Tran 2016* oszacowano, że 78% dorosłych pacjentów z astmą alergiczną cechuje stężenie eozynofili ≥ 150 komórek/ μl . Biorąc pod uwagę te dane, oszacowano że wśród chorych kwalifikujących się obecnie do leczenia omalizumabem, równocześnie do terapii mepolizumabem kwalifikować będzie się 311 pacjentów w 2016 roku. Informacje o odsetku chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, którzy spełnialiby również kryteria dla omalizumabu uzyskano z badania *DREAM (Pavord 2012)*. Przyjęto, że do terapii omalizumabem będą kwalifikowani pacjenci z astmą alergiczną i stężeniem IgE w przedziale 30-1500 IU/ml. W badaniu *DREAM* 50,49% chorych wykazywało astmę alergiczną, przy czym 88,6% miało stężenie IgE > 30 IU/ml (nie udało ustalić się dokładnie odsetka chorych z zawartością IgE w poszukiwanym przedziale, dlatego przyjęto odsetek > 30 IU/ml). Z danych tych wynika, że wśród populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, 44,73% (50,49% z astmą alergiczną \times 88,60% chorych z IgE > 30 IU/ml) będzie kwalifikowało się również do omalizumabu.

Wiedząc, że populacja chorych kwalifikujących się jednocześnie do obu leków biologicznych stanowi 44,73% populacji chorych kwalifikujących się do mepolizumabu, obliczono liczebność całej populacji kwalifikującej się do tego leku, dzieląc oszacowaną liczbę chorych kwalifikujących się do obu terapii przez ten odsetek. Obliczona w ten sposób populacja docelowa dla mepolizumabu, zaokrąglona w dół do pełnych wartości stanowi wariant podstawowy analizy i wyniesie **696** chorych w 2016 roku. Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej, wykorzystane dane oraz obliczenia wykonane na

poszczególnych etapach oszacowania przedstawiono dokładnie w analizie wpływu na budżet (*Aestimo BIA 2016*).

1.6. Interwencja

1.6.1. Opis ocenianej interwencji – Nucala® (mepolizumab)

Mepolizumab został dopuszczony do obrotu już po opublikowaniu większości odnalezionych wytycznych klinicznych, jednak w części z nich wymieniany jest jako innowacyjna terapia molekularna możliwa do zastosowania u chorych z astmą ciężką i utrzymującą się eozynofilią we krwi (*Ansarin 2015, Chung 2014, Serrano 2015*). Najnowsze zalecenia GINA wskazują, iż produkt leczniczy Nucala® należy stosować na 5. stopniu leczenia (*GINA 2016*). Lek ten stosowany jest jako leczenie uzupełniające (terapia *add-on*) do stosowanego leczenia przeciwastmatycznego u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (*ChPL Nucala® 2016*). Terapia ta stosowana jest jako leczenie przewlekłe, którego czas trwania określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia z programu lekowego. Po upływie 36 miesięcy leczenia mepolizumabem w ramach programu lekowego może zostać ono przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu.

Obecnie dawkę zalecaną stanowi 100 mg mepolizumabu podawanego podskórnie raz na 4 tygodnie. W oparciu o wyniki badania II fazy (NCT01366521; *Pavord 2012*), w którym mepolizumab podawano również dożylnie (z ang. *intravenously*) w dawkach 75 mg, 250 mg oraz 750 mg należy zauważyć, że terapia lekiem we wszystkich trzech ocenianych dawkach wiązała się ze znamienym zmniejszeniem częstości występowania zaostrzeń w porównaniu do placebo. W kolejnym z badań II fazy, w których chorzy otrzymywali mepolizumab w podaniu podskórnym lub dożylnym w różnych dawkach potwierdzono ponadto, że podawanie leku wiązało się z zależną od dawki redukcją stężenia eozynofili we krwi. Zmniejszenie to było porównywalne wśród pacjentów, którym podawano lek podskórnie w dawce 125 mg oraz dożylnie w dawce 75 mg (*Pouliquen 2015*). Dane te, w połączeniu z wynikami pochodzącymi z oszacowań w oparciu o model inhibicji eozynofili we krwi (przyjęto, iż bezwzględna biodostępność leku w podaniu podskórnym wynosi 75%) pozwoliły na wybranie dawek 100 mg mepolizumabu podawanego podskórnie oraz 75 mg mepolizumabu podawanego dożylnie jako ocenianych w badaniu III fazy *MENSA* (NCT01691521; *Ortega 2014*), gdzie odnotowano ich podobną efektywność kliniczną (*FDA 2014*). Zarówno w opinii amerykańskiej agencji FDA (*FDA 2014*), jak i europejskiej EMA (*EMA 2016*) i brytyjskiej agencji HTA NICE (*NICE 2016*), mepolizumab podawany w tych dwóch dawkach charakteryzuje się zbliżoną skutecznością. Z uwagi na powyższe do oceny produktu leczniczego Nucala oprócz dawki 100 mg mepolizumabu podawanego podskórnie (obecnie zalecanej) została wybrana również dawka 75 mg w podaniu dożylnym (celem poszerzenia analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 25 lutego 2016 r. (*ChPL Nucala® 2016*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Nucala® (mepolizumab)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/15/1043/001 EU/1/15/1043/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	02.12.2015 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	03.12.2015 r.
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Nucala 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 100 mg mepolizumabu. Po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 100 mg mepolizumabu. 	
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.	
Kod ATC	R03DX09	
Mechanizm działania	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.	
Wskazania	Produkt leczniczy Nucala wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową	

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><i>Dorośli:</i> Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie. Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Konieczność kontynuowania leczenia powinna być określana przez lekarza, co najmniej raz w roku, na podstawie oceny ciężkości choroby oraz poziomu kontroli zaostrzeń.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nucala u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane, które dotyczą dzieci w wieku od 12 do 18 lat są bardzo ograniczone, dlatego nie można sformułować żadnych zaleceń.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku:</i> Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek i wątroby:</i> Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Sposób podawania:</p> <p>Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny. Może być podawany w górną część ramienia, udo lub brzuch. Proszek należy rozpuścić przed podaniem i sporządzony roztwór stosować natychmiast.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Produkt leczniczy Nucala nie jest wskazany 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. Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Nucala. Jeśli to konieczne, dawki kortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo pod kontrolą lekarza.</p> <p>Nadwrażliwość i reakcje związane z podawaniem: Po zastosowaniu produktu leczniczego Nucala występowały ostre i opóźnione, ogólnoustrojowe reakcje, w tym reakcje nadwrażliwości (np. 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.</p> <p>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 przeciwpasożytnicze. Jeśli pacjenci zarażą się pasożytami jelitowymi w czasie leczenia produktem leczniczym Nucala i nie odpowiadają na leczenie przeciwpasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>Ciąża: Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania mepolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Mepolizumab przenika przez barierę łożyskową u małp. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu ludzkiego nie jest znane. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Nucala w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nucala u kobiet w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>Karmienie piersią: Brak danych dotyczących przenikania mepolizumabu do mleka ludzkiego. Jednakże mepolizumab był wydzielany do mleka małp cynomolgus w stężeniach mniejszych niż 0,5% stężeń wykrytych w osoczu. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Nucala, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p>

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Płodność: Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia przeciw-IL-5 na płodność.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Zarówno enzymy cytochromu P450, pompy błonowe (*efflux pump*), jak i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu mepolizumabu. Wykazano, że zwiększone stężenia prozapalnych cytokin (na przykład IL-6), za pośrednictwem interakcji z ich pokrewnymi receptorami na hepatocytach, hamują powstawanie enzymów CYP450 i nośników leków, jednak zwiększenie stężenia układowych markerów prozapalnych w ciężkiej astmie jest minimalne i nie ma dowodów, na ekspresję receptora alfa IL-5 na hepatocytach. Dlatego prawdopodobieństwo interakcji mepolizumabu z innymi lekami jest małe.

Nucala nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nucala nie zawiera środków konserwujących, dlatego roztwór należy sporządzać w warunkach aseptycznych.

Instrukcja sporządzenia roztworu

1. Zawartość fiolki rozpuścić w 1,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, najlepiej używając strzykawki o objętości od 2 do 3 ml i igły 21G. Strumień jałowej wody należy skierować pionowo na środek krążka liofilizatu. Podczas rozpuszczania, które powinno być przeprowadzane w temperaturze pokojowej, należy kolistymi ruchami, delikatnie obracać fiolkę przez 10 sekund, co 15 sekund, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Uwaga: W trakcie postępowania nie wolno wstrząsać sporządzanym roztworem, gdyż może to doprowadzić do powstania piany lub wytrącenia osadu. Zazwyczaj w ciągu 5 minut od dodania jałowej wody do wstrzykiwań, proces przygotowania roztworu jest zakończony, ale może to zająć więcej czasu.

2. W przypadku stosowania mechanicznego urządzenia (wyrząsarka obrotowa) do sporządzenia roztworu produktu leczniczego Nucala, rozpuszczenie można przeprowadzić przez wirowanie z prędkością 450 obrotów na minutę, nie dłużej niż 10 minut. Alternatywnie, dopuszczalne jest rozpuszczenie przez wirowanie z prędkością 1000 obrotów na minutę, nie dłużej niż 5 minut.

3. Po sporządzeniu roztworu produktu leczniczego Nucala, należy przed zastosowaniem obejrzeć go, czy nie zawiera cząstek stałych i czy jest przejrzysty. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowy, bez widocznych cząstek. Jednak występowanie małych pęcherzyków powietrza jest spodziewane i akceptowalne. Jeżeli w roztworze pozostały cząstki stałe lub jeśli roztwór jest mętny lub mleczny, roztwór należy wyrzucić.

4. Jeśli przygotowany roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, musi być:

- chroniony przed światłem słonecznym
- przechowywany w temperaturze poniżej 30°C, nie wolno go zamrażać
- wyrzucony, jeśli nie został użyty w ciągu 8 godzin od przygotowania.

Sposób podawania

1. Do podawania podskórnego zalecane jest stosowanie strzykawki polipropylenowej o objętości 1 ml z jednorazową igłą od 21G do 27G x 0,5 cala (13 mm).
2. Tuż przed podaniem należy pobrać 1 ml przygotowanego roztworu produktu leczniczego Nucala. Nie wstrząsać sporządzonym roztworem w trakcie postępowania, ponieważ może to prowadzić do powstania piany lub wytrącenia precypitatu.
3. 1 ml roztworu (odpowiadający 100 mg mepolizumabu) należy wstrzyknąć podskórnym w ramię, udo lub brzuch.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

1.6.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać produktu leczniczego Nucala® nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 25/02/2016).

1.6.1. Przegląd aktualnych rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej interwencji

1.6.1.1. Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Nucala® nie był poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

1.6.1.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Nucala® w leczeniu uzupełniającym pacjentów chorych na ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Na stronach CADTH, IQWiG i SMC odnaleziono informację o trwających przygotowaniach do rozpoczęcia procesu oceny mepolizumabu (*CADTH 2015, IQWiG 2016, SMC 2016*). Natomiast na stronie AWMSG zamieszczono informację o odroczeniu decyzji dotyczącej produktu leczniczego Nucala® ze względu na planowaną ocenę NICE (*AWMSG 2015*). Ostateczna decyzja NICE ma ukazać się w lipcu 2016 r., a na stronach tej agencji odnaleziono jedynie informację odnośnie wstępnej, negatywnej opinii ekspertów dotyczącej finansowania mepolizumabu, która w chwili obecnej podlegać będzie szerokim konsultacjom, a więc jak podkreśla agencja może jeszcze ulec zmianie (*NICE 2016*). Warto jednak podkreślić, że dobór komparatorów w przedłożonej do NICE analizie, zaakceptowany przez ekspertów tej agencji, był tożsamy z terapiami uwzględnionymi w ramach niniejszego raportu – leżeniem standardowym oraz z zastosowaniem omalizumabu (w ramach porównania pośredniego). Należy także zwrócić uwagę, że populacja docelowa dla mepolizumabu w ramach analizy przedłożonej do NICE (dorośli chorzy z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (1.) z poziomem eozyno-

fili we krwi ≥ 150 komórek/ μL w momencie rozpoczęcia terapii i (2.) ≥ 4 zaostrzeniami w ciągu ostatniego roku lub otrzymujący kortykosteroidy systemowe) nie pokrywa się z tą przyjętą w niniejszym wniosku.

Data ostatniego wyszukiwania: 5 kwietnia 2016 r.

1.7. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) 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 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Mepolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w leczeniu chorych na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową, jako leczenie wspomagające do leczenia standardowego, rekomendowanym wytycznymi klinicznymi (GINA 2016).

Zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Asthma* i *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, przyjętymi w Polsce, **astmę ciężką, oporną na leczenie** rozpoznaje się w sytuacji, gdy wymaga ona zastosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z długo działającym β_2 -agonistą (LABA), ewentualnie lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną lub doustnego glikokortykosteroidu (OCS) przez $\geq 50\%$ ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana (GINA 2015, Chung 2014, Nizankowska-Mogilnicka 2015).

Brak kontroli objawów w przypadku astmy ciężkiej, odpornej na leczenie pomimo farmakoterapii prowadzi do występowania ciężkich zaostrzeń mogących zagrażać życiu oraz powodujących postępującą utratę czynności płuc. Ponadto konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów związana jest z licznymi powikłaniami (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zwiększone ryzyko zakażeń, otyłość, ścieńczenie skóry, łatwe powstawanie wylewów krwawych, osłabienie siły mięśniowej, osteoporoza czy zaćma) (GINA 2015). Brak skutecznej terapii pozwalającej kontrolować objawy i ryzyko zaostrzeń, a także ograniczyć zużycie kortykosteroidów systemowych stanowi główną, niezaspokojoną potrzebę tej grupy chorych.

Ponieważ mepolizumab jest terapią dodaną do leczenia standardowego, powyższa definicja astmy ciężkiej, odpornej na leczenie jednocześnie określa szczegółowo komparator – czyli wspomniane **leczenia standardowe (SoC)**, które jest zgodne z wytycznymi klinicznymi (GINA 2015), dostępne i refundowane w polskich warunkach i obejmuje w leczeniu przewlekłym: ICS (beklometazon, budesonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon), LABA (formoterol, salmeterol), LTRA (montelukast), mety-

loksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina), a także OCS (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) (niektóre z substancji czynnych dostępne są w postaci preparatów złożonych). Wytyczne kliniczne wśród leków stosowanych w leczeniu przewlekłym astmy wymieniają także długo działające leki przeciwocholinergiczne – tiotropium, jednak w warunkach polskich preparat Spiriva Respimat zawierający tę substancję czynną, który zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego mógłby być stosowany w leczeniu astmy nie jest refundowany w tym wskazaniu.

Dodatkowo w polskich warunkach u części chorych z astmą ciężką alergiczną IgE zależną istnieje możliwość zastosowania leczenia uzupełniającego lekiem biologicznym – omalizumabem. Terapia ta rekomendowana jest przez liczne zagraniczne (*Chung 2014, CTS 2012, BTS-SIGN 2014, GINA 2015, GINA 2016, Sveum 2012, WLDI 2013, Va-DoD 2009*), jak i polskie wytyczne praktyki klinicznej (*Bodzenta-Łukaszyk 2015*). W Polsce omalizumab objęty jest refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)” (*MZ 25/02/2016*). W trakcie trwania tego programu odnotowano poprawę w zakresie kontroli objawów choroby (zmniejszenie wartości osiąganych w kwestionariuszu ACQ o 1,45 punktu) oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń, zarówno wymagających porady ambulatoryjnej, jak i hospitalizacji (odpowiednio średnio o 3,1 i 1,27 zaostrzenia). Redukcji uległa także ilość przyjmowanych SCS o 7,72 mg. Przyczyniło się to do poprawy jakości życia chorych – średni wynik kwestionariusza AQLQ wzrósł o 1,86 punktu (*Jahnz-Różyk 2015*).

Możliwość zastosowania leczenia biologicznego umożliwia kontrolę objawów choroby i uniknięcie konieczności przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów, co w polskich warunkach dotyczy tylko u części chorych z astmą alergiczną IgE-zależną. W przypadku braku cech astmy alergicznej IgE-zależnej wśród pacjentów polskich nadal występuje więc niezaspokojona potrzeba kliniczna. Sytuację tą może zmienić mepolizumab, inny lek biologiczny, możliwy do zastosowania u pacjentów z astmą przebiegającą z eozynofilią.

Należy zaznaczyć, że część pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie kwalifikuje się zarówno do omalizumabu, jak również mepolizumabu (przy występowaniu cech astmy alergicznej IgE zależnej z współistniejącą eozynofilią). W przypadku tej grupy chorych, jako komparator można wskazać zatem drugi lek biologiczny – **omalizumab**.

W związku z powyższym zasadne jest przyjęcie jako komparatorów dla mepolizumabu stosowanego jako leczenie dodane:

- leczenia standardowe (SoC) (w badaniach odpowiadające interwencji w grupie kontrolnej) lub
- omalizumabu stosowanego jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego.

1.8. Dobór punktów końcowych

Celem skutecznego leczenia astmy jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej chorego oraz zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, zwłaszcza ciężkich, zagrażających życiu i prowadzących do postępującej utraty czynności płuc i utrwalonej obturacji oskrzeli (*Nizankowska-Mogilnicka 2015*).

Zmniejszenie częstości **klinicznie istotnych zaostrzeń choroby (wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub podania doustnych kortykosteroidów)** stanowi istotny element oceny efektywności terapii, jako iż są one szczególnie częste u chorych z astmą ciężką, znacznie pogarszając ich jakość życia, a także są powodem licznych obciążeń ponoszonych przez system opieki zdrowotnej. Jest to punkt końcowy istotny klinicznie i oceniany w rzeczywistej praktyce klinicznej w procesie leczenia astmy – kryterium astmy niekontrolowanej. Ocenę tego punktu stanowi także **czas do wystąpienia zaostrzenia astmy**.

Ocenie należy także poddać ogólną **kontrolę objawów astmy**. Ocena ta może być dokonana za pomocą uznanego wytycznymi klinicznymi (*GINA 2015*) kwestionariusza **Asthma Control Questionnaire (ACQ)**, który stanowi zwalidowane narzędzie służące do pomiaru stopnia kontroli choroby lub zmian stopnia kontroli choroby wynikających ze stosowanego leczenia lub zmian zachodzących spontanicznie (*Juniper 1999b*). Wyniki osiągnięte w kwestionariuszu mieszczą się w granicach 0-6 (wyższy wynik oznacza pogorszenie) i na tej podstawie chory może być sklasyfikowany jako osoba z astmą dobrze kontrolowaną lub z astmą słabo kontrolowaną (odpowiednio wyniki $\leq 0,75$ lub $\geq 1,5$), a minimalna istotna klinicznie różnica wyników wynosi 0,5. Wartości te odnoszą się do pełnej wersji kwestionariusza zawierającego 7 pytań, jednak wersje skrócone (ACQ-6 i ACQ-5) dają podobne rezultaty (*Juniper 2005, Juniper 2006*).

Dodatkowo ocenie należy poddać zachodzącą podczas stosowania ocenianej interwencji zmianę 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.

Zarówno postęp choroby (utrata czynności płuc i cechy utrwalonej obturacji), jak i kontrolę astmy w codziennej praktyce ocenia się wykonując badania spirometryczne – **badania czynnościowe układu oddechowego**, obejmujące przede wszystkim pomiar FEV₁, (przed i po podaniu leku rozszerzającego

oskrzela, aby ocenić rzeczywistą utrwaloną obturację) oraz PEF (który może być samodzielnie wykonywany przez pacjenta).

Ze względu na charakter ocenianego schorzenia, tj. o przewlekłym, złożonym charakterze wpływającym na jakość życia chorych, wskazana jest również ocena tego parametru. Narzędziem oceny jakości życia zwalidowanym do stosowania w populacji chorych z astmą są kwestionariusz ***Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*** lub jego inne wersje (*Juniper 1992, Juniper 1999, Juniper 1999a*), a także kwestionariusz ***St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)***. 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*). Z kolei 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). Poszczególnym odpowiedziom 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 (*ATS 2009, Jones 1991, Kuźniar 2000*), a klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (*Jones 2005*).

Przebieg astmy ciężkiej, odpornej na leczenie związany z brakiem kontroli objawów i nawracającymi istotnymi klinicznie zaostrzeniami wiąże się bezpośrednio ze zwiększeniem ryzyka zgonu (w przebiegu zaostrzeń wymagających wizyt na oddziałach ratunkowych, hospitalizacji lub intubacji), jak również pośrednio z przyspieszoną, postępującą utratą czynności płuc co może wpływać na **przeżycie całkowite**. Należy jednak wziąć pod uwagę, że ocena tych parametrów może być trudna do przeprowadzenia i wymagałaby prób klinicznych o bardzo dużej liczebności i wieloletnim okresie obserwacji.

Istotne jest także przeprowadzenie oceny **bezpieczeństwa** stosowanej terapii – ocena częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia.

Przyjęta w analizie ekonomicznej jednostka wyników zdrowotnych - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years, QALY*), jest rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Me-

dycznych i Taryfikacji miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 4/01/2010).

1.9. Zakres analiz

1.9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 4/01/2010), 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 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 23. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	dorośli chorzy na ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie (lub 75 mg dożylnie*) co 4 tygodnie, stosowany jako leczenie uzupełniające do leczenia standardowego
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> leczenie standardowe (SoC); omalizumab stosowany jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego, w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	klinicznie istotne zaostrzenia astmy (wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub podania doustnych kortykosteroidów), czas do zaostrzenia astmy, kontrola objawów astmy (ACQ), zmniejszenie zużycia leków przeciwastmatycznych (a zwłaszcza doustnych glikokortykosteroidów), badania czynnościowe układu oddechowego (FEV ₁ , przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, PEF), jakość życia (SGRQ, AQLQ), przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia)

Parametr	Kryteria włączenia
Rodzaj badań (S, z ang. study)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT

* dawka 75 mg w podaniu dożylnym odpowiada obecnie zalecanej dawce 100 mg w podaniu podskórnym i została wybrana do oceny skuteczności leku, co zostało poparte informacjami z charakterystyki produktu leczniczego oraz z protokołów badań DREAM oraz MEN-SA oraz ewaluacji leku przeprowadzonej przez EMA, FDA i NICE (ChPL Nucala® 2016, EMA 2016, FDA 2014, NICE 2016, Ortega 2014, Pavord 2012).

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*).

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Nucala® w populacji docelowej określonej we wniosku, tj. chorych z ciężką astmą eozynofilową.

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 rozważenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie należy przyjąć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie podstawowej przy zastosowaniu horyzontu dożywotniego należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania mepolizumabu w terapii ciężkiej, opornej na leczenia astmy eozynofilowej oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Nucala® obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy przeprowadzić w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne HTA (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 04/01/2010*).

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza dotycząca refundacji preparatu Nucala® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia mepolizumabem, jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Nucala® w wykazie leków refundowanych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem leku Nucala®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej w Polsce, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych oraz wytycznych klinicznych.

Analiza powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosz-

tów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z obu perspektyw.

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

2. Piśmiennictwo

- Aestimo BIA 2016** Kaczor MP, Wójcik R, Pawlik D, Serafin B, Rolka M. Mepolizumab (Nucala®) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza wpływu na budżet.. Aestimo, Kraków 2016.
- Ansarin 2015** Ansarin K, Attaran D, Jamaati H, Masjedi MR, Abtahi H, Alavi A, Aliyali M, Asnaashari AM, Farid-Hosseini R, Ghayumi SM, Ghobadi H, Ghotb A, Halvani A, Nemati A, Rahimi Rad MH, Rahimian M, Sami R, Sohrabpour H, Tavana S, Torabi-Nami M, Vahedi P. Approach to Patients with Severe Asthma: a Consensus Statement from the Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF), Iran. *Tanaffos*. 2015;14(2):73-94.
- Antonicelli 2004** Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):723-9.
- AOTMiT 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- ATS 2000** Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2341e51.
- AWMSG 2015** All Wales Medicines Startegy Group. Mepolizumab (Nucala®). Reference No. 405. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/405> Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Barnes 1998** Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1209-18.
- Barnes 2012** Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):48-59.
- Baros 2015** Baros P. Badania czynnościowe układu oddechowego. W: *Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015*; 617-630.
- Bel 2011** Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wagener AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH; Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-7.
- Bodzenta-Łukaszuk 2015** Bodzenta-Łukaszuk A, Fal AM, Jassem E, Kowalski ML, Kuna P, Kupczyk M. The statement of the Polish Society of Allergology experts on the treatment of difficult-to-treat asthma. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(4):324-34.
- Bożek 2015** Bożek A, Kozłowska R, Kołodziejczyk K, Jarzab J. Epidemiologia chorób alergicznych u ludzi starszych w Polsce. *Alergologia Polska* 2015; 2(3):111–116.
- BTS-SIGN 2014** British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. October 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/141/index.html> Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Bush 2011** Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(2):115-21.
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Mepolizumab. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/mepolizumab>

- Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- ChPL Cortare 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Cortare. Dostępne online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- ChPL Nucala® 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Nucala. Dostępne online pod adresem: <http://www.gsk.com.pl/produkty/nucala-100mg-proszek-do-sporzadzania-roztworu-do-wstrzykiwan.html>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- ChPL Xolair 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Xolair. 09/07/2015 Xolair -EMA/H/C/000606 - PSUSA/2214. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Chung 2014** Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73
- Chung 2015** Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet.* 2015;386(9998):1086-96.
- Chung 2015** Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet.* 2015; 386(9998):1086-96.
- CTS 2012** Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, Fitzgerald M, Leigh R, Watson W, Boulet LP; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J.* 2012;19(2):127-64.
Dostępne online pod adresem:
http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/2012_CTS_Asthma_%20Executive_%20Summary.pdf
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- de Groot 2015** de Groot JC, ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res* 2015; 1: 00024–2015 doi: 10.1183/23120541.00024-2015
- Doboszyńska 2006** Doboszyńska A. Stan astmatyczny. *Przew Lek* 2006; 2: 54-57.
- Doboszyńska 2008** Doboszyńska A, Swietlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:231-41.
- Dougherty 2009** Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):193-202.
- EMA 2016** European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Nucala. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.

- ERS 2015** European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 12 Adult asthma. Dostępne online pod adresem: <http://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- FDA 2014** FDA. Clinical pharmacology review. Mepolizumab.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM479964.pdf>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Fernandes 2014** Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, Cruz AA. Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2014; 40(4):364-72.
- Gamble 2007** Gamble J, Fitzsimons D, Lynes D, Heaney LG. Difficult asthma: people's perspectives on taking corticosteroid therapy. *J Clin Nurs.* 2007;16(3A):59-67.
- Garin 2015** Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, Lara E, Koskinen S, Tobiasz-Adamczyk B, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; pii: glv128. doi: 10.1093/gerona/glv128
- GH 2015** Group Health. Asthma Diagnosis and Treatment Guideline. July 2015.
Dostępne online pod adresem: <https://provider.ghc.org/all-sites/guidelines/asthma.pdf>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- GINA 2015** Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2015.
- GINA 2016** Global Initiative for Asthma. A Pocket Guide for Health Professionals. Updated 2016
- GUS 2011** Koehne N, Lednicki B, Piekarzewska M, Wieczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011.
- Hanania 2013** Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-11.
- Hasegawa 2015** Hasegawa K, Stoll SJ, Ahn J, Bittner JC, Camargo CA Jr. Prevalence of eosinophilia in hospitalized patients with asthma exacerbation. *Respir Med.* 2015;109(9):1230-2.
- 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 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Holgate 2003** Holgate ST. The ENFUSOMA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multi-centre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-7.
- Hoskins 2000** Hoskins G, McCowan C, Neville RG et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24.
- Hyland 2015** Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res.* 2015;24(3):631-9.

- ICS-NCCP 2015** Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN, Maturu VN, Sehgal IS, Muthu V, Prasad KT, Yenge LB, Singh N, Behera D, Jindal SK, Gupta D, Balamugesh T, Bhalla A, Chaudhry D, Chhabra SK, Chokhani R, Chopra V, Dadhwal DS, D'Souza G, Garg M, Gaur SN, Gopal B, Ghoshal AG, Guleria R, Gupta KB, Haldar I, Jain S, Jain NK, Jain VK, Janmeja AK, Kant S, Kashyap S, Khilnani GC, Kishan J, Kumar R, Koul PA, Mahashur A, Mandal AK, Malhotra S, Mohammed S, Mohapatra PR, Patel D, Prasad R, Ray P, Samaria JK, Singh PS, Sawhney H, Shafiq N, Sharma N, Sidhu UP, Singla R, Suri JC, Talwar D, Varma S. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India*. 2015;32(Suppl 1):S3-S42.
- IQWiG 2016** Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A16-03] Mepolizumab - Benefit assessment according to § 35a SGB V
Dostępne onlin pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a16-03-mepolizumab-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7199.html>
Data ostatniego dostępu 5 kwietnia 2016 r.
- Jahnz-Rózyk 2014** Jahnz-Rózyk K. Ekonomia astmy w Polsce – analiza problemu. 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance. Kraków, 15-16.12.2014 r.
- Jahnz-Rózyk 2015** Jahnz-Rózyk K. Jak działają programy lekowe – modelowy program dla Polski. Seminarium naukowe: Innowacje w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Warszawa, 18 listopada 2015.
Dostępne online pod adresem: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-karina-jahnz-rozyk.pdf>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Jarvis 2012** Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, Howarth P, Krämer U, Baelum J, Loureiro C, Kasper L, Bousquet PJ, Bousquet J, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91-8.
- Jassem 2009** Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6:16-19.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- Juniper 1992** Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992; 47(2):76-83.
- Juniper 1999** Juniper E, Guyatt G, Cox F, Ferrie P, King D. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999; 14(1):32-38.
- Juniper 1999a** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999; 115:1265-70.
- Juniper 1999b** Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respir J*. 1999; 14:902-7.
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine*. 2005; 99:553-558.
- Juniper 2006** Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;

100(4):616-21

- Kania 2015** Kania A. B.11. Badanie plwociny. W: Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 642.
- Katz 2014** Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531-536.
- Komorowski 2011** Komorowski J, Samoliński BK. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 4(1): 22–29.
- Kowalski 2004** Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cirlić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9(4): 187-195.
- Krenke 2009** Krenke A. Astma oskrzelowa – aktualny stan wiedzy. *Medycyna i pasje*, kwiecień 2009. Dostępne online pod adresem: <http://czelej.com.pl/images/MiP%20Astma%20popr.pdf>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Krishnan 2006** Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, Krishnan JA. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):633-8.
- Kupryś-Lipińska 2010** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Niedodiagnozowanie i brak właściwej terapii astmy – badanie populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego (Polska). *Pneumonol Alergol Pol.* 2010;78(1):21-7.
- Kupryś-Lipińska 2015** Kupryś-Lipińska I. Problemy chorych na astmę ciężką. W: *Raport. Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce.* Maj 2015. Dostępne online pod adresem: http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- 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.
- Liebhart 2007** Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(6):367-74.
- Liebhart 2014** Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gładysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):757-62.
- Long 2005** Long AA. Addressing Unmet Needs In Asthma Care. W: Kaliner MA. *P&T DIGEST. Asthma Special Supplement to Managed Care* 2005; 14(11): 16-23.
- Luskin 2014** Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):544-52.e1-2.
- Łukaszyk 2013** Łukaszyk M, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 69-70.
- Malinowski 2013** Malinowski A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):821-

7.e1-5.

- Małolepszy 2006** Małolepszy J, Dębowski T. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Asta Immunologia* 2006; 11(2): 67-75.
- McDonald 2012** McDonald VM, Gibson PG. Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):670-7.
- Menzella 2015** Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S, Zucchi L. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hypereosinophilic diseases. *J Asthma Allergy*. 2015;8:105-14.
- Moore 2010** Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R Jr, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 25/02/2016** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27).
- NFZ 2016** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. Dostępne online pod adresem: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- NFZ Protokoły 2016** Narodowy Fundusz Zdrowia. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej. Dostępne online pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/ciezka-astma-alergiczna-protokoly,8.html>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence. Bronchial thermoplasty for severe asthma Interventional procedure guidance. Published: 23 January 2012. Dostępne online pod adresem: nice.org.uk/guidance/ipg419
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. Technology appraisal guidance. Published: 24 April 2013. Dostępne online pod adresem: nice.org.uk/guidance/ta278
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Asthma (eosinophilic, severe) - mepolizumab [ID798] Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Nizankowska-Mogilnicka** Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: *Interna Szczeklika* 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.

2015

- 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; 101(2):130-6.
- Ortega 2014** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207.
- Pavord 2012** Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-9.
- Pouliquen 2015** Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton SV, Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(12):1015-27.
- Price 2015** Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, Wenzel SE, Wilson AM, Small MB, Gopalan G, Ashton VL, Burden A, Hillyer EV, Kerkhof M, Pavord ID. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58.
- Price 2016** Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016;9:1-12.
- Quirce 2011** Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):466-71.
- Romantowski 2015** Romantowski J, Gawinowska M, Cyrny P, Jassem E, Chełmińska M, Niedożytko M. Asthma prevalence and risk factors analysis in Tricity university students' group. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(5):359-64.
- Samoliński 2014** Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Fałta E, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Komorowski J, Samolińska-Zawisza U, Sybilski AJ, Piekarska B, Nowicka A. *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP).* *Alergologia Polska* 2014; 1(1):10-18.
- Schleich 2014** Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, Peche R, Manise M, Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-32.
- Serrano 2015** Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, Pérez de Llano L, Soto Campos JG, Urrutia Landa I, García Hernández G. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51(5):235-46.
- Shaw 2015** Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, Pandis I, Bansal AT, Bel EH, Auffray C, Compton CH, Bisgaard H, Bucchioni E, Caruso M, Chanez P, Dahlén B, Dahlen SE, Dyson K, Frey U, Geiser T, Gerhardsson de Verdier M, Gibeon D, Guo YK, Hashimoto S, Hedlin G, Jeyasingham E, Hekking PP, Higenbottam T, Horváth I, Knox AJ, Krug N, Erpenbeck VJ, Larsson LX, Lazarinis N, Matthews JG, Middelveld R, Montuschi P, Musial J, Myles D, Pahuš L, Sandström T, Seibold W, Singer F, Strandberg K, Vestbo J, Vissing N, von Garnier C, Adcock IM, Wagers S, Rowe A, Howarth P, Wagener AH, Djukanovic R, Sterk PJ, Chung KF; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308-21.

- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Forthcoming Submission: mepolizumab (Nucala)
Dostępne online pod adresem:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/mepolizumab_Nucala
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Stevenson 1999** Stevenson FA, Wallace G, Rivers P, Gerrett D. 'It's the best of two evils': a study of patients' perceived information needs about oral steroids for asthma. *Health Expect.* 1999;2(3):185-194.
- Suruki 2012** Suruki RY, Davis KJ, Ortega HG. Frequency Of Asthma Exacerbation By Severity In Adult Patients Using A US Healthcare Claims Database. MeetingAbstracts.A5227 Conference: American Thoracic Society 2012 International Conference, May 18-23, 2012 • San Francisco, California.
- Sveum 2012** Sveum R, Bergstrom J, Brottmann G, Hanson M, Heiman M, Johns K, Malkiewicz J, Manney S, Moyer L, Myers C, Myers N, O'Brien M, Rethwill M, Schaefer K, Uden D. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Asthma. Updated July 2012.
Dostępne online pod adresem:
https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_respiratory_guidelines/asthma/
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015;42(2):140-7.
- Tran 2014** Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):19-24.
- Tran 2016** Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Va-DoD 2009** Department of Veterans Affairs. Department of Defense. Va/Dod Clinical Practice Guideline For Management Of Asthma In Children And Adults. Version 2.0 – 2009.
Dostępne online pod adresem:
http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/asthma/ast_2_sum.pdf
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Varas-Lorenzo 2007** Varas-Lorenzo C, Rodriguez LA, Maguire A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):376-83.
- von Bülow 2014** von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):759-67.
- Walford 2014** Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy.* 2014;7:53-65.
- Wener 2013** Wener RR, Bel EH. Severe refractory asthma: an update. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):227-35.

- WLDI 2013** Asthma. W: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (C A): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29. Dostępne online pod adresem: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47572>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.
- Zeiger 2014** Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatri DB, Gossage D, Tran TN. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(6):741-50.
- Zeiger 2016** Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(1):120-129.e3.
- ZUS 2016** Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.
Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 5 kwietnia 2016 r.r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu astmy w Polsce.

Tabela 24. Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu astmy w Polsce (MZ 25/02/2016).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op. 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	49,34	49,34	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op. 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,05	37,11	30,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,76
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op. 400 daw. (2 poj.po 200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	60,48	73,48	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	17,72
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną, 1 op. 400 daw. (2 poj.po 200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	75,06	94,16	94,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,33
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 mg+µg/dawkę, poj. po 180 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162,00	186,25	176,04	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,01
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,35	75,45	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,14	68,93	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,17
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	64,41	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,65
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę, 1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	76,89	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,13
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę, 1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	50,84	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,49
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	31,10	40,09	36,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,63
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	15,55	21,12	18,33	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,99
Budesonidum	Budiair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	65,55	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań 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	52,92	65,55	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,90	24,64	18,33	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,51
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,40	41,45	36,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,99
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	46,12	57,75	57,52	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,43
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	45,90	57,52	57,52	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	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	66,37	81,16	81,16	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml, 20 amp.a 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	52,92	65,63	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
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	64,13	77,40	65,63	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,97

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań 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 - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	57,34	69,53	57,52	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,21
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	81,42	97,96	81,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,00
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml, 20 poj.po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	66,42	81,21	81,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,25
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 daw	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,01	30,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	16,66
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 100 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	40,06	30,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,71
Budesonidum	Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	65,55	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79
Budesonidum	Ribupir, 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	52,92	65,55	61,09	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	127,50	117,36	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,34
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	54,24	66,55	58,68	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,07
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	112,23	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	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	62,87	75,53	58,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,15
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 60 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	64,36	77,18	58,68	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,70
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	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	110,40	129,36	112,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,33
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg, 120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	125,28	146,62	146,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg, 60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,64	76,85	73,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,94
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg, 120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	88,45	103,95	73,31	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	37,04
<i>Ciclesonidum</i>	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg, 60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	44,23	53,87	36,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,41
<i>Fenoterolum</i>	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę, 1 poj.po 10 ml (200 daw.)	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	20,30	25,60	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,45
<i>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</i>	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	18,36	22,20	10,45	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,95
<i>Fenoterolum + Ipratropii bromidum</i>	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.a 200 dawek	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	24,84	30,81	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	16,18
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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 z kortykosteroidami w niskich dawkach	63,72	78,10	78,10	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	81,00	97,80	97,80	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	96,75	115,02	112,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,99
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	63,72	78,10	78,10	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	81,00	97,80	97,80	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	97,20	115,50	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,47
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną, 120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,48	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,88
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną, 120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	176,35	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	67,32

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną, 120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78,00	93,09	78,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,19
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	83,58	98,95	78,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,05
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	107,84	125,98	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,38
<i>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</i>	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	142,89	163,47	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	54,44
<i>Fluticasonum</i>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg, 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	27,00	32,04	12,22	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	23,02
<i>Fluticasonum</i>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg, 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,16	34,86	15,27	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,79
<i>Fluticasonum</i>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg, 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	58,32	67,85	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	40,50
<i>Fluticasonum</i>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg, 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,64	66,07	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	38,72
<i>Fluticasonum</i>	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg, 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	112,78	128,40	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	72,64

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml, 10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	29,94	37,55	28,76	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	11,99
Fluticasonum	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml, 10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	72,71	88,82	81,16	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,86
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną, 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,90	21,99	6,11	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,08
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	29,70	34,88	12,22	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,86
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną, 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	59,40	68,98	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	41,63
Fluticasonum	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną, 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	102,60	117,71	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	61,95
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną, 60 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	33,26	41,53	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,18
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną, 60 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,41	74,46	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,70
Fluticasonum	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg, 120 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	61,13	74,18	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	18,42

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluticasolum</i>	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg, 120 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	122,26	142,35	122,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,84
<i>Formoterolum</i>	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę, 1 szt. (1 poj.a 120 daw.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,52	120,15	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,08
<i>Formoterolum</i>	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	57,24	69,65	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,61
<i>Formoterolum</i>	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg, 60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,52	59,45	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,41
<i>Formoterolum</i>	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	47,74	59,68	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,64
<i>Formoterolum</i>	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg, 120 szt (2 but.po 60 szt.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,08	114,43	114,43	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<i>Formoterolum</i>	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg, 180 szt (3 but.po 60 szt.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	144,14	167,42	167,42	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,60
<i>Formoterolum</i>	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg, 1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,09	115,49	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,42
<i>Formoterolum</i>	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę, 1 inh.po 60 daw.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	40,75	28,62	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Formoterolum</i>	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	53,55	53,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
<i>Formoterolum</i>	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,57	60,55	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,51
<i>Formoterolum</i>	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 120 szt.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,11	114,47	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
<i>Formoterolum</i>	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg, 120 kaps.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	96,12	114,48	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,41
<i>Formoterolum</i>	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg, 60 kaps.(6 blist.po 10 kaps.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	48,55	60,53	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,49
<i>Ipratropii bromidum</i>	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg, 10 ml (200 daw.)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	15,40	20,90	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,56
<i>Ipratropii bromidum</i>	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	11,61	15,11	10,45	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,86

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ipratropii bromidum</i>	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	19,44	25,14	20,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,80
<i>Hydrocortisonum</i>	Hydrocortisonum-SF, tabl., 10 mg, 60 szt.	82.7, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - hydrokortyzon	13,53	18,55	18,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,57
<i>Methylprednisolonum</i>	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	10,53	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39
<i>Methylprednisolonum</i>	Medrol, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,50	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,43
<i>Methylprednisolonum</i>	Medrol, tabl., 16 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	33,48	43,94	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, tabl., 8 mg, 30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, tabl., 4 mg, 30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,40	8,10	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,27
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, tabl., 16 mg, 30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,55	28,99	28,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methylprednisolonum</i>	Metypred, tabl., 4 mg, 30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,38
<i>Methylprednisolonum</i>	Metypred, tabl., 16 mg, 30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
<i>Mometasonum</i>	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę, 1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	81,00	96,13	73,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,22
<i>Montelukastum</i>	Astmodil, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,52	27,28	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,18
<i>Montelukastum</i>	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	11,88	15,56	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,92
<i>Montelukastum</i>	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	14,04	18,39	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,84
<i>Montelukastum</i>	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	15,12	19,53	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,98
<i>Montelukastum</i>	Milukante, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	22,57	29,43	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	10,33
<i>Montelukastum</i>	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	12,10	15,80	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,16

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań 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	14,04	18,39	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,84
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	11,23	14,88	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,24
Montelukastum	Monkasta, tabl. powł., 10 mg, 28 szt.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	20,52	27,28	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,18
Montelukastum	Montelukast Aurobindo, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,60	24,21	24,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,26
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,21	11,71	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,07
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	10,15	14,31	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,76
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,28	23,87	23,87	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,16
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	25,92	32,95	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	13,85
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	12,31	16,02	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	8,38

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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	15,12	19,53	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,98
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl. (blis.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,20	20,10	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	12,46
Montelukastum	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl. (blis.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	16,42	20,89	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	11,34
Montelukastum	Promonta, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl. (blis.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	21,55	28,36	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	9,26
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	7,13	10,59	10,59	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,18
Montelukastum	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	8,91	13,01	13,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,90
Montelukastum	Romilast, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,82	24,44	24,44	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,33
Montelukastum	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg, 28 szt. (4 blis.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	17,28	23,87	23,87	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	7,16
Montelukastum	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg, 28 szt. (4 blis.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	7,56	11,03	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	3,39

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Symbicort 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	9,72	13,86	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%	4,31
Natrii cromoglicas	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml, 50 poj.po 2 ml	202.0, Wziewne kromony	31,32	40,32	40,32	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabum	742,50	779,63	779,63	B.44.	bezpłatne	0 zł
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk. 1 ml	1102.0, Omalizumabum	1 485,00	1 559,25	1 559,25	B.44.	bezpłatne	0 zł
Prednisolonum	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,72	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	8,39	1,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,39
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	12,41	7,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,46
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	20,78	14,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,69
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	28,58	28,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	30,32	30,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33
<i>Salbutamolom</i>	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg, 1 poj. a 200 dawek	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	8,75	12,78	12,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Salbutamolom</i>	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę, 200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	22,24	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,11
<i>Salbutamolom</i>	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę, 200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny)	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	37,30	44,80	28,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	22,07
<i>Salbutamolom</i>	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg, 1 poj. (200 dawek)	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	8,82	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Salbutamolom</i>	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj. po 200 daw.	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	9,94	14,03	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Salbutamolom</i>	Ventolin, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml, 20 amp. po 2,5 ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	14,04	15,58	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,58
<i>Salbutamolom</i>	Ventolin, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml, 20 amp. po 2,5 ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	17,25	19,78	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,37

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Salmeterolum</i>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,99
<i>Salmeterolum</i>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 50 µg/dawkę inhalacyjną, 90 szt. (9 blist.po 10 szt. + inhalator	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	73,55	89,30	85,85	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,25
<i>Salmeterolum</i>	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	97,20	115,61	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,54
<i>Salmeterolum</i>	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę, 120 dawek	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	52,02	64,17	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	10,13
<i>Salmeterolum</i>	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	62,42	75,10	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,06
<i>Salmeterolum</i>	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	64,15	76,91	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	22,87
<i>Theophyllinum</i>	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,18	7,21	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Theophyllinum</i>	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,22	7,95	4,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,35
<i>Theophyllinum</i>	Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	8,10	10,60	7,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,60
<i>Theophyllinum</i>	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,29	8,37	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,57
<i>Theophyllinum</i>	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	8,42	12,00	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,00
<i>Theophyllinum</i>	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	8,51	12,09	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,09
<i>Triamcinolonum</i>	Polcortolon, tabl., 4 mg, 20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,65	21,22	21,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,37

B.44. – oznaczenia numerów załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 25/02/2016).

3.2. Program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”

Tabela 25. Program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci powyżej 12 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; konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny); częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy; całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml; stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml; spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt), 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, 	<p>1. Dawkowanie</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. Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Lek powinien być podawany w ramach hospitalizacji w oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym, tylko przez lekarza specjalistę z zakresu alergologii lub pulmonologii, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej astmy alergicznej oraz leczeniu anafilaksji. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie); test RAST (opcjonalnie); pomiar masy ciała; punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej); kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień); test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; morfologia krwi i badania i biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny, stężenie mocznika, OB, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie AIAT, stężenie AspAT, próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; analiza leków przeciwastrmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie do-

- d) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,
- e) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV₁ <60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%),
- f) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5.0 punktów),
- 7) masa ciała 20-150 kg;
- 8) niepalenie tytoniu;
- 9) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.

2. Przeciwwskazania do stosowania omalizumabu:

- 1) nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze;
- 2) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy;
- 3) ciąża;
- 4) karmienie piersią;
- 5) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi.

3. Kryteria wyłączenia:

- 1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
- 2) niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia:
 - 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: – 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 AQLQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem); – zmniejszenie dawki

kumentacji medycznej;

3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania:

- 1) spirometria;
- 2) kwestionariusz kontroli astmy ACQ;
- 3) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (co 4 tygodnie);
- 4) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.

3. Monitorowanie leczenia:

Po 16, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:

- 1) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu – 1 tydzień);
- 2) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu – 2 tygodnie);
- 3) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;
- 4) morfologia krwi i badania biochemiczne:
 - a) stężenie kreatyniny,
 - b) stężenie mocznika,
 - c) OB,
 - d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - e) stężenie AlAT,
 - f) stężenie AspAT,
- 5) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

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 do-

doustnego glikokortykosteroidu o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);

3) palenie tytoniu; 4) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;

5) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;

6) wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu;

7) ciąża lub karmienie piersią.

4. Określenie czasu leczenia w programie:

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia omalizumabem może ono być przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu.

kumentacji 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 rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.3. Proponowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45.0)”

Tabela 26. Proponowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45.0)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo ≥ 300 komórek/μl w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie; konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny); spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym; przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów; natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa $\text{FEV}_1 < 80\%$ wartości należnej w czasie wizyty kwalifikacyjnej; deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu; wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału. <p>2. Przeciwwskazania do stosowania mepolizumabu:</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.</p> <p>Lek powinien być podawany w ramach hospitalizacji w oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym wyłącznie przez lekarza specjalistę z zakresu alergologii lub pulmonologii. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> poziom eozynofili we krwi obwodowej na podstawie badania morfologicznego); spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia); morfologia krwi i badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny, stężenie mocznika, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), aktywność AIAT, aktywność AspAT; próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; badanie kału w celu wykluczenia zakażenia pasożytniczego. <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> spirometria;

- 1) nadwrażliwość na mepolizumab lub substancje pomocnicze;
- 2) ciąża;
- 3) karmienie piersią;
- 4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi.

3. Kryteria wyłączenia:

- 1) Spełnienie jednocześnie obu poniższych kryteriów:
 - a. wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 1. 3) a)) w okresie leczenia mepolizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej i;
 - b. brak zmniejszenia dawki doustnego glikokortykosteroidu o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą kwalifikacyjną);
- 2) palenie tytoniu;
- 3) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
- 4) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
- 5) wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu;
- 6) ciąża lub karmienie piersią;
- 7) stwierdzenie zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie.

4. Określenie czasu leczenia w programie:

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 36 miesięcy leczenia mepolizumabem może zostać ono przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteriach włączenia do programu.

- 2) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu,
- 3) morfologia krwi i badania biochemiczne:
 - a) stężenie kreatyniny,
 - b) stężenie mocznika,
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - d) aktywność AIAT,
 - e) aktywność AspAT.

3. Monitorowanie leczenia:

Po 24., 52., 104. i 156. tygodniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:

- 1) spirometria;
- 2) morfologia krwi i badania biochemiczne:
 - a) poziom eozynofili,
 - b) stężenie kreatyniny,
 - c) stężenie mocznika,
 - d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - e) aktywność AIAT,
 - f) aktywność AspAT.

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 rejestrze (System

Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT))
dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostęp-
nionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem
programu oraz na zakończenie leczenia;

- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczenio-
wych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie
papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wy-
maganiem opublikowanymi przez Narodowy Fundusz
Zdrowia.

3.4. Opis komparatora – omalizumab

Tabela 27. Opis komparatora – omalizumab (ChPL Xolair 2015).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> EU/1/05/319/001 (75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań omalizumab) EU/1/05/319/002 (150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) EU/1/05/319/003 (opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania, z których każde zawiera 1 fiolkę (150 mg) i 1 ampułkę z rozpuszczalnikiem (2 ml)) EU/1/05/319/004 (opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań, z których każde zawiera 1 fiolkę (150 mg) i 1 ampułkę z rozpuszczalnikiem (2 ml)) EU/1/05/319/005 (75 mg roztwór do wstrzykiwań) EU/1/05/319/006 (opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania, 75 mg roztwór do wstrzykiwań) EU/1/05/319/007 (opakowanie zbiorcze zawierające 10 opakowań, 75 mg roztwór do wstrzykiwań) EU/1/05/319/008 (150 mg roztwór do wstrzykiwań)
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 października 2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22 lipca 2015 r.
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań omalizumab; jedna fiołka zawiera 75 mg omalizumabu, Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań omalizumab; jedna fiołka zawiera 150 mg omalizumabu, Xolair 75 mg proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań omalizumab; podanie podskórne Xolair 150 mg proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań omalizumab; podanie podskórne Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań omalizumab, każda ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu zawiera 75 mg omalizumabu, Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań omalizumab, każda ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu zawiera 150 mg omalizumabu. 	
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych,	
Kod ATC	R03DX05	
Mechanizm działania	<p>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 zřębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (ang. <i>complementary-determining regions</i>) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.</p> <p>Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie) na bazofilach i komórkach tucznych, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na</p>	

bazofilach.

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

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).

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 przebudzeni w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenie 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.

Wskazania

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Dawkowanie

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach. Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść. Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, u których początkowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tabela 28. Przeliczenie dawki produktu leczniczego Xolair na liczbę strzykawek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie.

Dawka (mg)	Liczba strzykawek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5

Dawkowanie i sposób podawania

600	0	4	4	4,0
-----	---	---	---	-----

Tabela 29. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400-500	225	300	450	450	600	600				
> 500-600	300	300	450	600	600					
> 600-700	300		450	600						
> 700-800										
> 800-900										
> 900- 1000										
> 1000- 1100										

Podawanie co dwa tygodnie (patrz tabela poniżej)

Tabela 30. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodni.

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała (kg)									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100										
> 100-200										
> 200-300										375
> 300-400									450	525
> 400-500							375	375	525	600
> 500-600						375	450	450	600	
> 600-700		225			375	450	450	525		
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			

Podawanie co 4 tygodnie (patrz tabela powyżej)

> 900- 1000	225	300	375	450	525	600	Nie podawać - dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne.
> 1000- 1100	225	300	375	450	600		
> 1100-1200	300	300	450	525	600		
> 1200-1300	300	375	450	525			
> 1300-1500	300	375	525	600			

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

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.

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczenie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwały krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok. Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała (patrz tabele powyżej).

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego: Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo. Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny (patrz punkt 6.6 jak również punkt Informacje dla pracowników służby zdrowia znajdujący się w ulotce dla pacjenta).

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

Tabela 31. Działania niepożądane zgłaszane (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA) odnotowane wśród chorych z astmą alergiczną leczonych produktem Xolair.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie gardła
Rzadko	Zarażenie pasożytnicze

Bezpieczeństwo

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi
Nieznana	Choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy*
Niezbyt często	Omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel
Rzadko	Obrzęk krtani
Nieznana	Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół ChurgaStraussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból w nadbrzuszu**
Niezbyt często	Objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka**
Często	Reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd
Niezbyt często	Choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia

*: Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat

** : U dzieci w wieku od 6 do <12 lat

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania omalizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt. Produktu leczniczego Xolair nie

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy omalizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących naczelnych z wyjątkiem ludzi, stwierdzono przenikanie omalizumabu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Nie należy stosować omalizumabu w czasie karmienia piersią.

Płodność: Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność u naczelnych, z wyjątkiem ludzi, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w dawkach nie przekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności.

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczycę), dlatego produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczycy i innych zarażeń pasożytniczych. Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami między produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji między omalizumabem a innymi zwykle przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy. W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi. Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te zwykle stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ogólne

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

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

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego: Reakcje alergiczne typu I Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. 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. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. 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 reakcje anafilaktyczne występowały rzadko. W badaniach klinicznych przeciwiała 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 posurowiczną i objawy przypominające chorobę posurowiczną, 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 posurowiczną 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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 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 (robaczycę). U pacjentów z grup prze-wlekłego 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.

Osoby wrażliwe na lateks: Zdejmowalna osłonka igły stanowiąca część tej ampułkostrzykawki zawiera pochodną naturalnej gumy lateksowej. Dotychczas nie stwierdzono obecności naturalnej gumy lateksowej w zdejmowalnej osłonce igły. Nie oceniano jednak stosowania produktu leczniczego Xolair w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce u osób wrażliwych na lateks i dlatego nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego ryzyka reakcji nadwrażliwości.

Rozpuszczenie liofilizowanego produktu leczniczego trwa 15-20 minut, jednak w niektórych przypadkach może potrwać dłużej. Całkowicie odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący, z kilkoma małymi pęcherzykami lub pianą przy brzegach fiolki. Ze względu na lepkość odtworzonego produktu leczniczego, należy dołożyć starań, by pobrać z fiolki cały produkt leczniczy, a następnie usunąć powietrze i nadmiar roztworu ze strzykawki, aby uzyskać 0,6 ml.

Aby przygotować produkt leczniczy Xolair 75 mg do podania podskórnego, należy postępować zgodnie z podaną instrukcją:

1. Do strzykawki wyposażonej w igłę nr 18 o dużej średnicy pobrać z ampułki 0,9 ml wody do wstrzykiwań.
2. Wprowadzić igłę do fiolki umieszczonej pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie, przestrzegając zasad aseptyki, wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizowany proszek, kierując wodę do wstrzykiwań bezpośrednio na proszek.
3. Trzymając fiolkę w pozycji pionowej, energicznie obracać fiolkę (nie wstrząsać) przez około 1 minutę tak, by równomiernie zmoczyć proszek.
4. Aby ułatwić rozpuszczenie proszku, po zakończeniu czynności opisanych w punkcie 3, delikatnie obracać fiolkę przez 5-10 sekund w odstępach około 5-minutowych, aby wszelkie cząstki stałe rozpuściły się. Należy zwrócić uwagę, że w niektórych przypadkach całkowite rozpuszczenie proszku może potrwać dłużej niż 20 minut. W takim przypadku należy powtarzać czynności opisane w punkcie 4, aż do chwili, gdy w roztworze nie będzie widać żadnych cząstek przypominających wyglądem żel. Po całkowitym rozpuszczeniu produktu leczniczego w roztworze nie powinny znajdować się żadne widoczne cząstki przypominające wyglądem żel. Często występują natomiast małe pęcherzyki powietrza lub bąbelki piany przy brzegach fiolki. Odtworzony produkt leczniczy będzie klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli w fiolce znajdują się cząstki stałe.
5. Odwrócić fiolkę do góry dnem na co najmniej 15 sekund, tak by roztwór spłynął w kierunku korka. Wziąć nową strzykawkę o pojemności 3 ml, wyposażoną w igłę nr 18 o dużej średnicy i wprowadzić igłę do odwróconej fiolki. Trzymając fiolkę w pozycji do góry dnem umieścić zakończenie igły jak najgłębiej w roztworze w fiolce podczas pobierania roztworu do strzykawki. Przed usunięciem igły z fiolki należy odciągnąć tłok strzykawki do końca, tak by pobrać cały roztwór z odwróconej fiolki.
6. Zmienić igłę nr 18 na igłę nr 25 przeznaczoną do wstrzyknięć podskórnych.
7. Ze strzykawki usunąć powietrze, duże pęcherzyki i nadmiar roztworu, tak by uzyskać żądaną dawkę 0,6 ml. W strzykawce może pozostać cienka warstwa pęcherzyków na powierzchni roztworu. Ze względu na nieznaczną lepkość roztworu, czas wstrzyknięcia podskórnego może wynieść 5-10 sekund. W każdej fiolce znajduje się dawka 0,6 ml (75 mg) produktu leczniczego Xolair.
8. Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego lub w udo.

Xolair 75 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w fiolce do jednorazowego użytku. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Obecnie produkt leczniczy Xolair jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)” (MZ 25/02/2016). Opis programu zamieszczono w rozdziale 3.2. .

3.5. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy (ICS)

3.5.1. Beklometazon

Tabela 32. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – beklometazan (ChPL Cortare 2015)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> Pozwolenie nr: 9087
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.12.2001 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.11.2015 r.
	Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> CORTARE, 250 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, roztwór. Jedna dawka inhalacyjna zawiera 250 µg dipropionianu beklometazonu (<i>Beclometasoni dipropionas</i>)
Grupa farmakoterapeutyczna:	Glikortykosteroidy	
Kod ATC	R03BA01	
Mechanizm działania	Dipropionian beklometazonu jest miejscowo działającym glukokortykosteroidem oddziałującym przeciwzapalnie i przeciwproliferacyjnie w płucach. Posiada też działanie kurczące naczynia i hamuje późną reakcję zapalną na prowokację antygenową. Ze względu na te działania dipropionian beklometazonu stosowany jest do miejscowego leczenia astmy oskrzelowej. Przy zalecanym dawkowaniu wziewny beklometazon nie posiada znaczącego oddziaływania na czynności ogólnoustrojowe, w przeciwieństwie do kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Dipropionian beklometazonu w znaczny sposób zmniejsza patologiczne objawy stanów zapalnych układu oddechowego w astmie. W czasie leczenia następuje stała poprawa nadreaktywności oskrzeli. Dokładny mechanizm działania tej substancji nie jest w pełni znany. Działanie beklometazonu osiąga się po tygodniu leczenia, w związku z tym, nie jest on odpowiedni do leczenia ostrej astmy oskrzelowej.	

<p>Wskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • produkt CORTARE jest wskazany do leczenia pacjentów z astmą, wymagających stosowania większych dawek (powyżej 800-1000 mikrogramów na dobę) dipropionianu beklometazonu • produkt jest wskazany także u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanovać maksymalną dawką podtrzymującą leku rozszerzającego oskrzela i małymi dawkami (poniżej 800 mikrogramów na dobę) dipropionianu beklometazonu. Niektórzy pacjenci z ciężką astmą wymagają podawania doustnych kortykosteroidów oprócz małych dawek (poniżej 800 mikrogramów na dobę) dipropionianu beklometazonu. U wielu z tych pacjentów po rozpoczęciu leczenia produktem CORTARE może znacznie zmniejszyć się (lub ustać całkowicie) zapotrzebowanie na dodatkowo stosowane kortykosteroidy doustne.
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na dipropionian beklometazonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • U pacjentów z gruźlicą płuc (aktywną lub nieaktywną). • Produkt CORTARE nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów astmatycznych.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>W celu opanowania objawów astmy należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><i>Dorośli:</i> Pacjenci powinni otrzymać dawkę początkową dipropionianu beklometazonu odpowiednią do stopnia ciężkości choroby. Gdy stan pacjenta jest stabilny, dawkę można zmienić lub zmniejszyć do minimalnej dawki skutecznej według indywidualnej reakcji pacjenta. Pacjentom wymagającym podawania dużych dawek wziewnych steroidów należy podawać dawkę początkową wynoszącą 1000 mikrogramów na dobę. Zwykła dawka podtrzymująca to dwie inhalacje (500 mikrogramów) dwa razy na dobę, lub jedna inhalacja (250 mikrogramów) cztery razy na dobę. Jeśli to konieczne, dawkowanie można zwiększyć do dwóch inhalacji (500 mikrogramów) trzy lub cztery razy na dobę według reakcji pacjenta.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku:</i> Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Dzieci:</i> Produkt CORTARE nie jest wskazany do stosowania u dzieci.</p> <p><i>Osoby z niewydolnością nerek:</i> Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p><i>Osoby z niewydolnością wątroby:</i> Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Zaobserwowane działania niepożądane zaklasyfikowane na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bardzo często $\geq 1/10$ • Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$ • Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ • Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ • Bardzo rzadko $< 1/10000$ • Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) <p>Działania niepożądane bardzo częste i częste określono na podstawie danych pochodzących z prób klinicznych. Dane dotyczące objawów niepożądanych rzadkich i bardzo rzadkich uzyskano z niezależnych doniesień.</p> <p><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</u> bardzo często: zarażenie grzybami Candida części ustnej gardła. Występowanie tego zarażenia jest częstsze przy dawkach przekraczających 400 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę. Wystąpienie tego powikłania jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze zwiększonym stężeniem precypityny Candida we krwi wskazującym na wcześniejsze zarażenie. Pacjentom tym zaleca się płukanie ust wodą po użyciu inhalatora. Miejscowe zarażenie grzybami Candida można leczyć miejscowymi środkami przeciwgrzybiczymi nie przerywając leczenia produktem CORTARE.</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u> rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, świąd i rumień oraz obrzęk ust i twarzy; bardzo rzadko: obrzęk naczyniowo-ruchowy.</p> <p><u>Zaburzenia endokrynologiczne:</u> bardzo rzadko: zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości</p> <p><u>Zaburzenia psychiczne:</u> częstość nieznaną: nadaktywność psychomotoryczna, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zaburzenia zachowania (zazwyczaj u dzieci)</p> <p><u>Zaburzenia oka:</u> bardzo rzadko: zaćma, jaskra</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</u> często: chrypka, podrażnienie gardła. Płukanie jamy ustnej i gardła wodą po przyjęciu leku może być pomocne w celu usunięcia jego osadzonych resztek. Bardzo rzadko: paradoksalny skurcz oskrzeli. W takim przypadku należy natychmiast zaprzestać stosowania inhalatora i skonsultować się z lekarzem. Należy wprowadzić inną metodę leczenia.</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u> bardzo rzadko: blednięcie skóry</p>

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Beclometasoni dipropionas* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.5.2. Budezonid

Tabela 33. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – budezonid (ChPL Miflonide 2014).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> Miflonide 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną: 9262 Miflonide 400 mikrogramów/dawkę inhalacyjną: 9263
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.04.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	02.12.2014 r.
	Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Miflonide, 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej. Miflonide, 400 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej <p>Jedna kapsułka twarda (tj. jedna dawka inhalacyjna) zawiera 200 mikrogramów lub 400 mikrogramów budezonidu (<i>Budesonidum</i>).</p>
Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki wziewne; glikokortykosteroidy	
Kod ATC	R03BA02	
Mechanizm działania	Budezonid jest glikokortykosteroidem o silnym, miejscowym działaniu przeciwzapalnym. Podobnie jak inne glikokortykosteroidy wziewne, budezonid wywiera swoje działanie farmakologiczne poprzez oddziaływanie na wewnątrzkomórkowe receptory glikokortykosteroidowe. Dochodzi do zahamowania wytwarzania wielu różnych cytokin, enzymów i cząstek adhezyjnych. Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Podanie budezonidu w postaci proszku do inhalacji pacjentom, u których leczenie kortykosteroidami jest konieczne, umożliwia kontrolę astmy w ciągu 10 dni po rozpoczęciu leczenia. Regularne stosowanie budezonidu zmniejsza przewlekły stan zapalny w płucach u pacjentów z astmą. W związku z tym budezonid poprawia czynność płuc oraz łagodzi objawy astmy, zmniejsza nadreaktywność oskrzeli oraz zapobiega zaostrzeniom astmy oskrzelowej.	

Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Astma oskrzelowa. • Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Znana nadwrażliwość na budesonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie astmy należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.</p> <p>Dawkę produktu Miflonide należy ustalać indywidualnie. Należy stosować jak najmniejszą dawkę skuteczną w leczeniu podtrzymującym. Budesonid należy stosować regularnie codziennie. W przypadku zmiany z leczenia za pomocą jednego rodzaju inhalatora na inny inhalator, należy dostosować dawkę leku.</p> <p>Przyjmowanie steroidów wziewnie może powodować zakażenie grzybicze (kandydozę). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia grzybiczego zaleca się dokładne płukanie jamy ustnej po każdej inhalacji lekiem. Płukanie jamy ustnej może też pomóc zapobiec podrażnieniu gardła oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych.</p> <p>Produkt leczniczy Miflonide dostępny jest w kapsułkach twardych zawierających 200 mikrogramów i 400 mikrogramów budesonidu. Jeśli konieczne jest podanie pojedynczej dawki mniejszej niż 200 mikrogramów, nie należy stosować tego produktu.</p> <p><i>Dorośli:</i> Leczenie osób dorosłych z łagodną astmą można rozpocząć od dawki wynoszącej 200 mikrogramów raz na dobę. Zwykle stosowana dawka wynosi 200 do 400 mikrogramów budesonidu dwa razy na dobę (co odpowiada 400 do 800 mikrogramów na dobę). W razie zaostrzenia objawów astmy, gdy zmieniane jest leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie na leczenie budesonidem stosowanym wziewnie, lub gdy zmniejszana jest dawka kortykosteroidu podawanego doustnie, dawkę budesonidu można zwiększyć do 1600 mikrogramów na dobę podawanych w 2 do 4 dawkach podzielonych.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek:</i> Brak badań klinicznych dotyczących stosowania budesonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> Brak badań klinicznych dotyczących stosowania budesonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na metabolizm wątrobowy należy zachować ostrożność stosując produkt Miflonide u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (w wieku powyżej 6 lat):</i> Produktu Miflonide nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w tej grupie wiekowej. Leczenie dzieci z łagodną astmą można rozpocząć od dawki 200 mikrogramów raz na dobę. Zwykle stosowana dawka wynosi 200 mikrogramów budesonidu dwa razy na dobę (co odpowiada 400 mikrogramom na dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 800 mikrogramów. U dzieci produkt Miflonide należy stosować pod nadzorem osoby dorosłej. U dzieci stosowanie leku za pomocą inhalatora Aerolizer powinno być uzależnione od zdolności dziecka do prawidłowego posługiwania się inhalatorem.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):</i> Brak badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Miflonide należy stosować jedynie razem z inhalatorem Aerolizer i jest on przeznaczony jedynie do inhalacji doustnej. Aby zapewnić prawidłowe podanie produktu leczniczego, lekarz prowadzący powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poinformować pacjentów, w jaki sposób należy stosować inhalator Aerolizer, aby zapewnić dotarcie leku do miejsca jego działania w płucach. • poinformować pacjentów, że kapsułki przeznaczone są jedynie do podawania wziewnego i że nie należy ich połykać. <p>Działania niepożądane leku wymieniono według klasyfikacji układów i narządów zgodnej z MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane leku sklasyfikowano według częstości występowania, począwszy od działań występujących najczęściej. Dodatkowo przy określaniu częstości występowania zastosowano następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p>Zaburzenia endokrynologiczne: rzadko: zahamowanie czynności nadnerczy, zespół Cushinga, nadmierne wydzielanie hormonów kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży</p> <p>Zaburzenia oka: rzadko: zaćma, jaskra.</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko: reakcje nadwrażliwości, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyń i naczyń, świąd</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rzadko: zmniejszenie gęstości mineralnej kości</p> <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często: kaszel; rzadko: paradoksalny skurcz oskrzeli, kandydoza jamy ustnej i gardła, chrypka, podrażnienie</p>
Bezpieczeństwo	

gardła

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Budesonidum* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.5.3. Cyklezonid

Tabela 34. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – cyklezonid (ChPL Alvesco 2014).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Takeda Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A, 02-305 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> Pozwolenie nr 11231
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 kwietnia 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	08 kwietnia 2014 r.
	Dostępne preparaty	Alvesco 160, 160 µg/dawkę inhalacyjną; aerozol inhalacyjny, roztwór; jedna dawka (dostarczana przez ustnik inhalatora) zawiera 160 mikrogramów cyklezonidu.
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, glikokortykosteroidy podawane wziewnie.
	Kod ATC	R03B A08
	Mechanizm działania	Cyklezonid wykazuje małe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Cyklezonid podany wziewnie ulega konwersji enzymatycznej w płucach do głównego metabolitu (C21-demetylopropionilo-cyklezonidu), który wykazuje wyraźne działanie przeciwzapalne i dlatego jest uważany za czynny metabolit.
Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych). 	

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cyklezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Dawkowanie i sposób podawania**Zalecane dawkowanie u osób dorosłych i młodzieży:**

Zalecana dawka produktu leczniczego Alvesco wynosi 160 mikrogramów raz na dobę i jest to dawka, która zapewnia kontrolę objawów astmy u większości pacjentów. Jednakże u pacjentów z ciężką astmą 12-tygodniowe badanie wykazało, że dawka 640 mikrogramów na dobę (podana w dawkach po 320 mikrogramów dwa razy na dobę) powodowała zmniejszenie częstości zaostrzeń objawów, ale bez poprawy czynności płuc. Dawka zmniejszona do 80 mikrogramów raz na dobę może u niektórych pacjentów stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą. Alvesco najlepiej stosować wieczorem, jednak wykazano, że skuteczne jest także przyjmowanie produktu leczniczego Alvesco rano. Ostateczną decyzję dotyczącą stosowania produktu leczniczego rano lub wieczorem należy pozostawić lekarzowi.

Alvesco powoduje zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Po uzyskaniu kontroli dawkę produktu leczniczego Alvesco należy dobrać indywidualnie i stopniowo ją zmniejszać, aż do ustalenia dawki minimalnej wymaganej do utrzymania zadowalającej kontroli astmy. U pacjentów z ciężką astmą istnieje ryzyko nagłych napadów astmy. Należy u nich dokonywać systematycznej oceny kontroli astmy, w tym wykonywać badania czynności płuc. Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu złagodzenia objawów astmy wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. Jeśli pacjenci stwierdzają, że leczenie stosowanymi doraźnie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela jest mniej skuteczne lub, że wymagają więcej inhalacji niż zwykle, powinni zwrócić się o pomoc do lekarza. W takim przypadku należy dokonać ponownej oceny stanu pacjenta i rozważyć potrzebę zwiększenia dawki leków przeciwzapalnych (np. stosowanie większej dawki produktu leczniczego Alvesco przez krótki okres lub podanie kortykosteroidów doustnie). Ciężkie zaostrzenia astmy należy leczyć według ogólnie przyjętych zasad. W szczególnych przypadkach, jak np. trudności z jednoczesnym uruchomieniem inhalatora i wykonaniem wdechu, produkt leczniczy Alvesco można stosować przy użyciu komory przedłużającej (spejsera) AeroChamber Plus.

Osoby w podeszłym wieku oraz pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież Do chwili obecnej, brak wystarczających danych dotyczących leczenia cyklezonidem dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego Pacjenta należy poinstruować, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Jeśli inhalator jest nowy lub nie był używany przez tydzień lub dłużej, należy trzy dawki leku uwolnić „w powietrze”. Wstrząsanie inhalatorem nie jest konieczne, ponieważ zawiera on roztwór aerozolowy. W trakcie inhalacji pacjent powinien siedzieć lub stać, trzymając inhalator pionowo, z kciukiem na podstawie poniżej ustnika. Należy wytłumaczyć pacjentowi, żeby zdjąć osłonę z ustnika inhalatora, umieścić ustnik w ustach, zamknął wargi wokół ustnika i wykonał powoli głęboki wdech. W czasie wykonywania wdechu przez usta należy nacisnąć górną część inhalatora. Następnie pacjent powinien wyjąć inhalator z ust i wstrzymać oddech na około 10 sekund lub tak długo, jak jest to możliwe. Pacjent nie powinien wydychać powietrza do inhalatora. Następnie pacjent powinien wykonać powolny wydech oraz umieścić osłonę na ustniku. Ustnik inhalatora należy raz w tygodniu czyścić suchą chusteczką lub tkaniną. Inhalatora nie wolno myć ani wkładać do wody.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Alvesco w dawce od 40 do 1280 mikrogramów na dobę u około 5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. W większości przypadków działania te były łagodne i nie było konieczne przerwanie leczenia produktem leczniczym Alvesco.

Zaburzenia serca: rzadko: kołatanie serca

Zaburzenia żołądka i jelit: niezbyt często: nudności, wymioty, nieprzyjemny smak; rzadko: ból brzucha, dyspepsja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: niezbyt często: reakcje w miejscu podania, suchość w miejscu podania

Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko: obrzęk naczyńworruchowy, nadwrażliwość

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: niezbyt często: infekcje grzybicze jamy ustnej

Zaburzenia układu nerwowego: niezbyt często: ból głowy

zaburzenia psychiczne: częstość nieznana: nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (szczególnie u dzieci)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: niezbyt często: dysfonia, kaszel po inhalacji, paradoksalny skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: niezbyt często: wyprysk i wysypka

Zaburzenia naczyniowe: rzadko: nadciśnienie tętnicze

Bezpieczeństwo

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Ciclesonidum* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.5.4. Flutykazon

Tabela 35. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – flutykazon (ChPL Flixotide 2016).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> Flixotide, 50 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina - 8513 Flixotide, 125 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina - 8514
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29-12-2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20-12-2010
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2016.01.20
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Flixotide, 50 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina Flixotide, 125 µg/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina. <p>Jedna dawka inhalacyjna zawiera odpowiednio 50 lub 125 mikrogramów <i>Fluticasoni propionas</i> (flutykazonu propionianu, mikronizowanego).</p>	
Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych drogą wziewną, glikokortykosteroidy.	
Kod ATC	R 03 BA 05	
Mechanizm działania	Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem. Podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej; wywołuje mniej działań niepożądanych niż ogólnie działające kortykosteroidy.	
Wskazania	<p>Produkt leczniczy Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina jest wskazany zapobiegawczo w astmie oskrzelowej:</p> <ol style="list-style-type: none"> u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> astma łagodna - u pacjentów, którzy wymagają codziennego objawowego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela; astma umiarkowana - niestabilna lub nasilająca się astma, mimo regularnego stosowania leków zapobiegających napadom astmy lub tylko rozszerzających oskrzela; astma ciężka - u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej astmy oskrzelowej oraz wymagających stosowania doustnych steroidów w celu opanowania objawów astmy. Rozpoczęcie stosowania wziewnego flutykazonu propionianu u wielu osób pozwala zmniejszyć dawki albo całkowicie odstawić steroidy stosowane doustnie. u dzieci wymagających zapobiegawczego podawania leków, włącznie z pacjentami nieskutecznie leczonymi innymi dostępnymi lekami stosowanymi zapobiegawczo. 	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą 	

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Flixotide, aerozol inhalacyjny jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. W celu ułatwienia stosowania produktu leczniczego oraz zapobiegania ewentualnym objawom niepożądanym w obrębie jamy ustnej i gardła pacjentom leczonym steroidami wziewnymi, zwłaszcza osobom, które mają trudności ze skoordynowaniem wdechu z uwalnianiem produktu leczniczego z inhalatora (np. dzieciom i pacjentom w podeszłym wieku) zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej. Pacjentów należy poinformować o profilaktycznym zastosowaniu flutykazonu propionianu oraz o tym, że produkt leczniczy należy stosować regularnie, nawet jeśli objawy choroby ustąpiły.

Działanie terapeutyczne występuje w ciągu 4 do 7 dni.

Dawkę flutykazonu propionianu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Jeżeli pacjent zauważy, że leczenie krótko działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela przestaje być skuteczne lub w przypadku, gdy potrzebuje więcej inhalacji niż zazwyczaj, powinien poddać się kontroli lekarskiej.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 16 lat: od 100 µg do 1000 µg dwa razy na dobę. Początkowa dawka produktu leczniczego zależy od stopnia nasilenia choroby:

- astma łagodna: 100 µg do 250 µg dwa razy na dobę;
- astma umiarkowana: 250 µg do 500 µg dwa razy na dobę;
- astma ciężka: 500 µg do 1000 µg dwa razy na dobę.

Po wystąpieniu poprawy należy dążyć do zmniejszenia dawki, aż do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę astmy.

Dzieci w wieku powyżej 4 lat: 50 µg do 100 µg dwa razy na dobę. Jeżeli za pomocą tej dawki objawy astmy nie są właściwie kontrolowane, można zwiększyć dawkę do 200 µg dwa razy na dobę. **Maksymalna dozwolona dawka do stosowania u dzieci wynosi 200 µg dwa razy na dobę.** Początkowa dawka produktu leczniczego zależy od stopnia nasilenia choroby. Po wystąpieniu poprawy należy dążyć do zmniejszenia dawki, aż do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę astmy.

Dzieci w wieku od 1 do 4 lat: 50 µg do 100 µg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy należy podawać z zastosowaniem komory inhalacyjnej dla dzieci z maseczką twarową (np. *Babyhaler*). Po wystąpieniu poprawy należy dążyć do zmniejszenia dawki, aż do najmniejszej dawki, zapewniającej skuteczną kontrolę astmy. Jeżeli dawka flutykazonu propionianu w postaci aerozolu wziewnego nie odpowiada dawce zaleconej dziecku przez lekarza, można rozważyć stosowanie innych dostępnych postaci farmaceutycznych produktu leczniczego Flixotide (np. Flixotide Dysk)

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane występujące bardzo często, często i niezbyt często pochodzą z badania klinicznego. Działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko pochodzą z doniesień spontanicznych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: Kandydoza jamy ustnej i gardła. U niektórych pacjentów może wystąpić kandydoza jamy ustnej i gardła (pleśniawki). W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła, należy płukać wodą jamę ustną po inhalacji leku. Objawową kandydozę należy leczyć miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi kontynuując leczenie flutykazon propionianem.

Często: Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP).

Rzadko: Kandydoza przełyku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości z następującymi objawami:

Niezbyt często: Skórne reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (głównie obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła), objawy ze strony układu oddechowego (duszność i (lub) skurcz oskrzeli), reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia endokrynologiczne

Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują:

Bardzo rzadko: Zespół Cushinga, cushingoidalne rysy twarzy, zahamowanie czynności kory nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Hiperglikemia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: Niestrawność.

Bezpieczeństwo

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadko: Bóle stawów.
Zaburzenia psychiczne
Bardzo rzadko: Lęk, zaburzenia snu i zmiany w zachowaniu, w tym nadpobudliwość psychoruchowa i rozdrażnienie (głównie u dzieci). Częstość nieznaną: Depresja i agresja (głównie u dzieci).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: Chrypka, bezgłos. U niektórych pacjentów po inhalacji flutykazonu propionianu może wystąpić chrypka. W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia chrypki, należy płukać wodą jamę ustną po inhalacji leku. Bardzo rzadko: Paradoksalny skurcz oskrzeli. Częstość nieznaną: Krwawienie z nosa.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: Łatwiejsze siniaczenie.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Fluticasoni* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.5.5. Mometazon

Tabela 36. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – mometazon (ChPL Asmanex Twisthaler 2015).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> • Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:11066
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2015.11.02
	Dostępne preparaty	Asmanex Twisthaler, 400 µg/dawkę, proszek do inhalacji. Każda dawka zawiera 400 mikrogramów mometazonu furoinianu zmkronizowanego (<i>Mometasoni furoas</i>)
Grupa farmakoterapeutyczna:	Inne leki stosowane wziewnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, glikokortykosteroidy	

Kod ATC	R03 B A07
Mechanizm działania	Furoinian mometazonu jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie główny mechanizm odpowiedzialny za działanie furoinianu mometazonu związany jest z jego zdolnością do hamowania uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. <i>In vitro</i> furoinian mometazon hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W kulturach komórkowych furoinian mometazonu wykazywał dużą siłę hamowania syntezy i uwalniania IL-1, IL-5, IL-6 i TNF- α . Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów (LT). Ponadto jest bardzo silnym inhibitorem wytwarzania cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.
Wskazania	Produkt leczniczy Asmanex Twisthaler jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu podtrzymującym przewlekłej astmy oskrzelowej.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie zależy od stopnia ciężkości astmy (kryteria podano niżej).</p> <p>Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą astmą oskrzelową: Zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 400 mikrogramów raz na dobę. Wyniki badań sugerują, że lepszą kontrolę astmy uzyskuje się, gdy jednorazowa dawka dobową jest podawana wieczorem. U niektórych pacjentów można uzyskać lepsze wyniki, gdy dobową dawkę 400 mikrogramów jest podawana w dwóch dawkach podzielonych (200 mikrogramów dwa razy na dobę). Dawkę produktu leczniczego Asmanex Twisthaler należy ustalać indywidualnie i dobierać tak, aby uzyskać najmniejszą dawkę pozwalającą na skuteczną kontrolę astmy. U niektórych pacjentów dawka zmniejszona do 200 mikrogramów, podawana raz na dobę wieczorem, może stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą.</p> <p>Pacjenci z ciężką astmą oskrzelową: Zalecana dawka początkowa wynosi 400 mikrogramów dwa razy na dobę, co stanowi maksymalną zalecaną dawkę. Po uzyskaniu poprawy, należy ustalić najmniejszą dawkę produktu leczniczego Asmanex Twisthaler pozwalającą na skuteczną kontrolę objawów astmy. U pacjentów z ciężką astmą, leczonych wcześniej doustnymi kortykosteroidami, leczenie produktem leczniczym Asmanex Twisthaler należy rozpoczynać równoległe ze zwykle stosowaną dawką podtrzymującą kortykosteroidu o działaniu ogólnym. Po około tygodniu jednoczesnego stosowania można rozpocząć stopniowe odstawianie kortykosteroidu o działaniu ogólnym. Można to uzyskać zmniejszając dawkę dobową lub podając co drugą dawkę. Kolejne zmniejszenie dawki może być przeprowadzone po 1 – 2 tygodniowej przerwie, zależnie od reakcji pacjenta. Ogólnie, każde zmniejszenie dawki nie powinno przekraczać 2,5 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stanowczo zaleca się powolne odstawianie leku. Podczas odstawiania doustnych kortykosteroidów pacjenci muszą być dokładnie kontrolowani, czy nie występują u nich objawy niestabilnej astmy, włączając badanie czynnościowe dróg oddechowych, oraz niewydolność kory nadnerczy. Należy pouczyć pacjenta, że produkt leczniczy Asmanex Twisthaler nie jest przeznaczony do stosowania "na żądanie", jako lek łagodzący ostre objawy. Aby uzyskać korzyści terapeutyczne, produkt leczniczy musi być przyjmowany regularnie, nawet wtedy gdy nie występują objawy astmy.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Asmanex Twisthaler u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ze względu na brak danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):</i> Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt jest przeznaczony wyłącznie do inhalacji.</p>
Bezpieczeństwo	W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w grupie pacjentów otrzymujących 400 mikrogramów furoinianu mometazonu dwa razy na dobę bardzo często (> 10%) występowała kandydoza jamy ustnej; innymi często występującymi (1 – 10%), związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi były: zapalenie gardła, ból głowy, dyspnia.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Mometasoni* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.6. Opis komparatora – LABA

3.6.1. Formoterol

Tabela 37. Opis komparatora – LABA – formoterol (ChPL Oxodil 2013).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starog
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> • Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:17886
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłożenia pozwolenia:	02.03.2011 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	24.05.2013 r.
Dostępne preparaty	Oxodil PPH, 12 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej. Każda dostarczona dawka produktu leczniczego Oxodil PPH zawiera 9 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, a dawka odmierzona zawiera 12 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (<i>Formoteroli fumaras dihydricus</i>).	
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki adrenergiczne wziewne, selektywni agoniści receptora β2-adrenergicznego.	
Kod ATC	R03AC13	
Mechanizm działania	Substancja czynna produktu Oxodil PPH, formoterol, jest skutecznym β2-mimetykiem, który działa wybiórczo na receptory β2-adrenergiczne w mięśniach gładkich. Wywiera silne działanie rozszerzające oskrzela. Działanie to rozpoczyna się w ciągu 1-3 minut i utrzymuje się przez 12 godzin po inhalacji. W dawkach terapeutycznych niepożądany wpływ na układ krążenia jest zazwyczaj nieznaczny i występuje jedynie w rzadkich przypadkach. Formoterol blokuje uwalnianie histaminy i leukotrienów z biernie uczulonych komórek tłuszcznych płuc. W doświadczeniach na zwierzętach zaobserwowano pewne właściwości przeciwzapalne formoterolu, takie jak: hamowanie obrzęku i gromadzenia się komórek biorących udział w procesach zapalnych. U ludzi produkt leczniczy hamuje skurcz oskrzeli wywołany przez alergeny, wysiłek fizyczny, zimne powietrze, histaminę lub metacholinę.	
Wskazania	Formoterol jest wskazany w leczeniu podtrzymującym astmy, w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami. Formoterol jest wskazany w łagodzeniu objawów obturacji dróg oddechowych oraz w zapobieganiu objawom wywołanym wysiłkiem u pacjentów z astmą, jeżeli nie uzyskano zadowalającej kontroli astmy za pomocą odpowiedniego leczenia kortykosteroidami. Formoterol jest również wskazany w leczeniu objawów obturacji dróg oddechowych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Zaleca się, aby leczenie produktem rozpoczynał lekarz pulmonolog.	

Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na formoterol lub na laktozę (która zawiera niewielkie ilości białek mleka).
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Do stosowania wyłącznie u dorosłych. Kapsułki są przeznaczone wyłącznie do stosowania wziewnego. Konieczność stosowania większej niż zwykle dawki, częściej niż przez dwa dni w tygodniu, świadczy o tym, że stosowane leczenie astmy jest niewystarczające. Należy wówczas rozważyć zmianę sposobu leczenia podtrzymującego.</p> <p>Astma</p> <p><i>Zwykle stosowane dawkowanie w leczeniu podtrzymującym:</i> 1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie 2 inhalacji raz lub dwa razy na dobę.</p> <p><i>Zapobieganie obturacji dróg oddechowych wywołanej wysiłkiem:</i> 1 inhalacja przed wysiłkiem. Regularnie stosowana dobową dawką w leczeniu podtrzymującym nie powinna być większa niż 4 inhalacje. Maksymalna dawka dobową wynosi 48 mikrogramów (4 kapsułki).</p> <p>Specjalne grupy pacjentów: Jeśli stosuje się zwykle zalecane dawki nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak danych na temat stosowania formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.</p> <p>Dzieci: Nie zaleca się stosowania produktu Oxodil PPH u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p>Stosowanie inhalatora: Oxodil PPH jest przepływowym inhalatorem aktywowanym wdechem. Podczas inhalacji przez usta, substancja czynna przedostanie się z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych. Ulotka dla pacjenta zawierająca instrukcję stosowania jest dołączona do każdego opakowania. Aby zapewnić właściwe stosowanie produktu leczniczego, lekarz lub pielęgniarz powinni pouczyć pacjenta, jak należy posługiwać się inhalatorem. Ważne jest, aby pacjenta poinformować o tym, że kapsułka z hypromelozy może ulec fragmentacji i w czasie inhalacji drobne części hypromelozy mogą dostać się do jamy ustnej lub gardła. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego przypadku zostanie ograniczone do minimum, gdy kapsułka nie będzie przekłuwana więcej niż raz.</p>
Bezpieczeństwo	<p>Najczęściej zgłaszane w czasie leczenia agonistami receptora β_2-adrenergicznego działania niepożądane, takie jak drżenie i kołatanie serca, wydają się być łagodne i ustępować w ciągu kilku dni leczenia. Podobnie jak w przypadku innych produktów wziewnych, bardzo rzadko może wystąpić paradoksalny kurcz oskrzeli. Podczas leczenia β_2-mimetykami może wystąpić powodować zwiększenie stężenia insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, glicerolu, związków ketonowych we krwi.</p>

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Formoteroli* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.6.2. Salmeterol

Tabela 38. Opis komparatora – LABA – salmeterol (ChPL Pulmoterol 2015).

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:</p> <p>Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykowitzna 14A, 05-170 Zakroczym</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:11094

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.09.2013 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2015.02.10
Dostępne preparaty	Pulmoterol, 50 µg/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardech. Jedna kapsułka twarda (co odpowiada jednej dawce inhalacyjnej) zawiera 50 mikrogramów salmeterolu (<i>Salmeterolum</i>) w postaci 72,5 mikrogramów salmeterolu ksynafofanianu.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Selektywni agoniści receptora β2-adrenergicznego
Kod ATC	R 03 AC 12
Mechanizm działania	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 alergeny wziewne, a działanie to utrzymuje się do 30 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku nawet wówczas, gdy działanie rozszerzające oskrzela już ustąpi. Pojedyncza dawka salmeterolu zmniejsza nadreaktywność oskrzeli. Te właściwości leku wskazują, że salmeterol wykazuje dodatkowe, poza rozkurczeniem oskrzeli działania, niemniej ich pełne znaczenie kliniczne nie jest poznane. Mechanizm działania salmeterolu różni się od mechanizmu działania przeciwwzapalnego 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.
Wskazania	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.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmoterol jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na salmeterolu ksynafofanian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Dawkowanie i sposób podawania	Pulmoterol jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego za pomocą inhalatora. Pulmoterol jest stosowany w postaci inhalacji, dwa razy na dobę, rano i wieczorem, z zachowaniem 12-godzinnej przerwy. W celu uzyskania pełnego działania leczniczego, salmeterol należy stosować regularnie. Pełne działanie lecznicze może wystąpić po przyjęciu kilkunastu dawek leku. Ze względu na możliwe działania niepożądane związane z nadużywaniem leku, o zwiększeniu dawki leku lub częstotliwości jego stosowania może decydować jedynie lekarz. <p>Dawkowanie - astma oskrzelowa</p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</i> Inhalacja zawartości jednej kapsułki (1 x 50 µg salmeterolu) dwa razy na dobę. 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>

Bezpieczeństwo	<p>Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1000) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. Działania niepożądane występujące często i niezbyt często pochodzą z badania klinicznego. Częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania placebo nie była brana pod uwagę. Działania niepożądane występujące bardzo rzadko pochodzą z doniesień spontanicznych po wprowadzeniu salmeterolu do obrotu.</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości objawiające się: wysypką (świąd i zaczerwienienie) (niezbyt często), reakcjami anafilaktycznymi, w tym obrzęk i obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny (bardzo rzadko)</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipokaliemia (rzadko), hiperglikemia (bardzo rzadko)</p> <p>Zaburzenia psychiczne: nerwowość (niezbyt często), bezsenność (rzadko)</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy (często), drżenie (często), zawroty głowy (rzadko)</p> <p>Zaburzenia serca: kołatanie serca (często), tachykardia (niezbyt często), zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy oraz skurcze dodatkowe) (bardzo rzadko)</p> <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: podrażnienie jamy ustnej i gardła (bardzo rzadko), paradoksalny skurcz oskrzeli (bardzo rzadko)</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit: nudności (bardzo rzadko)</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: kurcze mięśni (często), bóle stawów (bardzo rzadko)</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: niespecyficzne bóle w klatce piersiowej (bardzo rzadko)</p>
-----------------------	---

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Salmeterolum* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.7. Opis komparatora – LTRA – montelukast

Tabela 39. Opis komparatora – montelukast (ChPL Promonta 2011)

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	NYCOMED Pharma Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 146 A, 02-305 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mg – 14973; • 5 mg – 14974; • 10 mg – 14975
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	2008.11.21
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11/ 2010
Dostępne preparaty	<p>Promonta 4 mg, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia. Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.</p> <p>Promonta 5 mg, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia. Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.</p>	

Grupa farmakoterapeutyczna:	Promonta 10 mg, 10 mg, tabletki powlekane. Jedna tabletkę powlekana zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.
Kod ATC	R03D C03
Mechanizm działania	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) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.
Wskazania	Produkt Promonta1 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 niezadowalające. U pacjentów w wieku od 2 do 14 lat produkt Promonta 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 produkt Promonta jest stosowany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Produkt Promonta jest też stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Dawkowanie i sposób podawania	<p><i>Tabletki powlekane 10 mg:</i> 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 powlekana 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Produkt Promonta 10 mg można przyjmować niezależnie od posiłków.</p> <p><i>Tabletkę do rozgryzania i żucia 5 mg:</i> 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, produkt Promonta 5 mg należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p> <p><i>Tabletkę do rozgryzania i żucia 4 mg:</i> 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, produkt Promonta 4 mg 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. Stosowanie produktu Promonta 4 mg tabletkę do rozgryzania i żucia nie jest zalecane u dzieci poniżej 2. roku życia.</p> <p>Zalecenia ogólne: Terapeutyczny wpływ produktu Promonta na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że leczenie produktem Promonta powinno być kontynuowane zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Nie należy stosować produktu Promonta jednocześnie z innymi produktami 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.</p> <p>Stosowanie produktu Promonta 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 rozważać tylko wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych. Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjenta.</p> <p>Stosowanie produktu Promonta u dzieci w wieku od 2 do 5 lat w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny: U dzieci w wieku od 2 do 5 lat 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 dodatko-</p>

Bezpieczeństwo

wego leku lub zmianę leku.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 i 5 mg: Stosowanie produktu Promonta w odniesieniu do innych metod leczenia astmy Jeśli produkt Promonta jest leczenia stosowany jako lek pomocniczy do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować tych leków produktem Promonta.

Tabletki powlekane 10 mg Stosowanie produktu Promonta w odniesieniu do innych metod leczenia astmy Produkt Promonta można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia. Wziewne kortykosteroidy: Produkt Promonta można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie podawanych krótko działających betaagonistów, nie zapewnia właściwej kontroli astmy. Produktem Promonta 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.

Częstość występowania objawów niepożądanych wymienionych poniżej określono zgodnie z następującą konwencją: „Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki”. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			wzmoczone pragnienie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, nacieki eozynofilowe w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne; omamy; bezsenność; drażliwość; niepokój; pobudzenie, w tym zachowanie agresywne; drżenie; depresja; myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze) w bardzo rzadkich przypadkach

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje lub hipoestezje, drgawki.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, siniaczenie, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów; bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie lub zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk, gorączka.

U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu Churga-Straussa (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS)

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Montelukastum* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.).

3.8. Opis komparatora – teofilina

Tabela 40. Opis komparatora – teofilina (ChPL Euphyllin long 2014).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Takeda Pharma Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 146 A, 02-305 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> • 4502
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 grudnia 2009 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2014.04.25
Dostępne preparaty		Euphyllin long, 300 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde. Jedna kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 300 mg teofiliny (<i>Theophyllinum</i>).
Grupa farmakoterapeutyczna:		Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, ksantyny, teofilina.
Kod ATC		R03DA04
Mechanizm działania		Mechanizm działania teofiliny nie jest dotąd w pełni poznany. Hamowanie fosfodiesterazy powodujące zwiększenie stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP może odgrywać rolę tylko w przypadku, gdy stężenia teofiliny są w górnej granicy zakresu terapeutycznego. Do innych proponowanych mechanizmów działania zalicza się: blokowanie receptorów adenozynowych, antagonizm w stosunku do prostaglandyn i zmianę rozmieszczenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Te działania są jednak obserwowane tylko po podaniu dużych dawek teofiliny.
Wskazania		Zapobieganie i leczenie zaburzeń oddechowych spowodowanych zwężeniem dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Produkty teofiliny o zmodyfikowanym uwalnianiu, takie jak Euphyllin long, nie są przeznaczone do leczenia doraźnego stanu astmatycznego (ciężkiego napadu astmy oskrzelowej) lub nagłego skurczu oskrzeli (napady duszności spowodowane zwężeniem oskrzeli). Teofiliny nie należy stosować jako leku pierwszego wyboru w leczeniu astmy u dzieci.
Przeciwwskazania		<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Świeży zawał mięśnia sercowego. • Ostre zaburzenia rytmu serca z szybką czynnością serca. • Dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dawkowanie i sposób podawania

Ogólne zalecenia:

Dawkowanie produktu Euphyllin long, 300 mg należy dobierać indywidualnie. Jeśli to możliwe, dawkę należy ustalać po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu (zakres terapeutyczny: 8-20 mg/l). Stężenie teofiliny w surowicy należy również kontrolować w przypadkach zmniejszonej skuteczności lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli pacjent stosował wcześniej teofilinę lub jej związki należy to uwzględnić ustalając dawkę początkową i odpowiednio ją zmniejszyć. Dawkę należy ustalić na podstawie beztłuszczowej masy ciała, ponieważ teofilina nie przenika do tkanki tłuszczowej. Dobowa dawka podtrzymująca dla dorosłych wynosi około 11-13 mg teofiliny na kg masy ciała. Z powodu szybszej eliminacji teofiliny, osoby palące wymagają większych dawek teofiliny na kilogram masy ciała niż dorośli niepalący. Natomiast u osób w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) wydalanie teofiliny jest przedłużone. U pacjentów, którzy przegrali palenie, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawkowania, ponieważ stężenie teofiliny we krwi jest u nich zwiększone. Wydalanie teofiliny bardzo często przebiega wolniej u pacjentów z niewydolnością serca, ciężkim niedotlenieniem, zaburzeniami czynności wątroby, zapaleniem płuc lub infekcjami wirusowymi (zwłaszcza grypą), u osób w podeszłym wieku oraz w czasie równoczesnego stosowania innych leków. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek metabolity teofiliny mogą ulegać kumulacji. W takich przypadkach należy stosować mniejsze dawki i zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawkowania. Donoszono również o spowolnionym wydalaniu teofiliny po szczepieniach przeciw gruźlicy i grypie. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki. Jeśli to możliwe, leczenie teofiliną należy rozpoczynać wieczorem, krótko przed położeniem się spać, a dawkę należy zwiększać powoli w ciągu 2-3 dni.

Zalecane dawkowanie:

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Produktu leczniczego Euphyllin long nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dostępne są inne postaci farmaceutyczne leku, które są bardziej odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. W zależności od wieku zaleca się następujące dawki podtrzymujące:

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka dobowa (mg teofiliny/kg masy ciała)
Młodzież (12-16)	40-60	18
Dorośli	50-70	11-13

Jeśli produkt teofiliny o niezmodyfikowanym uwalnianiu ma być zastąpiony produktem o zmodyfikowanym uwalnianiu, może być konieczne zmniejszenie dawki dobowej. Jeśli wystąpią objawy przedawkowania, w zależności od nasilenia tych objawów, należy pominąć następną dawkę lub zmniejszyć ją o 50%. Jeśli to możliwe, wszelkie konieczne zmiany dawki powinny być dokonywane po oznaczeniu stężenia teofiliny w osoczu. Zwykle stosowana dawka produktu Euphyllin long, 300 mg wynosi 1-2 kapsułki raz lub dwa razy na dobę, nie więcej niż 900 mg na dobę. Dawka zależy od wieku, masy ciała pacjenta i wartości klirensu. Pacjentom z dusznościami występującymi w nocy zaleca się przyjmowanie dawki dobowej (maksymalnie 2 kapsułki) produktu Euphyllin long, 300 mg w dawce pojedynczej wieczorem.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

- Kapsułki Euphyllin long należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu.
- Pacjenci mający trudności z połykaniem kapsułek mogą je otworzyć i połączyć całą zawartość, popijając dużą ilością płynu.
- Dawka dobowa jest zwykle przyjmowana jako dawka pojedyncza wieczorem lub jest podzielona na dwie dawki, przy czym tę dodatkową dawkę przyjmuje się rano ze śniadaniem.
- Czas trwania leczenia zależy od rodzaju, nasilenia oraz przebiegu choroby i jest określony przez lekarza.

W czasie leczenia produktami zawierającymi teofilinę mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Niezbęd często (≥1/1 000 do <1/100)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia serca	Szybkie lub nieregularne bicie serca, kołatanie serca, obniżenie ciśnienia krwi		
Zaburzenia żołądka i jelit	Dolegliwości ze strony układu pokarmowego, nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie napięcia mię-		

Bezpieczeństwo

	śniowego dolnego zwieracza przełyku może nasilać istniejący, nocny refluks żołądkowo-przełykowy	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, hiperglikemia, hiperurykemia, zmiany stężenia elektrolitów w surowicy	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, pobudzenie, drżenie kończyn, niepokój, bezsenność	Drgawki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone wydalanie moczu, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Theophyllinum* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.)

3.9. Opis komparatora – kortykosteroidy systemowe (SCS) – prednizon

Tabela 41. Opis komparatora – kortykosteroidy systemowe – prednizon (ChPL Entcorton 2013).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	<ul style="list-style-type: none"> • 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 405
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Encorton, 1 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2008 r.
		Encorton, 5 mg, tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2008 r.

<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>	<p>2013.06.19</p>
<p>Dostępne preparaty</p>	<p>Encorton, 1 mg, tabletki Encorton, 5 mg, tabletki Encorton, 10 mg, tabletki Encorton, 20 mg, tabletki 1 tabletkę zawiera 1 mg, 5 mg, 10 mg lub 20 mg prednizonu (<i>Prednisonum</i>).</p>
<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>glikokortykosteroidy</p>
<p>Kod ATC</p>	<p>H02 AB 07</p>
<p>Mechanizm działania</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 metylo-prednizolonu 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 śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p>Działanie immunosupresyjne</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 przyłączenie 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. Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p> <p>Inne działania</p> <p>Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu 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. Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu</p>

Wskazania

może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne).

Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.

Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); toczeń rumieniowaty układowy.

Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie tojtokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniniak grzybiasty; pęcherzyca; ciężka łuszczyca.

Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodzące zapalenie okrężnicy; choroba Leśniowskiego-Crohna.

Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); niedokrwistość aplastyczna wrodzona; niedokrwistość wskutek wybiórczej hiperplazji układu czerwokrwinkowego; małopłytkowość wtórna u dorosłych; idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.

Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.

Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.

Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyńiówki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyńiówki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.

Choroby układu oddechowego: beryloza; zespół Löfflera; zachłystowe zapalenie płuc; objawowa sarkoidoza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); astma oskrzelowa.

Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).

Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki; ostre dnawe zapalenie stawów; ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; pourazowe zapalenie kości i stawów; zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; zapalenie nadkłykcia.

Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Układowe zakażenia grzybicze.

Dawkowanie i sposób podawania

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 odstać 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. Przeciętnie stosowane dawki:

Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.

Bezpieczeństwo

Dzieci: przeciętnie stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.

Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia Dorosli: 200 mg na dobę przez 7 dni, następnie 80 mg co drugi dzień przez 1 miesiąc.

Zespół nerczycowy: Dzieci do 18 miesiąca: dawka nie została ustalona. Dzieci w wieku od 18 miesięcy do 4 lat: początkowo 7 mg do 10 mg cztery razy na dobę. Dzieci w wieku od 4 do 10 lat: początkowo 15 mg cztery razy na dobę. Dzieci w wieku powyżej 10 lat: początkowo 20 mg cztery razy na dobę.

Reumatyczne zapalenie serca, białaczka, nowotwory Dzieci: przez pierwsze 2 lub 3 tygodnie: 0,5 mg na kg mc. lub 15 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę; następnie 0,375 mg na kg mc. lub 11,25 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę przez 4 do 6 tygodni.

Gruźlica (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym): Dzieci: 0,5 mg/ kg mc. lub 15 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę przez dwa miesiące.

Sposób podawania

Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.

Zaburzenia żołądka i jelit: wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.

Zaburzenia endokrynologiczne: wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm.

Zaburzenia oka: zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.

Zaburzenia psychiczne: najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie.

Zaburzenia naczyń: zespoły zakrzepowo-zatorowe

Inne: reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *Prednisonum* są refundowane w warunkach polskich (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.)

3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.11. Spis tabel

Tabela 1. Ogólna klasyfikacja etiologiczna astmy wraz z dodatkowymi postaciami fenotypowymi (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).	14
Tabela 2. Podsumowanie proponowanych definicji astmy ciężkiej.	15
Tabela 3. Komórki uczestniczące w procesach patofizjologicznych związanych z powstawaniem astmy (GINA 2015).	17
Tabela 4. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę (Niżankowska-Mogilnicka 2015).	19
<i>Tabela 5. Najważniejsze czynniki uwalniane przez komórki obecne w astmie (GINA 2015).</i>	<i>19</i>
Tabela 6. Wyniki badań pomocniczych uprawniające do postawienia diagnozy astmy u osób dorosłych^ (GINA 2015).	20
Tabela 7. Potwierdzenia rozpoznania astmy u chorego już poddanego leczeniu (GINA 2015).	23
Tabela 8. Charakterystyka objawów podmiotowych i przedmiotowych astmy (Niżankowska-Mogilnicka 2015).	25
Tabela 9. Stopnie kontroli objawów astmy^ (GINA 2015, GINA 2016, Niżankowska-Mogilnicka 2015).	26
Tabela 10. Czynniki wyzwalające zaostrzenia astmy (Niżankowska-Mogilnicka 2015).	26
Tabela 11. Klasyfikacja i charakterystyka zaostrzeń astmy (Małolepszy 2006).	27
Tabela 12. Ocena przyszłego ryzyka związanego z astmą (GINA 2015, GINA 2016).	28
Tabela 13. Chorobowość na astmę wśród pacjentów polskich.	30
Tabela 14. Chorobowość na astmę ciężką.	31
Tabela 15. Odsetek chorych na astmę z poziomem eozynofili we krwi $\geq 150/\mu\text{l}$ lub $\geq 300/\mu\text{l}$	33
Tabela 16. Stopnie leczenia farmakologicznego astmy przewlekłej u dorosłych (GINA 2016).	39
Tabela 17. Leki wziewne stosowane w leczeniu astmy u dorosłych (Niżankowska-Mogilnicka 2015).	40
Tabela 18. Sposoby zmniejszania intensywności leczenia astmy po osiągnięciu kontroli choroby (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).	43
Tabela 19. Kryteria oceny stopnia ciężkości zaostrzenia astmy (Niżankowska-Mogilnicka 2015).	44
Tabela 20. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii astmy u osób dorosłych.	50
Tabela 21. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii astmy ciężkiej u osób dorosłych.	55
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Nucala® (mepolizumab)	60
Tabela 23. Schemat PICOS.	72
Tabela 24. Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu astmy w Polsce (MZ 25/02/2016).	86
Tabela 25. Program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”	105

Tabela 26. Proponowany program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45.0)”	108
Tabela 27. Opis komparatora – omalizumab (ChPL Xolair 2015)	111
Tabela 28. Przeliczenie dawki produktu leczniczego Xolair na liczbę strzykawkę, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie	112
Tabela 29. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie	113
Tabela 30. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodni	113
Tabela 31. Działania niepożądane zgłaszane (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA) odnotowane wśród chorych z astmą alergiczną leczonych produktem Xolair	114
Tabela 32. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – beklometazan (ChPL Cortare 2015)	118
Tabela 33. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – budezonid (ChPL Miflonide 2014)	120
Tabela 34. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – cyklezonid (ChPL Alvesco 2014)	122
Tabela 35. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – flutykazon (ChPL Flixotide 2016)	124
Tabela 36. Opis komparatora – wziewne kortykosteroidy – mometazon (ChPL Asmanex Twisthaler 2015)	126
Tabela 37. Opis komparatora – LABA – formoterol (ChPL Oxodil 2013)	128
Tabela 38. Opis komparatora – LABA – salmeterol (ChPL Pulmoterol 2015)	129
Tabela 39. Opis komparatora – montelukast (ChPL Promonta 2011)	131
Tabela 40. Opis komparatora – teofilina (ChPL Euphyllin long 2014)	134
Tabela 41. Opis komparatora – kortykosteroidy systemowe – prednizon (ChPL Entcorton 2013)	136

3.12. Spis wykresów

Wykres 1. Wskaźniki chorobowości na astmę wśród osób dorosłych w państwach Unii Europejskiej (ERS 2015) [^]	30
Wykres 2. Wskaźniki śmiertelności na astmę wśród osób dorosłych w państwach Unii Europejskiej (ERS 2015)	34
Wykres 3. Udział rozpoznań ICD-10 w ramach rozliczanych hospitalizacji w grupie D10 w 2014 roku (NFZ 2016)	35
Wykres 4. Wartość rozliczonych hospitalizacji pacjentów z astmą (dychawicą oskrzelową) w ramach grupy D10 w latach 2009-2014 (NFZ 2016)	36

3.13. Spis ilustracji

Schemat 1. Rekomendowany algorytm pierwszorazowego rozpoznania astmy* (GINA 2015, GINA 2016).....	21
Schemat 2. Algorytm postępowania w zaostrzeniach astmy u osób dorosłych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).	45
Schemat 3. Algorytm postępowania w szpitalu w zaostrzeniach astmy u osób dorosłych (GINA 2015, Niżankowska-Mogilnicka 2015).....	46