

Institut Arcana

Ul. Pfk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza problemu decyzyjnego
dla produktu leczniczego **Fasenra[®]**
(benralizumab) w leczeniu
dorosłych pacjentów
z nieodpowiednio kontrolowaną
ciężką astmą eozynofilową

Kraków, sierpień 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów.....	5
1. Cel i metodyka	7
2. Populacja	8
Charakterystyka problemu zdrowotnego	8
Wnioskowane wskazanie	8
Definicje.....	8
Klasyfikacja astmy	9
Etiologia i patogenezę	10
Mechanizmy molekularne astmy eozynofilowej	12
Rozpoznanie	13
Przebieg naturalny i rokowanie.....	16
Epidemiologia	16
Epidemiologia astmy ciężkiej na świecie	18
Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.....	18
Aktualne postępowanie medyczne	23
Wytyczne postępowania terapeutycznego.....	27
Wytyczne postępowania terapeutycznego – astma u osób dorosłych.....	27
Wytyczne postępowania terapeutycznego – astma ciężka u osób dorosłych	31
Wytyczne postępowania terapeutycznego – ciężka astma eozynofilowa	31
3. Interwencja oceniana	33
Wskazanie.....	33
Właściwości farmakologiczne	33
Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	34
Dawkowanie i sposób podania.....	34
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	35
Przeciwwskazania	35
Opis proponowanego programu lekowego	36
Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji (benralizumab)	40
Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	42
4. Interwencje opcjonalne	43
Wybór interwencji opcjonalnych	43
Uzasadnienie wyboru komparatora	43
Mepolizumab.....	45
Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	45

Substancja czynna i mechanizm działania	45
Mechanizm działania	45
Dawkowanie i sposób podania.....	46
Przeciwwskazania	46
5. Wyniki zdrowotne.....	47
6. Typ badania	49
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	50
8. Załącznik	52
Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	52
9. Piśmiennictwo	53
10. Spis tabel	59
11. Spis rysunków	60

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Institut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Plk. 5. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	SIERPIEŃ 2018	

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koncepcja analizy ▪ Analiza i opis problemu decyzyjnego ▪ Charakterystyka interwencji ▪ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji ▪ Przegląd badań epidemiologicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadzór merytoryczny ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Report został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACQ	Kwestionariusz Kontroli Astmy ACQ (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACT	Test Kontroli Astmy ACT (ang. <i>Asthma Control Test</i>)
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATS	American Thoracic Society
BSC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
BTS	British Thoracic Society
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTS	Canadian Thoracic Society
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERS	European Respiratory Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GA2LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocyta-makrofagowych (ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
HASM	ludzkie komórki mięśni gładkich dróg oddechowych (ang. <i>human airway smooth muscle cells</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICS	glikokortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IgE	immunoglobulina E
IgG	immunoglobulina G
IL	interleukina
LABA	długo działający β ₂ -agoniści/ β ₂ -mimetyki (ang. <i>long acting β₂-agonist</i>)
LAMA	Długo działający antagonisty receptorów muskarynowych (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>)
MCP-1	białka chemotaktyczne monocytów typu 1 (ang. <i>monocyte chemotactic protein 1</i>)
MDC	chemokina pochodząca z makrofagów (ang. <i>macrophage-derived chemokines</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NAEPP	National Asthma Education and Prevention Program
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	czynnik wzrostu nerwów (ang. <i>nerve growth factor</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NK	limfocyty NK (ang. <i>natural killers</i>)
OCS	glikokortykosteroid doustny (ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PaCO ₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej (ang. <i>partial pressure of carbon dioxide in arterial blood</i>)
PaO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (ang. <i>partial pressure of oxygen in arterial blood</i>)
PDGF	płytkowy czynnik wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SABA	krótko działający β ₂ -agoniści/ β ₂ -mimetyki (ang. <i>short acting β₂-agonist</i>)
SaO ₂	saturation krwi/ wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej (ang. <i>oxygen saturation</i>)
SCS	glikokortykosteroid systemowy (ang. <i>systemic corticosteroids</i>)
SEPAR	Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery
SGRQ	Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
TGF-β	transformujący czynnik wzrostu beta 1 (ang. <i>transforming growth factor</i>)
Th	limfocyt T pomocniczy (z ang. <i>T helper cell</i>)
TNF-α	czynnik martwicy guza (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR	receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Fasenna: dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego w następującym wskazaniu: leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Definiując poszczególne elementy schematu PICO(S), tj. populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym, a więc dane dotyczące przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej, przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów w postaci Wytycznych Oceny Technologii Medycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [18] oraz regulacji prawnych dotyczących analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [19, 20]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

2. POPULACJA

Charakterystyka problemu zdrowotnego

ICD-10: J 45 – ciężka astma eozynofilowa

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Fasenna® (substancja czynna: benralizumab), dla którego zostaną opracowane analizy HTA miałyby być finansowany w ramach programu lekowego B.44. *Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45)**, w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β2-mimetykami [1].

Kluczowe kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego są następujące:

- 1) pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili w krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
- 2) 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, długo działający bloker receptora muskarynowego);
- 3) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
- 4) natężona objętość wydechu pierwszo-sekundowa FEV₁ $<80\%$ wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
- 5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ $>1,5$ pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ $<5,0$ punktów), mimo stosowanego leczenia;
- 6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
- 7) deklaracja pacjenta dotycząca niepalenia tytoniu;
- 8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
- 9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc;
- 10) wiek ≥ 18 lat.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fasenna® (benralizumab) [2].

Definicje

Zgodnie z definicją zamieszczoną w wytycznych zaproponowanych przez *Global Initiative for Asthma (GINA)*, astma (łac. *asthma bronchiale*, ang. *asthma* lub *bronchial asthma*) jest heterogenną chorobą której podłożem jest przewlekłe zapalenie dróg oddechowych. Charakteryzuje się ona 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. Co jest charakterystycznym dla tej choroby, objawy mają zmienne nasilenie, często ustępują pod wpływem leczenia lub

samoistnie, a w łagodnych postaciach choroby poza epizodami napadów i zaostrzeń w ogóle nie występują. U pacjentów z astmą ciężką nasilenie objawów choroby jest największe, a oprócz tego pomimo zastosowanego dostępnego leczenia (w tym wysokich dawek steroidów wziewnych lub dodatkowo steroidów systemowych) nie są one kontrolowane i dochodzi do częstych 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 [3].

Wspomniane wytyczne (GINA) stanowią podstawowe źródło informacji dotyczące zarówno samej choroby, jak i jej rozpoznania czy sposobu leczenia. Inne źródła z kolei określają astmę jako przewlekły chorobowy stan zapalny dróg oddechowych, w którym zapalenie prowadzi do nadreaktywności oskrzeli, co z kolei w konsekwencji powoduje: napady świszczącego oddechu, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujące szczególnie w nocy oraz nad ranem. Wymienionym napadom towarzyszy rozłana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która zazwyczaj ustępuje samoistnie lub po zastosowaniu odpowiedniego leczenia [4].

Definicję astmy ciężkiej, która jest tematem niniejszego opracowania przedstawiono natomiast w wytycznych ATS/ERS z 2014 r. Astma ciężka rozumiana jest jako ta, która wymaga leczenia 4. lub 5. stopnia (wg wytycznych GINA) lub stosowania steroidów systemowych przez $\geq 50\%$ dni w poprzednim roku dla uzyskania kontroli astmy lub pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania wymienionego leczenia [6].

Klasyfikacja astmy

Astmę ze względu na udział mechanizmów immunologicznych w jej patogenezie dzieli się tradycyjnie na:

- astmę niealergiczną o nie do końca poznanej etiopatogenezie - wewnątrzpochodną, czyli taką, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wywołaniu objawów choroby;
- astmę alergiczną powodowaną przez mechanizmy IgE zależne, zewnątrzpochodną, w której istotną rolę w patomechanizmie choroby odgrywa alergja. Jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE-zależnej.

Powyższy uproszczony podział, nie uwzględnia różnorodności czynników patogenetycznych (endotyp choroby) ani różnic w obrazie klinicznym (fenotyp choroby) [3, 11].

Jednym z pierwszych opracowań, w którym podjęto próbę sklasyfikowania fenotypów astmy był artykuł Sally Wenzel opublikowany w 2006 roku w „The Lancet”. Wyróżniono fenotypy zdefiniowane na podstawie trzech kategorii: objawów klinicznych i patofizjologicznych, czynników wywołujących, a także typu zapalenia. Poza tym zwrócono uwagę na znaczenie wieku wystąpienia objawów, a także chorób towarzyszących jak również warunków środowiskowych [5]. Mając na uwadze dużą heterogeniczność populacji w obrębie ciężkiej astmy oskrzelowej, istotnym jest wyróżnienie jej fenotypów, a w celu możliwości wprowadzenia spersonalizowanego leczenia – również określenie endotypu właściwego dla danego pacjenta [118].

Obecnie, pod względem feno- i endotypu pacjentów wyróżnia się następujące postaci astmy:

- astma o wczesnym początku, atopowa (34%)
- astma o późnym początku skojarzona z otyłością (21%)
- astma z prawidłową funkcją płuc (15%)
- astma o późnym początku, eozynofilowa (15%)
- astma z utrwaloną obturacją (15%) [118]

Określenie *astma eozynofilowa* definiuje jeden z rodzajów astmy, który charakteryzuje się podwyższoną liczbą eozynofiliów, stwierdzaną we krwi obwodowej, indukowanej płwocinie lub biopsatach oskrzeli, pomimo długotrwałego stosowania wysokich dawek ICS [9]. Z uwagi na istotną rolę eozynofiliów w patogenezie choroby – podwyższona liczba eozynofiliów może być obecna okresowo lub stale we wszystkich typach astmy oskrzelowej.

Klasycznie stosowanym, praktycznym podziałem obowiązującym dla wszystkich fenotypów astmy, jest podział na stopień ciężkości choroby, który ocenia się na podstawie nasilenia objawów po leczeniu wielomiesięcznym. Należy przy tym mieć na uwadze, iż stopień ciężkości choroby może ulegać zmianie pod wpływem leczenia lub ekspozycji na szkodliwe czynniki zewnętrzne (np. alergeny). Wyróżnia się:

- astmę lekką – kontrolowaną za pomocą leczenia stopnia 1 lub 2 (zob. dalej w sekcji „Aktualne postępowanie medyczne”)
- astmę umiarkowaną – kontrolowaną za pomocą leczenia stopnia 3;
- astmę ciężką – do uzyskania kontroli konieczne jest zastosowanie leczenia stopnia 4 lub 5 czy też astma pozostaje niekontrolowana pomimo wdrożenia takiego leczenia [3].

Dodatkowo w diagnostyce i opisie choroby stosuje się rozróżnienie na astmę kontrolowaną oraz częściowo kontrolowaną lub niekontrolowaną co prezentuje tabela 1.

Tabela 1. Klasyfikacja astmy według stopni kontroli zgodna z wytycznymi GINA [3].

Cecha	Astma kontrolowana	Astma częściowo kontrolowana	Astma niekontrolowana
Objawy w ciągu dnia	Nie występują (≤ 2/tydzień)	>2/tydzień	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej obecnie w którymkolwiek tygodniu
Ograniczona aktywność fizyczna	Nie występują	Jakiegokolwiek ograniczenie	
Objawy nocne (przebudzenia)	Nie występują	Jakiegokolwiek ograniczenie	
Konieczność stosowania leków doraźnych	Brak (≤ 2/tydzień)	>2/tydzień	
Czynność płuc (PEF lub FEV ₁)	Prawidłowa	< 80% wartości prawidłowej	
Zaostrzenia	Nie występują	≥ 1/rok	1 w tygodniu

Astma ciężka, oporna na leczenie występuje u chorych, u których przez ostatni rok konieczne było stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) w dużej dawce w połączeniu z długo działającym β₂-agonistą (LABA) lub lekiem przeciwlukotrienowym lub teofiliną lub doustnym glikokortykosteroidem (OCS) przez ≥ 50% ostatniego roku albo gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana. Astma niekontrolowana definiowana jest natomiast jako wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów tj.:

- słaba kontrola objawów astmy (zdefiniowanych przez ACQ, ACT lub wytyczne GINA/NAEPP);
- występowanie częstych zaostrzeń o ciężkim przebiegu;
- występowanie ciężkich zaostrzeń;
- utrwalonej obturacji;
- astmy kontrolowanej, której przebieg pogarsza się przy próbie redukcji wysokich dawek ICS lub steroidów systemowych [6].

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że odróżnia się astmę ciężką oporną na leczenie (lekooporną, *refractory*) od astmy trudnej do leczenia (*difficult-to-treat*) gdzie powodem braku kontroli choroby mogą być inne czynniki, niezależne od astmy [3,6]. Astma trudna do leczenia to taka, w przypadku której osiągnięcie kontroli objawów jest utrudnione z powodu chorób współtowarzyszących lub z powodu ekspozycji na alergeny czy też niestosowanie się do zaleceń [3].

Etiologia i patogeneza

Istotą astmy jest przewlekły stan zapalny oskrzeli, który powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność, decydującą o upośledzeniu funkcji płuc. W wyniku zapalenia dochodzi do różnych zmian strukturalnych czyli przebudowy (*remodelingu*) w obrębie całego drzewa oskrzelowego, również małych oskrzeli (< 2mm). Zmiany te obejmują: włóknienie pozanabłonkowe, naciek z komórek zapalnych,

zwiększenie objętości mięśniówki gładkiej ścian dróg oddechowych oraz obrzęk. Wymienione zmiany powodują nadaktywność i obturację oskrzeli prowadząc do niewydolności oddechowej [3, 7].

Ograniczenie przepływu powietrza może być spowodowane m.in. przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych bądź przebudowę oskrzeli. W przypadku astmy alergicznej u podłoża choroby leżą mechanizmy IgE-zależne, natomiast patomechanizm astmy niealergicznej nie jest do końca poznany. Wśród komórek biorących udział w rozwoju astmy wyróżnić można komórki układu odpornościowego oraz komórki odpowiedzialne za strukturę dróg oddechowych [3, 8].

W patogenezie astmy bierze udział wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych.

Do komórek strukturalnych dróg oddechowych, które biorą udział w procesach towarzyszących astmie należą:

- fibroblasty oraz miofibroblasty – produkując substancje budujące tkankę łączną, takie jak kolageny oraz proteoglikany, biorą udział w procesie przebudowy tkanek dróg oddechowych;
- komórki endotelium – komórki układu krwionośnego oskrzeli biorą udział w rekrutacji oraz transporcie komórek biorących udział w odpowiedzi zapalnej z układu krwionośnego do tkanek dróg oddechowych;
- komórki epitelialne – 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;
- komórki mięśni gładkich dróg oddechowych – wydzielają podobne mediatory odczynu zapalnego jak komórki epitelialne;
- 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, wywołują takie objawy jak kaszel lub ucisk w klatce piersiowej [3].

Z kolei do komórek układu odpornościowego, które biorą udział w patomechanizmie astmy należą:

- eozynofile - komórki te uwalniają białka, które mogą uszkadzać komórki epitelialne dróg oddechowych; mogą również wytwarzać czynniki wzrostowe i przyczyniać się do przebudowy ścian oskrzeli. Eozynofile stanowią 1%-6% białych krwinek krążących w obiegu. Są one ważne dla obrony przed zakażeniami pasożytniczymi oraz są przekaźnikami w alergicznej odpowiedzi zapalnej. Różne przewlekłe schorzenia dróg oddechowych powstają jako rezultat patogenezy zapalnej, w której odgrywają ważną rolę i wpływają na stopień nasilenia choroby. W astmie oskrzelowej eozynofilia w tkance obecna jest w 40%-60% przypadków.

W astmie związanej z podwyższoną liczbą eozynofiliów, interleukiny 5 (IL-5) i 13 (IL-13) są cytokinami odgrywającymi istotną rolę. Napływ eozynofiliów oraz ich aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli należą do charakterystycznych cech astmy. Eozynofilia w drogach oddechowych koreluje z nasileniem objawów choroby: z nadreaktywnością oskrzeli, objawami klinicznymi i obturacją oskrzeli u chorych na astmę. Eozynofile są ważnym źródłem mediatorów, wywołujących obturację dróg oddechowych, inicjujących procesy przebudowy oskrzeli i uszkodzenia nabłonka oddechowego.

IL-5 jest uważana za główną cytokinę kierującą procesami różnicowania, migracji, aktywacji oraz przetrwania eozynofiliów w miejscach objętych zapaleniem alergicznym. IL-5 reguluje czynność granulocytów kwasochłonnych poprzez wpływ na procesy adhezji, ekspresję receptorów błonowych, chemotaksję oraz wytwarzanie licznych mediatorów. IL-13 ma istotny wpływ na nadreaktywność oskrzeli, procesy zapalne oraz przebudowę dróg oddechowych, pobudza wzrost i dojrzewanie komórek śródbłonka i wydzielanie śluzu, syntezę białek macierzy pozakomórkowej oraz nasila skurcz mięśni gładkich układu oddechowego [101].

- komórki dendrytyczne - należą do komórek prezentujących antygen (APC). Komórki te po wchłonięciu alergenu migrują do lokalnych węzłów chłonnych, gdzie oddziałują z regulatorowymi limfocytami T, w konsekwencji zwiększając produkcję limfocytów typu Th2;
- komórki tłuszczne (mastocyty) - komórki tłuszczne odpowiadają bezpośrednio za skurcz oskrzeli, za pośrednictwem uwalniania przez nie histaminy (oraz leukotrienów cysteinylowych i prostaglandyny D2). Komórki te ulegają aktywacji na skutek kontaktu z alergenami, za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie dla immunoglobulin IgE; oraz na skutek stymulacji osmotycznej. Zwiększona liczba tych komórek w ścianie dróg oddechowych może być związana z nadreaktywnością tych dróg;
- limfocyty T - 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. Wzrost aktywności limfocytów Th2 może być po części spowodowany zmniejszeniem liczby regulatorowych limfocytów T, które normalnie hamują limfocyty Th2 czy też spowodowany wzrostem komórek NK.
- 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 nie jest znana, a wzrost ich liczebności może być również spowodowany terapią glikokortykoidami [3, 10].

Czynniki ryzyka rozwoju astmy zaprezentowano w tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki ryzyka astmy [7]

Czynniki ryzyka astmy	
niezależne	zależne
Nadreaktywność oskrzeli	Alergeny (pyłki roztocza kurzu domowego, sierść i naskórek zwierząt, grzyby pleśniowe)
Wytwarzanie niezależnej ilości przeciwciał IgE	Czynniki drażniące (zanieczyszczenie środowiska, dym, formaldehyd)
Atopia	Zakażenia dróg oddechowych: bakteryjne i wirusowe – rinowirusy RV, syncytialne wirusy oddechowe (RSV), wirusy grypy i paragrypy
Rasa czarna	Alergiczny nieżyt nosa ANN
Płeć żeńska u dorosłych i męska u dzieci	Dym tytoniowy (palenie czynne i bierne)
Predyspozycja genetyczna	Dieta bogata w: konserwanty (benzoesany i glutaminian sodu), barwniki azowe, substancje zapachowe i smakowe
Inne	Leki (NLPZ, inhibitory ACE, β-blokery)
	Status społeczny i ekonomiczny

Mechanizmy molekularne astmy eozynofilowej

Eozynofile są granulocytami pochodzącymi ze szpiku kostnego, które od dłuższego czasu są uznawane za główne komórki zapalne zaangażowane w patobiologię zarówno astmy dziecięcej, alergicznej, jak i astmy niealergicznej u dorosłych. U pacjentów z astmą alergiczną występującą w wieku dziecięcym liczba eozynofiliów wzrasta po ekspozycji na określone alergeny. Ta reakcja alergiczna objawia się często jako reakcja podwójna, która polega na odpowiedzi fazy wczesnej obejmując głównie degranulację komórek tłuszcznych, a następnie odpowiedź późnej fazy w której to fazy wtórna infiltracja komórek występuje w drogach oddechowych. Eozynofile wędrują z komórkami zapalnymi i często ulegają degranulacji, uwalniając szereg produktów cytotoksycznych, w tym głównie białko zasadowe, kationowe białko eozynofili, neurotoksynę pochodzącą z eozynofili oraz

peroksydazę eozynofilową. Eozynofile wytwarzają także różne cytokiny jak również chemokiny, które dodatkowo przyczyniają się do uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych jak również obrzęku, nadprodukcji śluzu z komórek kubkowych oraz kolejno nadreaktywności oskrzeli [85,114].

Z kolei u dzieci chorych na astmę alergiczną uważa się, że komórki T pomocnicze 2 (Th2) wywołują odpowiedź immunologiczną, ponieważ u osób obciążonych alergenem obserwuje się większą ekspresję cytokin Th2, w tym IL-4, IL-5 oraz IL-13:

- IL-4 promuje rozwój komórek Th2 oraz przyłączanie izotypów limfocytów B jak również wpływa na produkcję chemokin przez nabłonek dróg oddechowych;

- IL-5 odgrywa kluczową rolę w migracji, dojrzewaniu oraz przeżyciu eozynofiliów;

- z kolei IL-13 powoduje zapalenie dróg oddechowych, jak również zwiększone wydzielanie śluzu, zwłóknienie podnabłonkowe oraz produkcję eotaksyn. Ponadto wykazano, że IL-13 zwiększa nadreaktywność dróg oddechowych. Sieć cytokin związana z astmą u ludzi jest złożona, a eozynofilia nie zawsze jest związana z alergicznym zapaleniem lub fenotypem astmy atopowej. Niektóre badania sugerują że pomimo tego że IL-4 wywołuje polaryzację komórek T na fenotyp Th2, nie jest to konieczne do manifestacji zapalenia eozynofilowego w astmie [85,106,113].

Astma eozynofilowa występująca u dorosłych często rozwija się pod nieobecność zależnej od alergenu aktywacji limfocytów Th2, co może sugerować wyraźny „niealergiczy” mechanizm eozynofilowego zapalenia. Dane wskazują, że wrodzone komórki limfoidalne (ILCs) odgrywają kluczową rolę w rozwinięciu astmy eozynofilowej. Wysoka liczba komórek limfoidalnych, będąca cechą wrodzoną, wykryta w drogach oddechowych i krwi pacjentów z astmą a także w eozynofilowych polipach nosa, często współwystępuje w astmie eozynofilowej o późnym początku. ILC mogą być aktywowane w sposób niezależny od alergenów przez IL-25, IL-33 jak również przez limfopoietynę zrębu grasicy, które są uwalniane z komórek nabłonka oskrzeli po stymulacji wirusami, alergenami grzybów jak również zanieczyszczeniami powietrza [85,106].

Rozpoznanie

Rozpoznanie astmy u osoby dorosłej opiera się na: typowym wywiadzie, objawach przedmiotowych (jeśli występują) oraz stwierdzeniu w badaniach pomocniczych: odwracalnej obturacji oskrzeli, nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej (w przypadkach bez obturacji) oraz zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF, pomiar tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNo) [99]. Do badań potwierdzających astmę oraz jej stopień ciężkości należą zatem:

- spirometria – odwracalność obturacji;
- zmienność PEF – korelacja z nasileniem objawów;
- eozynofilia krwi obwodowej;
- FeNO;
- atopia: IgE/RAST/testy skórne;
- posiew płwociny;
- udokumentowanie świstów w czasie „ataku” astmy;
- hospitalizacje/ oddział intensywnej terapii;
- inne badania: HRCT, bronchoskopia, BAL, płwocina indukowana [6].

Jednocześnie według ekspertów raportu GINA 2018 pomiar tlenku azotu w powietrzu wydychanym słabo koreluje z poziomem eozynofiliów w płwocinie i krwi obwodowej czy też odzwierciedla obecne w astmie T-2

zależne zapalenie dróg oddechowych. Według ekspertów podwyższony wynik FeNo może charakteryzować inne jednostki chorobowe, jak np. eozynofilowe zapalenie oskrzeli [99].

Do badań pomocniczych przy rozpoznaniu astmy należą: badania czynnościowe (spirometria, szczytowy przepływ wydechowy – PEF, badanie nadreaktywności oskrzeli), RTG klatki piersiowej, badania wykrywające alergię, badania utlenowania krwi tętniczej oraz ocena stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym [8].

Zgodnie z wytycznymi GINA najbardziej wiarygodne badania pomocnicze dla obiektywizacji stanu pacjenta oraz dla monitorowania przebiegu leczenia, stanowią badania czynnościowe płuc, a szczególnie pomiar następujących parametrów:

- natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁);
- natężonej pojemności życiowej (FVC);
- obliczony stosunek FEV₁/FVC;
- szczytowego przepływu oddechowego (PEF) [3].

Pomiar FVC oraz FEV₁ wykonuje się za pomocą spirometru, podczas nasilonego wydechu. Pomiar ten jest powtarzalny, ale zależy od takiej cechy jak wysiłek pacjenta, z tego też powodu istotne jest udzielenie pacjentom prawidłowych instrukcji dotyczących sposobu wykonania badania. Przeważnie wykonuje się 2-3 pomiarów, wybierając najwyższe uzyskane wartości.

Wskaźnik PEF jest określany przez pomiar za pomocą urządzenia zwanego pikfłometrem (ang. *Peak-flow meter*). Procedura pomiaru jest prosta, tania i jednocześnie może być wykonana przez pacjenta w domu. Jest to jeden z bardziej użytecznych wskaźników, pozwalający ocenić prawidłowość stosowanego leczenia oraz umożliwiający ogólne monitorowanie choroby. Wartości tego parametru nie można jednak przeliczyć na parametry spirometryczne takie jak FEV₁, często również mogą one wskazywać na niższy, niż w rzeczywistości stopień zwężenia dróg oddechowych. Jednakże codziennie wykonywany pomiar wartości PEF pozwala wcześniej wykryć zaburzenia przepływu powietrza, które często na wiele dni wyprzedzają kliniczne objawy pogorszenia przebiegu astmy.

W przypadkach wątpliwych, w ustaleniu rozpoznania astmy ważne są wyniki przeprowadzonych badań pomocniczych, w przypadku których w momencie postawienia diagnozy wystarcza dodatni wynik jednego z takich badań:

- inhalacyjna próba prowokacyjna – spadek FEV₁ o $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową po inhalacji standardowej dawki metacholiny lub histaminy (o $\geq 15\%$ w próbie z hiperwentylacją lub z użyciem hipertonicznego roztworu NaCl lub mannitolu);
- pomiary FEV₁ podczas kolejnych wizyt – różnica FEV₁ $> 12\%$ i > 200 ml (poza okresami infekcji dróg oddechowych, mniej miarodajne niż wyżej wymienione);
- próba rozkurczowa – przyrost FEV₁ o $> 12\%$ i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową (rozpoznanie jest bardziej wiarygodne, jeżeli poprawa FEV₁ jest większa niż 15% i 400 ml), 10-15 minut po podaniu 200-400 μ g albuterolu lub jego ekwiwalentu;
- szczytowy przyływ wydechowy (PEF) – średnia dobowa zmienność $> 10\%$ (średnia z 2 tygodni pomiarów wykonywanych 2-razy dziennie);
- wysiłkowa próba prowokacyjna – spadek FEV₁ o $> 10\%$ i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową;
- zmiana funkcjonalności płuc po 4 tygodniach leczenia przeciwzapalnego – przyrost FEV₁ o $> 12\%$ i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową lub PEF o 20% [3].

W codziennej praktyce do oceny kontroli objawów można używać Kwestionariusza Kontroli Astmy ACQ lub Testu Kontroli Astmy ACT. Pośrednio o nasileniu objawów można wnioskować także na podstawie rodzaju i zużycia leków stosowanych w celu osiągnięcia ich kontroli, w tym szczególnie znaczenie ma konieczność

przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów – leków skutecznych w kontroli objawów, ale obciążonych licznymi powikłaniami [13, 14].

W większości przypadków, astma oskrzelowa leczona z zastosowaniem schematu proponowanego przez wytyczne GINA jest dobrze kontrolowana. Niemniej jednak, wyróżnia się przypadki astmy odporne na leczenie.

Zgodnie z wytycznymi ATS/ERS postępowania w astmie ciężkiej, aby rozpoznać oporność na leczenie, należy wykluczyć wpływ braku współpracy pacjenta w procesie leczniczym (*non-compliance, non-adherence*) oraz wpływ chorób współistniejących mogących zmniejszyć skuteczność leczenia astmy lub zafałszowywać obraz choroby.

Poniżej w tabeli przedstawiono kryteria rozpoznania astmy oskrzelowej ciężkiej odpornej na leczenie (tab.3).

Tabela 3. Kryteria rozpoznania astmy oskrzelowej ciężkiej odpornej na leczenie [15].

Astma ciężka oporna na leczenie – objawy utrzymujące się pomimo optymalnego leczenia		
Kryteria kliniczne	Kryteria badania czynnościowego płuc i gazometrii	Kryteria leczenia farmakologicznego (zapotrzebowanie na GKS)
Ciągle utrzymujące się objawy dzienne	FEV ₁ lub PEF ≤ 60% wartości należnej po leku rozkurczowym trwającej 20 dni terapii sGKS dawkami ≥ 40 mg prednizonu/d u dorosłych i 1 mg/kg/d u dzieci.	dzieci: konieczność stosowania wstawek sGKS częściej niż 2 razy na rok pomimo leczenia dużymi dawkami wGKS.
Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej	zmienność dobową PEF > 30%	dorośli: przewlekłe leczenie sGKS (prednizon > 5 mg/d) pomimo stosowania dużych dawek wGKS; codziennie SABA
Objawy nocne zakłócające sen	sporadyczne, bardzo znaczne spadki PEF w okresie prawidłowej funkcji płuc.	-
Częste zaostrzenia ≥ 2 hospitalizacje w ciągu roku	przewlekła hipoksemia	-
Sporadyczne nagłe zaostrzenia o ciężkim przebiegu ze spadkiem PEF i słabą odpowiedzią na beta-2mimetyki	-	-
Zaostrzenia z niewydolnością wentylacyjną, wymagające intubacji	-	-

Wśród astmy ciężkiej, aż 55% pacjentów choruje na tzw. astmę eozynofilową (potwierdzoną podwyższoną liczbą eozynofili w płwocinie) – dane pochodzą z rejestru astmy ciężkiej w Belgii. Jednocześnie warto podkreślić, że odsetek ten dotyczy grupy chorych z astmą ciężką, u których wykonano badanie cytologiczne płwociny indukowanej i u których eozynofilię określono jako znamiennej (≥ 3%), natomiast u kolejnych 6% stwierdzono typ mieszany (≥3% eozynofili, ≥76% neutrofilów). Do innych fenotypów zapalnych w astmie na podstawie badania płwociny indukowanej należał typ mieszany granulocytowy obecny u 6% badanych, neutrofilowy u 21% oraz ubogo granulocytowy u 18% [119].

Biorąc pod uwagę astmę eozynofilową, jej wczesne rozpoznanie jest istotnym, ponieważ pacjenci ci najczęściej wymagają intensywnej korytkoterapii wziewnej i systemowej i są zagrożeni powikłaniami, które mogą mieć wpływ na rozwój chorób współistniejących. Oznaczenie liczby eozynofili będące potencjalnym biomarkerem identyfikacyjnym pacjentów z astmą eozynofilową wykonywane jest jako badanie płwociny lub krwi. Pacjenci z astmą eozynofilową prawidłowo powinni być diagnozowani poprzez analizowanie próbek płwociny. Jednakże badanie płwociny indukowanej nie jest szeroko dostępne w lecznictwie ambulatoryjnym, dlatego parametrem zastępczym jest pomiar liczby eozynofili krwi obwodowej, który jest dostępny podczas rutynowych badań morfologii krwi [12].

Astmę oskrzelową w praktyce klinicznej różnicuje się z następującymi jednostkami chorobowymi:

- aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- alergiczne zewnątrzpoходne zapalenie pęcherzyków płucnych;
- dysfunkcja fałdów głosowych;
- hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogennego;
- niewydolność lewokomorowa;
- odma opłucnowa;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP);
- rozstrzenie oskrzeli;
- refluks żołądkowo-przelykowy (GERD);
- zatorowość płucna;
- zakażenia układu oddechowego;
- zespół Churga-Straussa;
- zwężenie tchawicy po tracheostomii (rzadko);
- zarostowe zapalenie oskrzelików (rzadko) [4].

Przebieg naturalny i rokowanie

W przebiegu astmy może dochodzić do zaostrzeń choroby, które mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie, a ich przebieg może być łagodny, umiarkowany lub ciężki. Szacuje się, że wśród chorych z astmą ciężką występującą najwyższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, a co ważne, pacjenci z ciężką astmą eozynofilową doświadczają zaostrzeń choroby znacznie częściej aniżeli pacjenci zaklasyfikowani do innych fenotypów ciężkiej astmy. Zwiększone nasilenie objawów choroby wiąże się z zaburzeniami przepływu powietrza, częstszymi zaostrzeniami choroby (najwyższe ryzyko w porównaniu z pacjentami o innych fenotypach choroby) jak również z częstszymi hospitalizacjami w tym z wyższym ryzykiem intubacji [104,105,106]. 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 [9,94]. Różne czynniki środowiskowe jak również wirusy (głównie rinowirusy) czy też narażenie zawodowe (na zboża, mąkę, środki czyszczące, metale, substancje drażniące) przyspieszają zaostrzenie choroby odgrywając u jednych chorych większą a u innych mniejszą rolę [107]. Występowanie wspomnianych zaostrzeń związane jest z przyspieszoną utratą czynności płuc. Występowanie jednego zaostrzenia w ciągu roku powoduje zwiększenie spadku wartości FEV1 o 30 ml, a występowanie w przeszłości przynajmniej jednego zaostrzenia jest jednym z najistotniejszych czynników związanych z ryzykiem nawrotu [107,108]. Astma ciężka, stanowi postać najrzadziej występującą przy czym jest to postać trudna do leczenia, obarczona najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem. Chorzy cierpiący z powodu astmy odpornej na leczenie mają niską jakość życia z powodu częstych objawów i nieprzewidywalnych zaostrzeń choroby, mają również ograniczoną aktywność życiową oraz często są niezdolni do wykonywania swojego zawodu, są również szczególnie narażeni na poważne objawy niepożądane leków (zwłaszcza glikokortykosteroidów systemowych). Dodatkowo - bardzo często u tych pacjentów występują choroby współistniejące (takie jak refluks żołądkowo-przelykowy czy zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa) wymagające specyficznego leczenia [91].

Epidemiologia

Według WHO 300 milionów ludzi na świecie choruje obecnie na astmę i liczba ta wzrasta z roku na rok. Natomiast w odniesieniu do Polski, domniemywa się, że objawy astmy ma 4 miliony osób, z czego niecałe 2 miliony jest świadome swojej choroby i z jej powodu pozostaje pod opieką lekarską [16].

Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania astmy ciężkiej w Polsce pochodzą z dwóch ogólnopolskich badań – pierwsze przeprowadzono w latach 1999-2000 (PMSEAD) wśród osób od 3. do 80. roku życia, drugie w latach 2006-2008 (ECAP). Według pierwszego chorobowość pod koniec XX wieku kształtowała się na poziomie 8,6% w populacji dzieci i 5,4% wśród dorosłych. Kilka lat później była wyższa i osiągnęła 9% w grupie dzieci w wieku 6–7 lat, 10% u dzieci w wieku 13–14 lat i 7% u dorosłych w wieku 20–44 lat [16].

Analiza wskaźników chorobowości rejestrowanej i zapadalności rejestrowanej wskazuje na duże rozpowszechnienie przewlekłych schorzeń w zakresie układu oddechowego zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Istotny ciężar opieki nad pacjentami w zakresie diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych jest widoczny w lecznictwie stacjonarnym (ok. 120 hospitalizacji na 100 tys. mieszkańców). Nasuwa to wniosek, że Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna oraz Podstawowa Opieka Zdrowotna mogą być zaangażowane w zbyt małym zakresie w opiekę nad pacjentami z astmą [78]. Jednocześnie jak wskazują dane z mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie lecznictwa szpitalnego dla Polski w 2016 r. - najczęstszą przyczyną hospitalizacji na podstawie wówczas przeprowadzonej analizy były choroby układu oddechowego [79].

W tabeli poniżej zebrano zidentyfikowane wartości chorobowości astmy w Polsce wśród dorosłych wraz z podaniem źródła danych.

Tabela 4. Chorobowość astmy ciężkiej w Polsce

Publikacja	Liczebność populacji badanej	Chorobowość poszczególnych stopni/kategorii	Chorobowość
Jassem 2009 [72]	-	-	7,5% (średnia z przedziału 5-10%)
Doboszyńska 2008 [73]	3 305 dorosłych w wieku 18-87 lat (55,5% kobiet i 44,5% mężczyzn) z astmą	ciężka - 11,5% umiarkowana - 37,8% łagodna - 39,1% epizodyczna - 11,7%	11,50%
Raport - Astma ciężka [16]	Pacjenci z łódzkiej poradni specjalistycznej chorób płuc i alergologii	-	5,4%
Panek 2016 [76]	451 uczestników (52,11% - astmatycy, 47,89% - grupa kontrolna)	ciężka - 35,74% umiarkowana - 49,36% łagodna - 14,89%	35,74%*

*Wyłącznie w populacji leczonej przez ośrodek opieki wysokospecjalistyczny (klinika uniwersytecka).

Oszacowanie populacji pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Źródło	Parametr	Liczebność	Odsetek
Prognoza ludności na lata 2014-2050 [80]	Populacja ogólna (liczba ludności w Polsce w 2018r)	38 259 532	-
Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski 2016 [78] Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. [89]	Zdiagnozowana astma u dorosłych pacjentów	1 519 795	4 878,3/ 100 000 81,4% pacjenci dorośli
von Bülow 2014 [81] Larsson 2018 [83] Varsano 2017 [84]	Pacjenci dorośli z ciężką astmą	79 166	5,21%*
Tran 2016 [88]	Eos(+) dorośli pacjenci z ciężką astmą	32 458	41%
von Bülow 2014 [81] Hekking 2015 [82]	Eos(+) dorośli pacjenci z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo optymalnego leczenia	2 422	7,5%**

*odsetek uzyskano na drodze obliczeń własnych (metaanaliza proporcji) – dane zaczerpnięto ze źródeł: von Bülow 2014 – 8,1%, Larsson 2018 – 3,4% oraz Varsano 2017 – 4,65%, **pacjenci z ciężką astmą niekontrolowaną: 36,4% (von Bülow 2014);

pacjenci z ciężką astmą niekontrolowaną i oporną na leczenie 20,5% (Hekking 2015) z populacji: pacjenci z ciężką astmą niekontrolowaną

Szacuje się, zatem, iż liczebność populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową nieodpowiednio kontrolowaną pomimo zastosowanego leczenia wyniesie w 2018 roku ponad 2 400 pacjentów. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w dokumencie dołączonym do niniejszego wniosku, tj. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową* [17].

Nie odnaleziono danych na temat wskaźników śmiertelności z powodu ciężkiej astmy eozynofilowej w warunkach polskich.

Epidemiologia astmy ciężkiej na świecie

Częstość występowania ciężkiej postaci astmy jest szacowana na 2,4-10% wśród chorych na astmę w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania. Dane dla populacji amerykańskiej zaczerpnięte z kohortowego badania PREDUNA przeprowadzonego w latach 2009-2010 i obejmującego ponad 2300 osób w wieku 18-64 lata, wskazują iż odsetek chorych z ciężką, niekontrolowaną postacią astmy, u których notuje się często zaostżenia (≥ 2 rocznie) kształtuje się na poziomie ok 7% [115]. Postać eozynofilową w populacji pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą oskrzelową diagnozuje się u około połowy pacjentów (49% pts z włoskiego rejestru z lat 2011-2014; 55% pacjentów z ciężką astmą z belgijskiego rejestru, lata 2009-2014r; 41% pacjentów z ciężką astmą, których uwzględniono w ramach badania przeprowadzonego na obszarze Kanady w latach 2010-2014, miało podwyższony poziom eozynofili w krwi, tj. ≥ 300 komórek/ μ l) [116, 119, 120]. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalnie (kwas acetylosalicylowy powszechnie określany mianem aspiryny i substancje pochodne). Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy (w badaniu ENFUMOSA14 ok. 65%) [16].

Znajomość danych dotyczących częstości występowania ciężkiej astmy w populacji jest niezmiernie istotna dla planowania polityki zdrowotnej, pomimo tego, że jest to niewielka grupa chorych w stosunku do ogółu chorujących, to ich terapia pochłania większość środków przeznaczonych na leczenie astmy w ogóle.

Śmiertelność

Astma jest rzadką przyczyną śmierci, powodując mniej niż 1% wszystkich zgonów w większości krajów na świecie. Większość zgonów spowodowanych przez astmę dotyczy osób w wieku podeszłym i wskaźniki te rosną wykładniczo od dzieciństwa do wieku podeszłego a większość zgonów spowodowanych przez astmę następuje po przekroczeniu wieku średniego. W przeciągu minionych 50 lat, wskaźniki te zmieniły się znacząco w kilku krajach o wysokim dochodzie co można przypisać zmianom w opiece medycznej nad osobami chorymi ale i również rozwojowi rynku farmaceutycznego i co za tym wprowadzeniu nowych leków.

Globalne badania obciążenia zdrowotnego (*Global Burden of Disease Study – GBD*) szacują, że standaryzowany współczynnik śmiertelności astmy spadł o około jedną trzecią (odnosząc te dane do każdego wieku) i tak pomiędzy 1990 a 2010 rokiem z 250 na milion do 170 na milion wśród mężczyzn, oraz z 130 na milion do 90 na milion wśród kobiet [92].

Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych

Astma jest przewlekłą chorobą o zmiennym przebiegu, wymagającą stałego leczenia, która jednocześnie wpływa na wszystkie aspekty aktywności człowieka. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że niezależnie od stopnia zaawansowania astmy nie u wszystkich chorych można w pełni kontrolować jej objawy [52]. Jednocześnie, dane pochodzące z innych badań [58] wskazują, że jakość życia u wielu chorych na astmę jest znacząco obniżona, a wydaje się, że pogorszenie jakości życia następuje w szczególności wówczas, gdy objawy choroby są źle kontrolowane a liczba zaostżeń notowanych w ciągu roku jest wysoka (≥ 2) [53,121]. Dodatkowo dominującą rolę odgrywają w tym subiektywne odczucia chorego: duszność, lęk, depresja. Przewlekły proces chorobowy uruchamia różne mechanizmy adaptacyjne. Elementem takich procesów adaptacyjnych u chorych na

astmę oskrzelową są też zaburzenia lękowe, bardzo często współistniejąc z depresją, o różnym stopniu nasilenia [53,58,121].

W ostatnich latach zwraca się uwagę na problem kontroli objawów w astmie oskrzelowej a klasyfikacja stopnia ciężkości choroby oparta wyłącznie na częstości występowania objawów i wynikach czynnościowych badań układu oddechowego nie uwzględnia wielu istotnych dla chorego aspektów. Przykładowo nie obejmuje ona zachowania pełnej życiowej aktywności, niepożądanych działań przewlekłego leczenia lub konieczności korzystania z doraźnej pomocy. Czynniki te wydają się w istotny sposób wpływać na jakość życia chorego, czego potwierdzeniem mogą być wyniki opublikowanych badań [55]. Na podstawie przeprowadzonych badań (Chelmińska M. 2007 [54]) stwierdzono istotne różnice w jakości życia chorych w zależności od stopnia kontroli astmy oskrzelowej, poruszono istotność wprowadzenia do rutynowej diagnostyki tych chorych prostych testów przesiewowych oceniających stopień kontroli objawów choroby. Stwierdzono również, że u pacjentów z obniżoną jakością życia, niezbędne jest wprowadzenie działań interwencyjnych, takich jak poradnictwo psychologiczne czy rehabilitacja, a działania te mogłyby pomóc w kontrolowaniu objawów choroby, między innymi poprzez stłumienie lęku związanego z pojawiającymi się dolegliwościami oraz świadomością, że choroba ma przewlekły, postępujący charakter [55].

Pojęcie jakości życia oparte jest na definicji zdrowia wg. WHO, które określone jest jako „pełny dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny a nie jedynie brak choroby”. HRQoL (Health Related Quality of Life) odnosi się do osoby lub też do postrzegania wpływu choroby i jej leczenia na jakość życia i funkcjonowanie jednostki, a podstawą HRQL są trzy komponenty: społeczny, psychologiczny i fizyczny [56]. Obecnie priorytetem UE jest poprawa jakości życia pacjentów cierpiących na przewlekłe niezakaźne choroby. Pacjenci zgłaszają szereg problemów dotyczących ich ogólnej aktywności oraz pogorszenia jakości życia w relacji do zdrowia – HRQL. Dlatego istotną składową w aspekcie pomiarów zdrowia w danej populacji jest zrozumienie, że jakość życia pacjentów jest równie ważna jak parametry kliniczne. Badania nad jakością życia są wyrazem holistycznego podejścia do pacjenta i odgrywają istotne znaczenie w chorobach przewlekłych [56].

Jakość życia związana ze stanem zdrowia wiąże się ze stopniem kontroli astmy. Obok obiektywnych parametrów klinicznych (wyniki badań spirometrycznych), powszechnie stosowanymi miarami kontroli astmy są również zmienne quasi-obiektywne (częstość nieplanowanych wizyt lekarskich i hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy, przyjmowanie dodatkowych dawek leków przeciwastmatycznych) i subiektywne (np. ocena kontroli astmy w oparciu o wyniki testu kontroli astmy (ACT, *Asthma Control Test*)). Wyniki dotychczasowych badań z wykorzystaniem kwestionariuszy wskazują jednoznacznie, że poziom jakości życia jest odwrotnie proporcjonalny do stopnia ciężkości astmy i wzrasta proporcjonalnie do stopnia kontroli tego schorzenia [30].

Użytecznymi narzędziami monitorującymi astmę stają się coraz bardziej kwestionariusze badawcze. Zawierają one pytania dotyczące nasilenia objawów astmy, ograniczenia codziennej aktywności życiowej czy stosowania leków, dzięki czemu oceniają kontrolę astmy i ujawniają potrzebę modyfikacji jej leczenia. Do badania jakości życia u chorych na astmę oskrzelową stosowanych jest kilka narzędzi:

- **St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)** - kwestionariusz analizuje wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez osoby chorujące na astmę oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Kwestionariusz składa się trzech części:
 - pierwsza część analizuje dolegliwości, takie jak: odkasztuszanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności.
 - druga część dotyczy aktywności fizycznej, a w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby.

- trzecia, ostatnia część analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie (aktywność społeczna oraz zawodowa, objawy uboczne czy też zapotrzebowanie na leki) [56].
- *Asthma Severity Scale* - kwestionariusz koncentruje się na aspektach związanych z kontrolą przebiegu choroby. Opracowany jest w dwóch wersjach: dla dzieci oraz dla osób dorosłych, a wersje te różnią się między sobą długością skali. Dla dorosłych skala jest siedmiostopniowa, dla dzieci jest natomiast krótsza. Narzędzie jest polecane w badaniach analizujących subiektywną ocenę stopnia ciężkości choroby [56].
- *Living with Asthma Questionnaire* (LWAQ) - kwestionariusz składa się z pytań dotyczących uprawiania sportu, zaburzeń snu, pracy zawodowej, spędzania wolnego czasu. Przeznaczony jest dla oceny aktywności pacjenta. Wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 20 minut. Może tego dokonać lekarz podczas wywiadu. Uważa się, że jest on wartościowy w badaniach długofalowych [56].
- *Outcome Measures in Ambulatory Care (Asthma and Diabetes)* (OMAC) - za pomocą tego narzędzia można analizować kontrolę występowania objawów oraz powikłań, ponadto przy jego użyciu można dokonać subiektywnej oceny ciężkości choroby poprzez zbadanie stopnia dolegliwości bólowych, zaburzenia snu i nastroju chorego oraz aspekty psychospołeczne. Jednak narzędzie wymaga dalszych badań nad jego przydatnością [56].
- *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) - składa się z 32 pytań do samodzielnego wypełnienia przez respondenta lub wypełnienia przez lekarza podczas wywiadu. Jego ideą jest ocena wpływu procesu terapeutycznego na codzienną aktywność pacjenta chorego na astmę. Za pomocą kilkustopniowej skali można dokonać oceny: stopnia aktywności fizycznej, unikania czynników wpływających na duszność, występowanie objawów nocnych, lęku czy też wpływu choroby na codzienną aktywność w społeczeństwie. Narzędzie to jest rekomendowane do stosowania w badaniach klinicznych [56].

Niestety część zaprojektowanych kwestionariuszy ma rozbudowaną formułę, co znacznie ogranicza ich wykorzystywanie. Natomiast do szybkiej oceny kontroli astmy raport GINA [3] zaleca stosowanie sprawdzonych narzędzi, do których należy:

- test kontroli astmy (*Asthma Control Test*, ACT);
- kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) – w formie 5, 6 lub siedmiu pytań (ACQ-5, ACQ-6 i ACQ-7), z czego 5 dotyczy objawów astmy, pytanie 6-te stosowania doraźnych leków ratunkowych (przeciw duszności), a pyt. siódme dotyczy wartości FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. Zmniejszenie uzyskanej liczby punktów o >0,5 świadczy o klinicznie istotnej poprawie kontroli objawów astmy (wg GINA 2018);
- kwestionariusz oceny leczenia astmy (*Asthma Therapy Assessment Questionnaire*, ATAQ);
- punktowy system oceny kontroli astmy (*Asthma Control Scoring System*, ACSS) - jest to stosunkowo nowa metoda ilościowa oceny kontroli astmy, tzw. punktowy system oceny kontroli astmy w oparciu o kryteria kontroli astmy zaproponowane przez kanadyjskie wytyczne – *Canadian Asthma Consensus Report*. Metoda ta uwzględnia fakt, że astma jest chorobą objawiającą się w różny sposób, i dlatego porównuje objawy astmy, potrzebę stosowania β2-mimetyków, czynność płuc i zapalenie w drogach oddechowych. System ten ma umożliwić lepsze zrozumienie aktualnych kryteriów oceny zarówno chorym na astmę, jak i lekarzom. ACSS monitoruje trzy rodzaje parametrów, tj.:

- kliniczne (doraźne zużycie leków, objawy w ciągu dnia i nocy, utrudnienia w aktywności fizycznej),
- fizjologiczne (pomiar wskaźników wentylacji PEF i FEV₁),
- oraz oceniające stopień zaawansowania procesu zapalenia w drogach oddechowych (określenie ilości eozynofiliów w płwocinie indukowanej).

Dzięki temu kompleksowemu podejściu uzyskuje się całościową ocenę kontroli astmy. Wynik końcowy ACSS to średnia poszczególnych wyników wyrażona w procentach, co ma umożliwić łatwiejszą interpretację [54].

Poniżej w opracowaniu tabelarycznym (tab.6.) zestawiono wybrane testy stosowane w kontroli astmy.

Tabela 6. Porównanie wybranych testów stosowanych do oceny kontroli astmy [54].

Parametr	ACT	ACQ	ATAQ
Objawy w ciągu dnia	x	x	-
Objawy nocne	x	x	x
Ograniczenie aktywności	x	x	x
Stosowanie leków doraźnych	x	x	x
Czynność płuc	-	x	-
Indywidualna ocena kontroli astmy	x	-	x
Ciężkość objawów	-	x	-
Ramy czasowe	ostatnie 4 tygodnie	ostatni tydzień	ostatnie 4 tygodnie i rok
Ilość pytań	5	7	4

Mimo że choroba ta rzadko staje się bezpośrednią przyczyną śmierci, to jednak bardzo obniża jakość życia osób cierpiących na to schorzenie. Przewlekły charakter choroby oraz nasilenie objawów wpływają na ograniczenia pacjenta w życiu rodzinnym i społecznym. Astma oskrzelowa powoduje również spadek wydajności pracy i efektywności uczenia się jak również jest przyczyną częstej absencji chorobowej i dużej ilości świadczeń rentowych [57].

Benralizumab, jak wskazują doniesienia kliniczne, poprawia nie tylko kontrolę objawów astmy, ale również jakość życia pacjentów [59, 60].

Obciążenie chorobą (ang. *burden of disease*)

W odniesieniu do kosztów leczenia, dane z NFZ dotyczące częstości hospitalizacji z powodu astmy mówią o 36 020 hospitalizacjach w 2014 roku z łącznymi kosztami sięgającymi ponad 86 milionów złotych, przy czym 3,35% stanowiły przyjęcia z powodu stanu astmatycznego. Astma, jako przyczyna hospitalizacji w grupie chorób układu oddechowego zajmuje już 4. pozycję po POChP, chorobach nowotworowych i zapaleniach płuc. Około 25% hospitalizowanych pacjentów stanowiły dzieci, a mniej więcej 40% osoby w wieku produkcyjnym [16].

Z kolei dane ZUS dotyczące absencji chorobowej z powodu astmy pokazują, że w roku 2013 wydano 67 700 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy z powodu astmy (choroby własnej) i około 500 z powodu stanu astmatycznego, co stanowiło w przybliżeniu 48% wszystkich zaświadczeń wydanych z powodu choroby przewlekłej układu oddechowego na łączną liczbę 7 654 900 dni (łącznie ze stanem astmatycznym). Liczba ubezpieczonych, którym w 2013 roku wystawiono przynajmniej jedno zaświadczenie z powodu dychawicy

oskrzelowej, wyniosła 34 100 osób, a przeciętna długość absencji w roku z powodu tej choroby – 21,98 dnia. Z kolei zaświadczenie o czasowej niezdolności do pracy otrzymało 400 osób z przeciętną skumulowaną absencją chorobową 16,31 dnia. Natomiast pierwszorazowe świadczenie rehabilitacyjne z tytułu astmy oskrzelowej otrzymały 324 osoby. Astma oskrzelowa i stan astmatyczny w 2013 roku były przyczyną wydania w sumie 241 (240 + 1) nowych orzeczeń pierwszorazowych o długotrwałej niezdolności do pracy, które są podstawą przyznania świadczenia rentowego oraz 3237 (3233 + 4) ponownych orzeczeń [16].

W Stanach Zjednoczonych koszty te stanowią aż 51,2% kosztów bezpośrednich przeznaczanych na leczenie astmy, 10,5% to pomoc doraźna, 18,4% leczenie ambulatoryjne, a 19,9% to dotacje do leków. Poza kosztami bezpośrednimi około drugie tyle stanowią koszty pośrednie wynikające m.in. z utraconych dni pracy [16].

Z kolei w odniesieniu do Europy, w ramach analizy przeprowadzonej we Włoszech, w postaci opublikowanego w 2004 roku wielośrodkowego, przekrojowego badania uwzględniającego 16 specjalistycznych klinik leczenia astmy, podjęto próbę oszacowania bezpośrednich i pośrednich kosztów astmy u dorosłych pacjentów, jak również dokonano oceny związku pomiędzy wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej a nasileniem astmy według GINA. Dane zebrano w grupie 500 pacjentów w wieku od 18 do 55 lat w okresie od maja do listopada 1999 r. Dokonano podziału astmy na 4 podtypy i przeanalizowano roczny poziom wydatków na pacjenta we Włoszech wyrażony w euro. Pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą według klasyfikacji GINA, wykazywali więcej objawów nocnych i dziennych i byli bardziej ograniczeni w wykonywaniu codziennych czynności. Średni roczny koszt opieki nad chorym na astmę wynosił 1260 euro, z czego 16% stanowiły koszty leków, 12% koszty opieki lekarskiej, 20% koszty hospitalizacji, a 52% koszty pośrednie związane z absencją chorobową. W astmie o charakterze „sporadycznym” roczny poziom wydatków na jednego pacjenta wyniósł 720 (€), w astmie o przebiegu „lekkim przewlekłym” koszt wyniósł 1046 (€), dla postaci „umiarkowanej przewlekłej” to 1535 (€) natomiast dla postaci „ciężkiej przewlekłej” 3328 (€) [123].

Natomiast inne dane pochodzące z fińskich badań wskazują, że leczenie chorych na ciężką astmę jest 13-krotnie droższe niż osób chorujących na jej postać łagodną. Dlatego wydatki na terapię chorych na astmę ciężką, którzy stanowili w Finlandii 20% chorujących, pochłaniały aż 60% środków przeznaczanych na leczenie astmy co wynika z wysokich kosztów hospitalizacji [16].

Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Niezaspokojone potrzeby w terapii astmy wynikają niejednokrotnie z nieodpowiednio dobranego leczenia lub niewłaściwego przyjmowania leku przez chorego. Część chorych obawia się działań niepożądanych leków a głównym problemem dla chorych są kortykosteroidy [95], 87% pacjentów obawia się działań ubocznych steroidów wziewnych. Powodem do zmniejszenia lub odstawienia stosowanych leków są u 31% chorych odczuwane działania miejscowe, a u 40% obawa o odległe działania niepożądane ogólnoustrojowe. Aż 55% ankietowanych chorych jest świadomych, że steroidy wziewne mogą powodować działania odległe, takie jak zahamowanie czynności nadnerczy i również ta świadomość jest znacznie większa i występuje częściej niż oceniają to ankietowani lekarze [96].

Zgodnie z wytycznymi GINA, po wyczerpaniu możliwości uzyskania kontroli astmy kortykosteroidami wziewnymi, w leczeniu astmy ciężkiej lub w częstych zaostrzeniach do leków wziewnych dodaje się kortykosteroidy systemowe. Wielośrodkowe, trzyletnie badanie TENOR przeprowadzone w grupie 4756 chorych na astmę ciężką jednoznacznie wykazało, że glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe zwiększają 8-krotnie ryzyko zgonu, prawie 3-krotnie ryzyko wystąpienia osteoporozy, ponad 1,5-krotnie zaćmy i ponad 1-krotnie ryzyko cukrzycy typu 2 – [97].

Publikacja *Waljee* z 2017 roku potwierdza, że również krótkotrwałe pulsy leczenia doustnymi kortykosteroidami z powodu zaostrzeń zwiększają ryzyko chorób współistniejących. To retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzono wśród pacjentów pomiędzy 18 a 64 rokiem życia, w celu określenia częstości przepisywania

doustnych kortykosteroidów do krótkiego stosowania oraz określenia częstości zdarzeń niepożądanych (sepsa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, złamania), które są związane z ich użyciem. Dorośli pacjenci włączani byli kolejno w okresie 3 lat pomiędzy 2012 a 2014 rokiem. Z pośród 1 548 945 dorosłych pacjentów 21,1% miało, w analizowanym okresie obserwacji, przynajmniej jeden raz przepisaną receptę na doustnie stosowane kortykosteroidy. Wykorzystanie okazało się być częstsze u pacjentów starszych, kobiet oraz wśród rasy białej ($p < 0,001$). Do najczęstszych wskazań do stosowania należały infekcje górnych dróg oddechowych, problemy z kręgosłupem oraz alergie. W ciągu 30 dni od rozpoczęcia podawania doustnych kortykosteroidów, nastąpił wzrost częstości sepsy (5,3%, 95% CI: 3,80-7,41), żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (3,33%, 95% CI: 2,78-3,99) oraz wystąpienie złamań (1,87%, 95% CI: 1,69-2,07). Badanie to wykazało, że wśród 1,5 miliona osób prywatnie ubezpieczonych w USA, jedna na pięć osób stosowała krótkotrwałe doustny kortykosteroid w warunkach ambulatoryjnych w ciągu ostatnich trzech lat. Wskazano, że większą uwagę powinno się poświęcić zapoczątkowywaniu leczenia lekami na receptę i monitorowaniu działań niepożądanych co może potencjalnie poprawić bezpieczeństwo pacjentów [124]. Około 5%-10% chorych na astmę nie reaguje na standardowe leczenie zgodne z aktualnie obowiązującymi wytycznymi. Napływ eozynofili oraz ich aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli to charakterystyczne cechy astmy. Pomimo że stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych u chorych na astmę zmniejsza eozynofilię w drogach oddechowych, to nadal u ok. 50% pacjentów z astmą ciężką obserwuje się zapalenie eozynofilowe. Skuteczną alternatywą w przypadku oporności na terapię ciężkiej astmy są leki o działaniu immunomodulującym w postaci antagonistów interleukiny 5, w tym benralizumabu i mepolizumabu [98].

Najnowsze wytyczne GINA 2018 zalecają stosowanie leków biologicznych w ciężkiej astmie przed rozpoczęciem podawania OCS.

Mepolizumab aktualnie dostępny jest bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przewagę benralizumabu stanowi zalecany i zarejestrowany schemat dawkowania, tj. 30 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni [2]. Mepolizumab podawany jest jeden raz na 4 tygodnie [90], co niewątpliwie stanowić może niedogodność oraz sytuację stresową dla leczonej grupy chorych związaną z koniecznością odbywania częstszych wizyt w ambulatorium. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Fasenna w ramach programu lekowego z pewnością przyczyni się do zaspokojenia potrzeby pacjentów w populacji docelowej w tym zakresie.

Aktualne postępowanie medyczne

Mając na uwadze specyfikę astmy jako choroby przewlekłej, celem postępowania terapeutycznego jest kontrola jej objawów w tym zdolność do normalnej aktywności życiowej chorego, przy stosowaniu minimalnego wymaganego leczenia oraz zminimalizowaniu działań niepożądanych. Celem terapeutycznym w astmie jest osiągnięcie całościowej kontroli choroby, które jest rozumiane jako opanowanie bieżących objawów (czyli nieograniczone chorobą życie) oraz minimalizacja przyszłego ryzyka (czyli zmniejszenie prawdopodobieństwa powikłań związanych zarówno z astmą jak również ze stosowanymi w jej terapii lekami). Taki cel leczenia astmy powoduje, że w zakresie farmakoterapii należy optymalizować a nie maksymalizować leczenie [99].

W leczeniu pacjentów chorych na astmę istotna jest nie tylko terapia odpowiednio dopasowana do stopnia zaawansowania choroby, ale również edukacja pacjentów dotycząca właściwego stosowania leczenia oraz zmniejszenia narażenia na czynniki, które będą wywoływać napady astmy. W wytycznych podkreślą się istotę prowadzenia dzienniczka przez chorego dzięki czemu łatwiejszym jest monitorowanie choroby [3].

W przewlekłym leczeniu farmakologicznym astmy stosuje się leki przyjmowane doraźnie w leczeniu objawowym, leki przyjmowane regularnie, które kontrolują przebieg choroby jak również w przypadku chorych z astmą ciężką stosuje się leczenie dodatkowe. Przegląd klas leków stosowanych w leczeniu przedstawia tabela poniżej [tabela 7].

Tabela 7. Klasy leków stosowane w leczeniu astmy oraz ich mechanizm działania [3,21,24].

Klasy leków	Mechanizm działania	Przykład
Leki stosowane doraźnie (ratunkowo)		
SABA	rozszerzają oskrzela	Salbutamol, Lewosalbutamol, Fenoterol, Pirbuterol
Leki cholinergiczne	rozszerzają oskrzela (inhibitory receptorów muskarynowych), redukują wewnętrzne napięcie nerwu błędnego w drogach oddechowych	Bromek ipratropium
Doustne glikokortykosteroidy	działanie przeciwzapalne	Metyloprednizolon, Prednizon, Prednizolon
Leki stosowane długoterminowo kontrolujące astmę		
Leki przeciwleukotrienowe	Działanie przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela	Zileuton, Montelukast, Zafirlukast
WGKS	Działanie przeciwzapalne	Budezonid, Beklometazon, Cyklozonid, Flunizolid, Flutykazon, Mometazon
LABA	Działanie rozkurczające oskrzela	Formoterol, Salmeterol
Leczenie skojarzone wGKS/LABA	Połączenie dwóch mechanizmów działania tj. działania przeciwzapalnego z rozszerzającym oskrzela	Budezond/ Formoterol; Flutykazon/ Salmeterol Beklometazon / formoterol Flutykazon/formoterol
Leki o działaniu immunomodulującym		
Anty-IL-5	Antagonista IL-5	Benralizumab, Mepilizumab, Reslizumab
Anty-IgE	Działanie przeciwzapalne/immunomodulujące	Omalizumab
Stabilizatory komórek tucznych	Działanie przeciwzapalne (wpływają na działanie kanałów chlorkowych)	Nedokromil/Kromoglikan
Metyloksantyny	Rozszerzają oskrzela, mogą mieć słabe działanie przeciwzapalne	Teofilina

Leki kontrolujące chorobę

Wziewne glikokortykosteroidy są uważane za najskuteczniejsze leki kontrolujące chorobę – jest to jedyna grupa leków zmniejszająca śmiertelność z powodu astmy. Udowodniono ich efektywność w opanowywaniu objawów astmy, zapobieganiu zaostrzeniom choroby, poprawie funkcji płuc, co w efekcie prowadzi do poprawy jakości życia chorych. Aby były skuteczne, muszą być stosowane regularnie, ale efekt ich działania ujawnia się po pewnym czasie w miarę zmniejszania się odczynu zapalnego w oskrzelach. Po przerwaniu terapii następuje stopniowe pogorszenie stanu zdrowia w ciągu następnych dni, tygodni lub miesięcy. Stosowane w niskich dawkach nie mają ogólnoustrojowych działań niepożądanych, mogą jednak powodować miejscowe podrażnienia jamy ustnej i gardła, chrypkę oraz pleśniawki [4].

Długo działające beta2-mimetyki mają działanie rozkurczające oskrzela oraz zapobiegają ich skurczowi wywołanemu przez alergeny i inne bodźce, takie jak zimne powietrze, wysiłek, ostre zapachy itp. W astmie, ze względów bezpieczeństwa długo działające beta2-mimetyki muszą być stosowane razem z wziewnymi glikokortykosteroidami, same mogą zwiększać ryzyko ciężkich napadów duszności i zgonu w ich przebiegu, a w połączeniu z glikokortykosteroidami takiego ryzyka nie wykazują, a wręcz potęgują skuteczność wziewnych glikokortykosteroidów, co pozwala na obniżenie dawki przy jednoczesnym zachowaniu kontroli astmy bieżącej i w przyszłości. Bezpieczeństwo stosowania LABA w połączeniu z GKS zostało również poruszone podczas konferencji „Orlando Inhalation Conference – Approaches in International Regulation” w podsumowaniu

dotyczącym działania LABA wskazano, że poważne działania niepożądane mogą wystąpić w wyniku stosowania monoterapii LABA natomiast bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej ICS + LABA jest poparte licznymi badaniami naukowymi [102]. W metaanalizie dotyczącej bezpieczeństwa stosowania LABA w skojarzeniu z ICS, stwierdzono również, że takie skojarzenie nie wpływa na wzrost liczby hospitalizacji czy też wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych u osób chorych na astmę przy czym autorzy przeglądu systematycznego podkreślają iż nie da się ocenić względnego wpływu na śmiertelność związaną z astmą czy też związaną z tą jednostką chorobową częstości intubacji i wentylacji z powodu bardzo niskiej częstości wystąpienia tych zdarzeń w analizowanej próbie [103]. Z działań niepożądanych najczęściej pojawiają się kołatanie serca i drżenie rąk. Są to objawy zazwyczaj przemijające i nie wymagają odstawienia leku, konieczne może okazać się włączenie preparatów potasu i magnezu.

Preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze wziewny glikokortykosteroid i długo działający beta2-mimetyk to połączenie dwóch leków w jednym inhalatorze zwiększa bezpieczeństwo i wygodę leczenia. Wykazano, że upraszczanie schematów leczenia poprzez zmniejszanie liczby inhalatorów sprzyja przestrzeganiu zaleceń lekarskich. Zaleca się ich stosowanie w celu osiągnięcia kontroli choroby, wówczas, gdy jest konieczne przyjmowanie obu grup leków [4]. Według wytycznych GINA 2018 dużą rolę przypisuje się połączeniu wziewnego glikokortykosteroidu (budezonidu lub beklometazonu) z formoterolem (szybko i długo działającym β_2 -agonistą). W astmie umiarkowanej i ciężkiej (GINA stopnie 3-5) wykazano wyższą skuteczność połączenia wGKS z LABA aniżeli stosowanie tej samej dawki wGKS w monoterapii. Takie zestawienie przyczynia się do tego, że preparaty te można stosować zarówno w leczeniu podtrzymującym, jak również doraźnym. Taki schemat postępowania jest zalecany wg GINA u chorych z zaostrzeniami astmy na 3 i 4 stopniu leczenia [3, 99].

Doustne glikokortykosteroidy stosuje się przewlekłe w leczeniu ciężkiej astmy, w której inne leki kontrolujące stosowane w skojarzeniu są niewystarczająco skuteczne w opanowywaniu objawów i zapobieganiu umiarkowanym i ciężkim zaostrzeniom. Jednocześnie przewlekłe przyjmowanie grozi wystąpieniem powikłań, takich jak cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza, jaskra, zaćma, otyłość, ścienienie skóry i teleangiektazja (poszerzenie drobnych naczyń widoczne na skórze), zmniejszenie odporności, osłabienie siły mięśniowej. Im wyższa jest dawka leku, tym większe ryzyko działań niepożądanych. Dlatego stosuje się je wyłącznie ze wskazań lekarskich, kiedy istnieje bezwzględna konieczność [15]. Istotnym jest, że przewlekłe stosowanie doustnych GKS w niskich dawkach jest tylko terapią alternatywną u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać kontroli astmy innymi terapiami, ze względu na wysokie ryzyko systemowych poważnych działań niepożądanych [99]. Opisanie wyżej najnowsze badanie (Waljee, 2017) wskazuje na istotne ryzyko działań niepożądanych również u pacjentów stosujących krótkie kursy leczenia steroidami doustnymi z powodu zaostrzeń.

Teofilina i jej pochodne wykazują słabe działanie przeciwzapalne i słabe działanie rozkurczające oskrzela. W astmie są obecnie stosowane rzadko, bo efekt działania jest zbyt słaby, a reakcje uboczne zbyt częste. Wykorzystywane są głównie w cięższych postaciach astmy jako lek dodany do innych leków o działaniu przeciwzapalnym i rozkurczającym oskrzela. Z działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów najczęściej występują zaburzenia rytmu serca, bóle głowy, brzucha i biegunki. Ponadto teofilina wchodzi w interakcję z wieloma innymi lekami, w tym z niektórymi antybiotykami, chemioterapeutykami i lekami przeciwdrgawkowymi, co doprowadza do zmian w ich działaniu i może być przyczyną działań ubocznych lub braku efektu leczniczego [3].

Leki antyleukotrienowe są grupą leków doustnych o działaniu przeciwzapalnym, ale słabszym od wziewnych glikokortykosteroidów. Mogą być stosowane jako jedyne leki kontrolujące przebieg choroby w łagodnych postaciach astmy, w cięższych tylko jako uzupełnienie wziewnych glikokortykosteroidów. Szczególnie efektywne są w leczeniu tzw. astmy aspirynowej (kiedy u chorego na astmę występuje nadwrażliwość na aspirynę i jej pochodne objawiająca się ciężkim napadem duszności), astmy z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa oraz w napadach astmy związanych z wysiłkiem fizycznym. Poza działaniem przeciwzapalnym wykazują również działanie rozkurczające oskrzela, lecz słabsze niż leki z grupy beta2-mimetyków uważane za klasyczne leki

rozszerzające oskrzela. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leków antyleukotrienowych zdarzają się rzadko, głównie są to bóle brzucha i głowy, zmiany nastroju (objawy depresji).

Leki biologiczne:

- **przeciwciała anti-IgE (omalizumab)** - lek biologiczny zarejestrowany w terapii IgE-zależnej astmy. Przeciwciała te blokują działanie immunoglobuliny E uczestniczącej w reakcji alergicznej i w ten sposób zapobiegają wystąpieniu objawów prowokowanych przez alergeny. Terapia anti-IgE ze względów ekonomicznych jest stosowana obecnie u chorych na ciężką przewlekłą alergiczną astmę oskrzelową u osób uczulonych na alergeny całoroczne (roztocze kurzu domowego, zarodniki pleśni, alergeny zwierząt domowych, głównie kota i psa), u których nie udaje się opanować objawów i zapobiec zaostrzeniom za pomocą standardowej farmakoterapii (polegającej na stosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów w średnich i wysokich dawkach w połączeniu z długo działającymi beta2-mimetykami i/lub innymi lekami przeciwastmatycznymi). Stosowanie omalizumabu zmniejsza nasilenie objawów astmy i zapotrzebowanie na leki ratunkowe, pozwala na obniżenie dawki doustnych glikokortykosteroidów, a nawet na ich odstawienie, zapobiega zaostrzeniom astmy i hospitalizacjom z tego powodu. Efekt działania leku jest widoczny z opóźnieniem po 12-16 tygodniach leczenia. Omalizumab jest podawany w postaci zastrzyków podskórnych co 2-4 tygodnie u pacjentów od 6. roku życia. Sporadycznie, u około 1 na 1000 chorych podanie omalizumabu może powodować ciężkie uogólnione reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne), jednak występują one rzadziej niż po innych powszechnie stosowanych lekach (penicylina, szczepionki alergenowe), również tych sprzedawanych bez recepty (niesteroidowe leki przeciwzapalne). Dlatego pacjent po podaniu omalizumabu pozostaje pod nadzorem od pół godziny do 2 godzin.
- **przeciwciała przeciwko IL-5 (mepolizumab, benralizumab i reslizumab)** – anti-IL-5 istotnie wpływają na rozwój, różnicowanie, aktywację i przeżycie eozynofiliów w tkankach [76]. [101].

Wyniki badań na myszach wskazują, że przeciwciała anti-IL-5 zmniejszają eozynofilię w odpowiedzi na alergen, pozostając bez wpływu na nadreaktywność oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli zmniejsza się natomiast po podaniu przeciwciała anti-CD4, które wpływa hamująco na pomocnicze limfocyty T [101]. Cytokina ta jest bardzo specyficzna dla eozynofiliów i była ważnym terapeutycznym celem w klinicznych próbach dotyczących astmy. W zgodzie z przyjętymi zasadami leczenia ciężkiej astmy, przeciwciała przeciwko IL-5 są lekami o precyzyjnym ukierunkowanym działaniu związanym ze specyficznym fenotypem astmy [77].

Do leków działających bezpośrednio na IL-5 i neutralizujących jej działanie poprzez wiązanie oraz blokowanie interakcji z receptorem (pc typu anti-ligand) należy mepolizumab oraz reslizumab, z kolei benralizumab charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania od wymienionych dwóch wcześniej (przeciwciało typu anti-receptor).

Benralizumab przyłącza się do podjednostki α receptora dla interleukiny 5 na eozynofiliach oraz bazofilach. Działa on na dwa sposoby: po pierwsze blokuje wiązanie IL-5 z receptorem i działanie IL-5 na eozynofile i, po drugie, inicjuje zależną od przeciwciała a mediowaną przez komórki (NK i makrofagi) cytotoksyczność komórkową. Benralizumab jako przeciwciało, pozbawiony jest reszty fukozowej we fragmencie Fc, co powoduje jego silne powinowactwo do receptora FCIIIR na komórkach NK i zainicjowanie mechanizmu usuwania eozynofiliów. Wykazując taki sposób działania benralizumab eliminuje eozynofile poprzez neutralizację czynnika wzrostowego we krwi, jak również czynnie poprzez aktywację procesów apoptozy co prowadzi do szybkiego obniżenia liczby eozynofiliów zarówno we krwi obwodowej, jak i w tkankach [3,99].

- przeciwciała przeciwko IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab), stosowane obecnie jedynie w ramach badań klinicznych. Zdolność do wydzielania IL-13 mają limfocyty Th-2, komórki NK, mastocyty oraz bazofile.

Leki ratunkowe

Doustne glikokortykosteroidy są stosowane również w stanach nagłych, w leczeniu ciężkich zaostrzeń i anafilaksji – skracają nasilenie i czas trwania zaostrzeń oraz zapobiegają późnej fazie anafilaksji. Podawane w bolusach zwykle nie powodują przewlekłych objawów niepożądanych, ale często powtarzane dają efekt sumaryczny, m.in. zwiększają ryzyko osteoporozy.

Wziewne leki cholinolityczne i doustne preparaty teofiliny mogą być stosowane alternatywnie do wziewnych beta2-mimetyków, bowiem mają właściwości rozkurczające oskrzela, ale działają słabiej i z opóźnieniem, dlatego rzadko wykorzystuje się je w praktyce.

Wziewne szybko działające beta2-mimetyki są lekami z wyboru, w sytuacji, kiedy konieczne jest szybkie działanie leku – efekt ich działania pojawia się już 3-5 minut od przyjęcia leku. Beta2-mimetyk o długim początku działania nie powinien być w takiej sytuacji stosowany [24,26,4].

Wytyczne postępowania terapeutycznego

Wytyczne postępowania w przypadku astmy jako jednostki chorobowej i co za tym jej leczenia – po raz pierwszy zostały opracowane pod koniec lat 80. XX wieku, a opublikowane w Kanadzie i Australii. W przypadku leczenia tej jednostki chorobowej bierze się pod uwagę takie czynniki jak wiek z rozgraniczeniem na populację dzieci oraz dorosłych jak również stopień zaawansowania choroby. Leczenie charakteryzują się podejściem stopniowanym, a leczenie w fazie początkowej jest określane przede wszystkim na podstawie oceny ciężkości astmy u danego pacjenta.

W związku z rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym praktyki klinicznej dotyczącym terapii astmy u osób dorosłych, przeszukano strony internetowe następujących stowarzyszeń oraz towarzystw naukowych w celu odnalezienia wytycznych postępowania terapeutycznego dla omawianej jednostki chorobowej:

- *Global Initiative for Asthma (GINA) (GINA 2018)*
- *British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (BTS-SIGN 2014),*
- *Department of Veterans Affairs (VA) i Department of Defense (DoD) (Va-DoD 2009),*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICS) (Sveum 2012),*
- *Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2012),*
- *Indian Chest Society i National College of Chest Physicians (NCCP) (ICS-NCCP 2015),*
- *Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) (Bodzenta-Lukaszyk 2015),*
- *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (Chung 2014),*
- *Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) (Ansarin 2015),*
- *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) (Serrano 2015).*

Uzyskane dane opracowano i kolejno zaprezentowano tabelarycznie (tabela 8-10) z uwzględnieniem rekomendacji dotyczących astmy ciężkiej oraz eozynofilowej.

Wytyczne postępowania terapeutycznego – astma u osób dorosłych

Dane dotyczące postępowania terapeutycznego w astmie u pacjentów dorosłych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu astmy u osób dorosłych [3,21,22,23,24,25,26].

Instytucja	Wytyczne
<p><i>Global Initiative for Asthma (GINA 2018)</i> – wytyczne międzynarodowe [3]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stopień I <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie doraźne preferowane: SABA; ▪ Leczenie kontrolujące preferowane: b.d.; alternatywne: rozważyć ICS w małej dawce; ➤ Stopień II <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie doraźne preferowane: SABA; ▪ Leczenie kontrolujące preferowane: ICS w małej dawce; alternatywne: LTRA lub teofilina w małej dawce; ➤ Stopień III <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie doraźne preferowane: SABA; alternatywne: ICS w małej dawce/formoterol; ▪ Leczenie kontrolujące preferowane: ICS w małej dawce/LABA; alternatywne: ICS w średniej lub dużej dawce lub ICS w małej dawce+LTRA (lub teofilina); ➤ Stopień IV <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie doraźne preferowane: SABA; alternatywne: ICS w małej dawce/formoterol; ▪ Leczenie kontrolujące preferowane: ICS w średniej lub dużej dawce lub LABA; alternatywne: dołączyć tiotropium (u chorych z zaostrzeniami w wywiadzie) lub leczenie ICS w dużej dawce+LTRA (lub teofilina); ➤ Stopień V <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie doraźne preferowane: SABA; alternatywne: ICS w małej dawce/formoterol; ▪ Leczenie kontrolujące preferowane: leczenie dodatkowe (np. tiotropium, anty-IgE – omalizumab lub anty-IL5 – mepolizumab, benralizumab lub reslizumab); alternatywne: dołączyć OCS w małej dawce.
<p><i>British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (BTS-SIGN 2016)</i> – Wielka Brytania/Szkocja [21]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stopień I regularne stosowanie leków kontrolujących: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie preferowane: Niska dawka wGKS; ▪ lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo; ➤ Stopień II początkowa terapia podtrzymująca (<i>add-on</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie preferowane: Niska dawka wGKS + LABA (zazwyczaj jako połączenie w inhalacji); ▪ lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo; ➤ Stopień III dodatkowe terapie podtrzymujące (<i>add-on</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie preferowane: Jeśli nie ma odpowiedzi na LABA, zaprzestać podawania LABA, rozważyć zwiększenie dawki wGKS, jeśli LABA dają efekty, ale pomimo tego kontrola choroby nie zostaje osiągnięta należy kontynuować podawanie LABA i zwiększyć dawkę kortykosteroidów do średniej, lub jeśli LABA dają efekty ale kontrola choroby nie zostaje osiągnięta rozważyć inną terapię z LTRA, teofiliną, LAMA. Odleść pacjenta pod opiekę specjalistyczną; ▪ lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo; ➤ Stopień IV terapię wysokimi dawkami leków:

Instytucja	Wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: Rozważyć zwiększenie dawki wGKS do dawki wysokiej. Rozważyć dodanie czwartego leku (na przykład LTRA, powoli uwalnianej teofiliny lub β2mimetyku w tabletkach lub LAMA); • lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo; ➢ <u>Stopień V</u> ciągłe lub częste stosowanie doustnych GKS: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: Codzienne podawanie steroidu w tabletkach w najniższej dawce. Utrzymywanie wysokiej dawki wGKS. Rozważyć inne leczenie aby zredukować leczenie steroidami. Odesłać pacjenta pod opiekę specjalistyczną; • leczenie dodatkowe: omalizumab, leki immunosupresyjne (opieka specjalistyczna); • lek doraźny: SABA, rozważyć zwiększenie stopnia leczenia jeśli użycie SABA jest równe lub większe trzem dawkom tygodniowo.
<p><i>Department of Veterans Affairs (VA) i Department of Defense (DoD) (Va-DoD 2009) – Stany Zjednoczone [22]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>Stopień I</u> leczenie preferowane: wziewne SABA; ➢ <u>Stopień II</u> leczenie preferowane: ICS w małej dawce; ➢ <u>Stopień III</u> leczenie preferowane: ICS w małej dawce + LABA lub ICS w średniej dawce; leczenie alternatywne: ICS w małej dawce + LTRA; ➢ <u>Stopień IV</u> leczenie preferowane: ICS w średniej dawce + LABA; leczenie alternatywne: ICS w średniej dawce +LTRA; ➢ <u>Stopień V</u> leczenie preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA, można rozważyć OCS; leczenie alternatywne: ICS w średniej dawce + LABA + LTRA, można rozważyć skierowanie do specjalisty, omalizumab (po konsultacji u specjalisty, jako terapia <i>add-on</i>); ➢ <u>Stopień VI</u> leczenie preferowane: ICS w wysokiej dawce + LABA + OCS; leczenie alternatywne: ICS w wysokiej dawce + LABA + LTRA, skierowanie do specjalisty, omalizumab (po konsultacji u specjalisty, jako terapia <i>add-on</i>).
<p><i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Bergstrom 2016) – Stany Zjednoczone [23]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>Stopień I</u> SABA jako leczenie doraźne w razie potrzeby; ➢ <u>Stopień II</u> leczenie preferowane: wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA; ➢ <u>Stopień III</u> leczenie preferowane: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia: mometazon); leczenie alternatywne: wGKS/LABA w niskiej dawce – flutykazon/salmeterol lub wGKS w niskiej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia mometazon i LTRA – montelukast); ➢ <u>Stopień IV</u> leczenie preferowane: wGKS/LABA w średniej dawce – mometazon/formoterol; leczenie alternatywne: wGKS w średniej dawce (1 linia: beklometazon, 2 linia: mometazon) i LTRA – montelukast); ➢ <u>Stopień V</u> <i>nie wyodrębniono.</i>
<p><i>Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2017) – Kanada [24]</i></p>	<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 monoterapię LTRA; ➢ jeśli leczenie nie jest adekwatnie kontrolowane za pomocą ICS w niskiej dawce dodatkowo terapia powinna zostać rozważona. u chorych w wieku ≥ 12 lat preferowane jest dodanie LABA. LABA powinna być stosowana tylko w połączeniu z ICS. III linię leczenia stanowi podawanie ICS w średnich dawkach lub dodanie LTRA lub tiotropium; ➢ u osób dorosłych jako IV linię leczenia można rozważyć podawanie teofiliny;

Instytucja	Wytyczne
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ należy rozważyć ocenę ilości eozynofiliów u osób dorosłych z niekontrolowaną, umiarkowaną lub ciężką astmą leczoną w specjalistycznych ośrodkach; ➤ astma ciężka niekontrolowana może wymagać podawania prednizonu; ➤ osoby, które doświadczają nawrotów zaostrzenia astmy mogą wymagać podania doustnych kortykosteroidów - połączenia wysokiej dawki ICS i długo działającego LABA +/-LTRA +/-tiotropium +/- teofilina oraz dokonania pomiaru: liczby eozynofiliów we krwi, całkowitego IgE, testu na alergeny wziewne +/- pomiar liczby eozynofiliów w płwocinie +/- FeNO; ➤ 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.
<p><i>Indian Chest Society (ICS) i National College of Chest Physicians (NCCP) (ICS-NCCP 2015) – Indie [25]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stopień I <ul style="list-style-type: none"> • leczenie doraźne SABA; ➤ Stopień II <ul style="list-style-type: none"> • leczenie doraźne SABA; • leczenie kontrolujące preferowane: ICS w małych dawkach; alternatywne: LTRA; ➤ Stopień III <ul style="list-style-type: none"> • leczenie doraźne SABA lub CS/LABA; • leczenie kontrolujące preferowane: ICS w małych dawkach + LABA; alternatywne: ICS w średnich dawkach; ICS w małych dawkach +LTRA; ICS w małych dawkach + metyloksantyny; ➤ Stopień IV <ul style="list-style-type: none"> • leczenie doraźne SABA lub CS/LABA; • leczenie kontrolujące preferowane: zwiększenie dawki ICS do średniej + kontynuacja LABA; alternatywne: dodanie LABA (u chorych wcześniej niestosujących), a następnie zwiększenie dawki ICS; ➤ Stopień V <ul style="list-style-type: none"> • leczenie doraźne SABA lub CS/LABA; • leczenie kontrolujące preferowane: kontynuacja leczenia; dodanie OCS lub omalizumabu.
<p><i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 2015- Polska [26]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stopień I <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: brak; • leczenie alternatywne: wGKS w niskich dawkach; • lek doraźny: SABA; Inne rekomendowane interwencje: Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Leczenie chorób towarzyszących. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia). ➤ Stopień II <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: wGKS w niskiej dawce; • leczenie alternatywne: niska dawka teofiliny /LTRA; • lek doraźny: SABA/ niska dawka wGKS + formoterol inhalator; Inne rekomendowane interwencje: Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Leczenie chorób towarzyszących. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia). ➤ Stopień III <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: Niska dawka wGKS + LABA; • leczenie alternatywne: Niska/średnia/wysoka dawka wGKS + LTRA/tiotropium; • lek doraźny: SABA/niska dawka wGKS + formoterol inhalator;

Instytucja	Wytyczne
	<p>Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia).</p> <p>➤ Stopień IV</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie preferowane: Średnia/wysoka dawka wGKS + LABA + tiotropium; ▪ leczenie alternatywne: Średnia/wysoka dawka wGKS + LTRA/tiotropium; ▪ lek doraźny: SABA/niska dawka wGKS + formoterol inhalator; <p>Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia).</p> <p>➤ Stopień V</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie preferowane: Dodatkowa terapia (anti – IgE, plastyka oskrzeli, testy płwociny) konsultacja za specjalistą; ▪ leczenie alternatywne: Niska dawka doustnych kortykosteroidów przez krótki czas; ▪ lek doraźny: SABA/niska dawka wGKS + formoterol inhalator. <p>Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia).</p>

Wytyczne postępowania terapeutycznego – astma ciężka u osób dorosłych

Dane dotyczące postępowania terapeutycznego w ciężkiej astmie u pacjentów dorosłych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu astmy ciężkiej u osób dorosłych [6,26,27].

Instytucja	Wytyczne
<p><i>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 2015– Polska [26]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: Dodatkowa terapia (anti – IgE: omalizumab, plastyka oskrzeli, testy płwociny) konsultacja za specjalistą; • leczenie alternatywne: Niska dawka doustnych kortykosteroidów przez krótki czas; • lek doraźny: SABA/niska dawka wGKS + formoterol inhalator. <p>Inne rekomendowane interwencje: Leczenie chorób towarzyszących. Edukacja pacjentów. Kontrola techniki inhalacji. Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń. Niefarmakologiczne interwencje (np. Immunoterapia).</p>
<p><i>American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2014– wytyczne międzynarodowe [6]</i></p>	<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.
<p><i>Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) 2015 – Iran [27]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • interwencja rekomendowana: glikokortykosteroidy w połączeniu z 1. lub 2. dodatkowymi lekami (LABA, teofilina, LTRA); ewentualne dodanie bromku tiotropium do ICS; • korzyść może przynieść leczenie astmy w oparciu o jej fenotyp z wykorzystaniem nowych leków biologicznych (omalizumab); • w odniesieniu do chorych z astmą eozynofilową obiecujące wydaje się być stosowanie terapeutyków modyfikujących szlaki limfocytów Th2, w tym mepolizumabu.

Wytyczne postępowania terapeutycznego – ciężka astma eozynofilowa

Dane dotyczące postępowania terapeutycznego w ciężkiej astmie eozynofilowej u pacjentów dorosłych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [3,24,28]

Instytucja	Wytyczne
<i>Global Initiative for Asthma – (GINA 2018) [3]</i>	<ul style="list-style-type: none"> • interwencja rekomendowana: mepolizumab (rekomendowany przez ekspertów GINA od 2016r), reslizumab (rekomendowany od 2017r), oraz benralizumab (rekomendowany od 2018r.)
<i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) – (Serrano 2015) – Hiszpania [28]</i>	<ul style="list-style-type: none"> • interwencje rekomendowane: stosować leki przeciwleukotrienowe, antycholinergiczne ± roflumilast lub teofilinę w niskich dawkach w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi w postaci mikronizowanej, omalizumab; • w przyszłości w grupie chorych z astmą eozynofilową może być stosowany mepolizumab; • badania z reslizumabem oraz benralizumabem otwierają nowe perspektywy terapeutyczne w tej populacji pacjentów.
<i>Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2017) – Kanada [24]</i>	<ul style="list-style-type: none"> • występowania astmy eozynofilowej jest czynnikiem do podjęcia leczenia terapią anti-IL-5: mepolizumab lub benralizumab lub reslizumab

Mając na uwadze analizowane powyżej wytyczne postępowania terapeutycznego zwrócono uwagę, że obecne opcje leczenia chorych na ciężką postać astmy, w tym eozynofilową, są ograniczone.

Należy mieć na uwadze, iż zmianą w najnowszych rekomendacjach GINA 2018 jest udzielona rekomendacja dla benralizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. Analizując historię rekomendacji GINA, pierwsze rekomendacje w przypadku astmy eozynofilowej dotyczyły mepolizumabu (2016r) oraz kolejno reslizumabu (z 2017r), jednakże leki te działają bezpośrednio na IL-5 neutralizując jej działanie przez wiązanie oraz blokowanie interakcji z receptorem. Z kolei benralizumab charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania od wymienionego mepolizumabu oraz reslizumabu (co opisano w rozdziale 2.12 - Leki kontrolujące astmę) [3,99].

Wśród leków biologicznych, rekomendowanych do stosowania w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej wymieniany są zatem: benralizumab, mepolizumab oraz reslizumab.

3. INTERWENCJA OCENIANA

Ocenianą interwencją stanowi benralizumab.

Wskazanie

Benralizumab (Fasena[®]) wskazany jest do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β -mimetykami [2].

Właściwości farmakologiczne

W badaniach fazy IIb na 324 pacjentów z astmą eozynofilową i nieeozynofilową, którzy zostali poddani randomizacji i przydzieleni do grup mieli otrzymywać placebo lub benralizumab w różnych dawkach. Po przeprowadzeniu badań okazało się, że u pacjentów z niekontrolowaną astmą oraz wysokim poziomem eozynofili we krwi obwodowej, którzy otrzymywali benralizumab w dawce 20mg oraz 100mg zmniejszyła się częstość zaostrzeń astmy. Benralizumab stosowany w dawce 20 oraz 100 mg zredukował zaostrzenia astmy u pacjentów z niekontrolowaną astmą, u których liczba eozynofili we krwi obwodowej wynosiła $> 300/\text{mm}^3$ ($>0,3 \times 10^9/\text{litr}$) [73].

Podwójny mechanizm działania

Benralizumab jest humanizowanym, defukozylowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) skierowanym przeciwko eozynofilom. Wykazuje on podwójny mechanizm działania: 1) Wiąże się on, z wysokim powinowactwem i swoistością, z podjednostką alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α). Ekspresja receptora dla IL-5 ma miejsce na powierzchni eozynofili i bazofili. 2) Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje wysokim powinowactwem do receptorów Fc γ RIII na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK (ang. *natural killer*). Opisany mechanizm działania prowadzi do apoptozy eozynofili i bazofili w mechanizmie wzmożonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*), co łagodzi zapalenie eozynofilowe [2, 70, 72, 100, 117].

Udowodniono w badaniach zdolność benralizumabu do zmniejszenia liczby eozynofili we krwi obwodowej, w tkankach (biopsjach oskrzeli i w szpiku), jak również redukcji liczby eozynofili w płwocinie. Benralizumab przez blokowanie działania IL-5 oraz indukowanie cytotoksyczności działa więc bezpośrednio jako lek przeciweozynofilowy oraz powoduje szybką (w ciągu 24 h) eliminację eozynofili z krwi obwodowej oraz w innych narządach. Tak więc, w porównaniu z innymi lekami biologicznymi z grupy anti-IL-5 (m.in. mepolizumabem), benralizumab jest skierowany przeciwko samym komórkom efektorowym [72]. Benralizumab nie tylko blokuje rekrutację, aktywację i mobilizację eozynofili, ale prowadzi do zmniejszenia liczby eozynofili w układzie krążenia, w szpiku kostnym, tkankach docelowych w szczególności w drogach oddechowych i płucach u pacjentów z astmą [72].

Działanie farmakodynamiczne

- Wpływ na eozynofile we krwi

Leczenie benralizumabem prowadzi do niemal całkowitej deplecji eozynofili we krwi w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki, która utrzymuje się przez cały okres leczenia. Deplecji eozynofili we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek *ziarnistości eozynofili* (*eosinophil granule protein*) *neurotoksyny eozynofilowej* (*eosinophil derived neurotoxin, EDN*) w surowicy oraz białka kationowego eozynofili (ang. *eosinophil cationic protein, ECP*), a także zmniejszenie liczby bazofili we krwi [2].

- Wpływ na eozynofile w błonie śluzowej dróg oddechowych

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

Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Benralizumab (Fasentra®) jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych i zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową [2].

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fasentra® (benralizumab) [2].

Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Fasentra® (benralizumab) [2].

Informacje	Fasentra®
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych
Kod ATC	R03DX10
Nazwa handlowa	Fasentra®
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań podskórnych
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna</u> : każdy ml koncentratu zawiera 30 mg benralizumabu (każda ampulko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu w 1 ml)
Wygląd produktu leczniczego	roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać przejrzyste lub białe do białawych cząstki.
Rodzaj i zawartość opakowania	Każda ampulko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu w 1 ml. <u>Roztwór o objętości 1 ml</u> w ampulko-strzykawce przeznaczonej do jednorazowego użytku, wykonanej ze szkła typu I z zamontowaną igłą w rozmiarze 29G 0,5 cala ze stali nierdzewnej, ze sztywną osłoną na igłę i ogranicznikiem tłoka pokrytym warstwą Fluorotec w urządzeniu zabezpieczającym.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1252/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	8.01.2018 r.

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku [2].

Produkt leczniczy Fasentra jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować przynajmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli zaostrzeń i liczby eozynofiliów we krwi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku [2].

Produkt leczniczy Fasentra jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez fachowy personel medyczny. Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w górną część ramienia, uda lub brzuch. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejscach, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry [2].

Produkt leczniczy Fasentra powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej astmy [2].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla benralizumabu [2]. Produkt leczniczy Fasenna® nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilą się, należy zasięgnąć porady lekarskiej. Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasenna® [2].

W odniesieniu do reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego Fasenna® występowały takie reakcje (np. pokrzywka, pokrzywka grudkowa, wysypka). Wymienione reakcje zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin od podania produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego [2].

Eozynofile mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Fasenna® wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fasenna®, należy zastosować leczenie przeciwpasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia produktem leczniczym Fasenna® i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciwpasożytnicze, leczenie produktem leczniczym należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia [2].

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z innymi produktami leczniczymi. Nie przewiduje się wpływu benralizumabu na właściwości farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Enzymy cytochromu P450, pompy refluksowe i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w usuwaniu benralizumabu. Nie ma dowodów na ekspresję receptora IL-5R α na hepatocytach. Zmniejszenie liczby eozynofiliów nie prowadzi do przewlekłych, ogólnoustrojowych zmian aktywacji cytokin prozapalnych [2].

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji typu lek-lek. Nie należy spodziewać się, by benralizumab wpływał na właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych podawanych jednocześnie. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że produkty lecznicze często podawane równocześnie (montelukast, paracetamol, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki makrolidowe i teofilina/aminofilina) nie wpływały na klirens benralizumabu u pacjentów z astmą [2].

Dostępne są ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania benralizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Fasenna® w okresie ciąży. Podawanie produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważyć tylko w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu [2].

Nie wiadomo, czy benralizumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego lub zwierzęcego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Fasenna® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety [2].

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi, natomiast badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu leczenia benralizumabem na płodność [2].

W odniesieniu do badań przedklinicznych, ponieważ benralizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości [2].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku [2].

Opis proponowanego programu lekowego

Opis projektowego programu lekowego dla benralizumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.

Tabela 12. Opis proponowanego programu lekowego dla benralizumabu [1].

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem</p> <p>1.1. Kryteria włączenia do programu:</p> <p>11) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;</p> <p>12) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego);</p> <p>13) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;</p>	<p>1. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem</p> <p>Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p>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. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej benralizumabem</p> <p>1.2. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <p>1) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne (ważność badań 4 tygodnie):</p> <p>a) stężenie kreatyniny,</p> <p>b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</p> <p>c) stężenie AIAT,</p> <p>d) stężenie AsPAT;</p> <p>3) próba ciążyowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>4) kwestionariusz kontroli astmy ACQ – ważność testu 1 tydzień;</p> <p>5) test kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ – ważność testu 1 tydzień;</p> <p>6) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych;</p> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p>

<p>14) natężona objętość wydechuowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</p> <p>15) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;</p> <p>16) wykluczenie innych zespołów hyperoocynofilii;</p> <p>17) deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;</p> <p>18) wykluczenie zakazania pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;</p> <p>19) Wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>1.2. Przeciwwskazania do stosowania benralizumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na benralizumab lub substancje pomocnicze; 2) ciąża; 3) karmienie piersią; 	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwaśmiatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>2.1. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem benralizumabu zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia leczenia – co 4-6 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 2) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu, 3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ; 4) test kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ; <p>2.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Po 24., 56., 112. oraz każdym kolejnym 56. tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia, wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 2) morfologia krwi z oznaczeniem i badania biochemiczne;
--	--

<p>4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</p> <p>5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie zastrzeżeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 1.1. 3) w okresie leczenia benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej; 2) u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o $\leq 30\%$; 3) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); 4) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o $> 0,5$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia benralizumabem)); 5) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek AQLQ o $> 0,5$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia benralizumabem)); 6) palenie tytoniu; 7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków; 8) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi; 	<ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) CRP, c) stężenie AlAT, d) stężenie AspAT. <ol style="list-style-type: none"> 3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ – ważność testu – 1 tydzień; 4) test kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ – ważność testu 1 tydzień. <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2) analiza leków przeciwaśmacyjnych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3) analiza liczby i ciężkości zastrzeżeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje
--	---

<p>9) wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania benralizumabu;</p> <p>10) ciąża;</p> <p>11) w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie benralizumabem do momentu wyleczenia.</p> <p>1.4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>Po upływie 24 miesięcy leczenia benralizumabem w programie lekowym zostaje ono zawieszane na okres minimum 6 miesięcy. W czasie zawieszenia leczenia pacjent jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). W przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku.</p> <p>U chorych, u których w okresie zawieszenia nie dojdzie do pogorszenia kontroli astmy leczenie benralizumabem ulega zakończeniu po 12 miesiącach od momentu zawieszenia. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii benralizumabem o ile spełni kryteria wyłączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.</p>	<p>przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia</p>
---	---

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji (benralizumab)

Przegląd polskich, europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla benralizumabu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (Fasenna®).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.02. 2018 r. i zaktualizowano 11.06.2018 roku.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [33],
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [34],
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [35],
- *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [36],
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [37],
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* [38],
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* [39],
- *IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)* [50],
- *German Federal Joint Committee (G-BA)* [51],
- *Ontario Public Drug Programs (OPDP)* [OPDP] [52].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w analizowanym wskazaniu, co bezpośrednio wynika z faktu, iż omawiany lek zarejestrowany został 8. stycznia 2018 r., a więc nie jest to długi odstęp czasowy przed datą przeprowadzonego wyszukiwania.

Na internetowych stronach organizacji: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* [38] jak również *IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)* [50] odnaleziono informacje o trwających przygotowaniach do rozpoczęcia procesu oceny benralizumabu.

Natomiast na stronie *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [54] opublikowano informację o trwającym procesie oceny benralizumabu wraz ze wstępną pozytywną rekomendacją (lipiec 2018r.) dotyczącą finansowania wnioskowanej interwencji. Benralizumab, jako terapia add-on, rekomendowany jest jako opcja leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, nieodpowiednio kontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w skojarzeniu z długo działającymi β2-mimetykami jeśli:

- liczba eozynofiliów we krwi wynosi ≥ 400 komórek/ μ l, w ciągu ostatnich 12 miesięcy i
- pacjent wydał zgodę i zadeklarował przestrzeganie zoptymalizowanego planu leczenia oraz miał co najmniej 3 zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy i
- mepolizumab nie stanowi opcji terapeutycznej i
- producent leku dostarcza benralizumab zgodnie z umową handlową.

W wersji wstępnej rekomendacji NICE podkreślono brak badań, które w bezpośredni sposób porównują skuteczność oraz bezpieczeństwo benralizumabu z mepolizumabem oraz reslizumabem w związku z czym względna skuteczność kliniczna tych metod terapeutycznych nie jest znana. Przeprowadzona próba porównania pośredniego benralizumabu z mepolizumabem nie wykazała istotnych statystycznie różnic w redukcji objawów astmy.

W opracowaniu NICE zaznaczono, że ciężka postać astmy zazwyczaj jest leczona kortykosteroidami wziewnymi w połączeniu z innym lekiem np. z grupy LABA. Jednakże takie postępowanie terapeutyczne może nie do końca sprawdzić się w przypadku astmy eozynofilowej, która należy do ciężkiej oraz trudnej w kontrolowaniu.

Stosowanie kortykosteroidów doustnych może być wskazane w zapobieganiu zaostrzeniom, jednakże stosowanie ich wiąże się z długofalowymi skutkami ubocznymi. W przypadku niektórych pacjentów dopuszczalnym jest przyjmowanie mepolizumabu, reslizumabu lub benralizumabu co pomaga kontrolować objawy astmy i w konsekwencji pozwala na redukcję przyjmowania kortykosteroidów doustnych.

Eksperti kliniczni podkreślają, że benralizumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym za pomocą ampulko-strzykawki. Harmonogram dawkowania jest w związku z tym wygodniejszy w porównaniu z reslizumabem czy też mepolizumabem, które podawane są co 4 tygodnie i wymagają częstych wizyt w szpitalu. Eksperti podkreślają - pierwsze 3 dawki benralizumabu podaje się raz na 4 tygodnie, a następnie co 8 tygodni. Równocześnie w opublikowanym dokumencie czytamy, że benralizumab byłby preferowany przez wielu pacjentów, ponieważ jego tryb podania jak również harmonogram dawkowania związany jest z mniejszą liczbą podróży oraz mniejszą liczbą wizyt w specjalistycznych ośrodkach. Eksperti potwierdzili jednomyślnie, że zmniejszenie doustnego stosowania kortykosteroidów i związanych z nimi powikłań byłoby cenne dla pacjentów i znacząco poprawiłoby ich jakość życia. Komitet stwierdził, że benralizumab potencjalnie oferuje korzyści w porównaniu z istniejącymi lekami biologicznymi ograniczając wizyty w szpitalu co może być istotne dla osób z ciężką postacią astmy eozynofilowej.

W analizach przeprowadzonych przez NICE wykazano odmiennie podejście do przeprowadzenia analiz pośrednich wybierając do porównania skuteczności dwa komparatory, a czynnikiem który miał na to wpływ była m.in. liczba zaostrzeń w ciągu roku, jak również poziom eozynofiliów co wiązało się z odmiennym postępowaniem terapeutycznym. W przeprowadzonych analizach dokonano podziału pacjentów na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci, u których liczba zaostrzeń wynosiła 4 lub więcej w poprzednim roku lub przyjmują doustne kortykosteroidy - za odpowiedni komparator uznano mepolizumab. W tej grupie osób szacunki dotyczące opłacalności benralizumabu w porównaniu ze standardową opieką lub mepolizumabem są wyższe. W związku z tym stwierdzono, że nie można zalecić stosowania benralizumabu w leczeniu niedostatecznie kontrolowanej ciężkiej postaci astmy eozynofilowej.

Z kolei w populacji pacjentów, u których odnotowano 3 lub więcej zaostrzeń w poprzednim roku oraz wysoka liczba eozynofiliów (≥ 400 komórek/ μ l), pierwotnie uznano, iż odpowiednim komparatorem dla benralizumabu jest reslizumab. Jednakże eksperci kliniczni zauważyli, że podanie dożylnie stanowi wadę i ogranicza stosowanie reslizumabu. W związku z tym komitet uznał, iż w grupie osób, które miały 3 zaostrzenia i nie przyjmują doustnych kortykosteroidów najbardziej odpowiednim komparatorem dla benralizumabu będzie standardowa opieka.

Mepolizumab oraz reslizumab pośrednio zmniejszają aktywację, proliferację oraz przeżywalność eozynofiliów, co prowadzi do zmniejszenia liczby eozynofiliów ale nie do całkowitego usunięcia. Całkowita utrata eozynofiliów może być korzystna ale jednocześnie może nieść za sobą pewne ryzyko. Eksperti kliniczni NICE w ramach rekomendacji stwierdzili, że benralizumab jest jedynym lekiem biologicznym dostępnym w ampulko-strzykawce i charakteryzuje się bardziej dogodnym 8-tygodniowym schematem dawkowania. Obecnie samodzielne podawanie benralizumabu przez pacjentów w domu nie jest możliwe jednakże istnieje taka szansa na taką możliwość w przyszłości. Stosowanie leku w warunkach domowych, wraz z mniejszą częstotliwością podawania przyczyniłaby się do zmniejszenia kosztów administracyjnych w porównaniu z mepolizumabem. Eksperti kliniczni NICE wyrazili opinię, że różnice w sposobie działania benralizumabu w porównaniu z mepolizumabem oraz reslizumabem nie są same w sobie innowacyjne, ale jego dogodny sposób podawania przyczyniłby się do zmniejszenia obciążenia chorobą w populacji pacjentów z ostrą astmą eozynofilową. Komitet NICE stwierdził, że benralizumab, stanowi korzystną opcję terapeutyczną i jest rekomendowany do leczenia ciężkiej astmy w sytuacji kiedy liczba eozynofiliów wynosi ≥ 400 komórek/ μ l we krwi, wystąpiły co najmniej 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku oraz jeśli leczenie mepolizumabem nie jest alternatywą terapeutyczną.

Pozostałe wymienione powyżej organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji dotyczących rekomendacji dla preparatu Fasenna® we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd polskich, europejskich oraz światowych decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (benralizumab) jak i nazwę handlową preparatu (Fasenna®).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.02. 2018 r. i zaktualizowano w czerwcu 2018 roku.

Wyszukiwanie przeprowadzono w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych:

- Ministerstwo Zdrowia: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r. [32],
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [34],
- nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [35],
- australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [41],
- szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [42],
- *Danish Medicines Agency* (Dania) [43],
- *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [44],
- *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [45],
- *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [46],
- *Centre Belge d'Information Pharma-thérapeutique* (Belgia) [47],
- włoskiej *Agenzia Italiana del Farmacia* [48],
- *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [49].

W oparciu o informacje pochodzące z ww. źródeł oraz udostępnione przez wnioskodawcę, stwierdza się, iż produkt leczniczy Fasenna® (benralizumab) stosowany w analizowanym wskazaniu objęty jest refundacją ze środków publicznych w następujących krajach: Belgia (od września 2018r.), Niemcy (od lutego 2018r.), Holandia (od marca 2018r.), Szwecja (od czerwca 2018r.), Dania (od maja 2018r.), Estonia (od sierpnia 2018r.) oraz Szwajcaria (od sierpnia 2018r.).

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [19], [20] oraz opublikowane przez AOTMIT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [18].

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [17]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [19], [20].

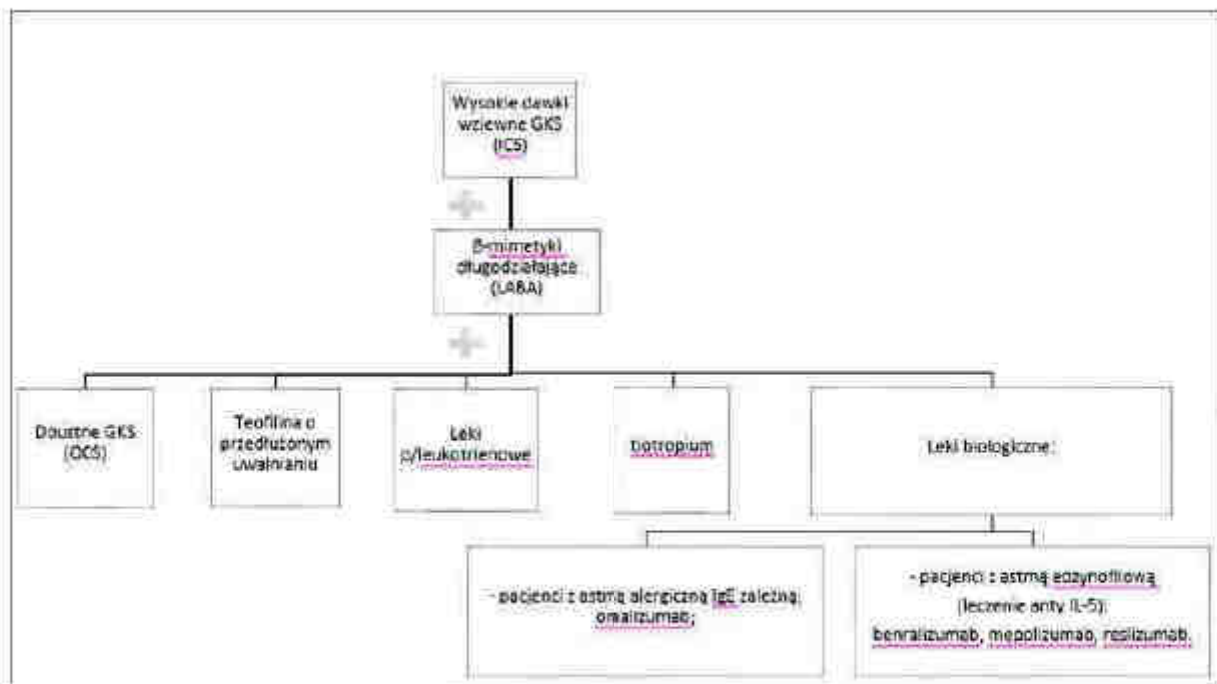
Uzasadnienie wyboru komparatora

Benralizumab (Fasenna®) jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β-mimetykami [2].

Mając na uwadze aktualne wytyczne *Global Initiative for Asthma* (2018r.) i *American Thoracic Society/European Respiratory Society* [3,6] celem długoterminowego leczenia astmy jest kontrola objawów choroby, jak również redukcja ryzyka zaostrzeń choroby. Stosowane leczenie powinno być uzależnione od stopnia ciężkości astmy.

Podsumowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w wytycznych klinicznych, zalecanych do stosowania u pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu astmy ciężkiej, opornej na leczenie [3, 6, 24]



Zgodnie m.in. z wytycznymi GINA 2018, w ramach terapii dodanych (*add on*) do standardowego leczenia przeciwastmatycznego, w populacji pacjentów z ciężką postacią astmy oraz zaostrzeniami choroby, pomimo optymalizacji dotychczasowego leczenia (najczęściej wGKS + LABA) zaleca się zastosowanie następujących opcji terapeutycznych:

- ✓ leki biologiczne – przeciwciała przeciwko IL-5 (s.c. mepolizumab, s.c. benralizumab i i.v. reslizumab) - Przeciwciała przeciwko IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab), nie są wzmiankowane w GINA, bowiem stosowane są obecnie jedynie w ramach badań klinicznych.
- ✓ leki biologiczne - monoklonalne przeciwciało anty-IgE (omalizumab) – stosowane w ciężkiej, niekontrolowanej astmie alergicznej;
- ✓ doustne GKS (tj. prednizon, prednizolon, metyprednizolon) - stosowane do opanowania zaostrzeń astmy oraz w terapii przewlekłej rozważane w najcięższych przypadkach astmy niekontrolowanej i u chorych z częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane;
- ✓ terapia typu *add on* w postaci teofiliny i ITRAs jest rekomendowana pomimo niewielkiej ilości dowodów klinicznych w przypadku ciężkiej postaci astmy, u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania GKS w średnich i wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA;

Należy podkreślić, iż systemowe GKS stosowane są do opanowania zaostrzeń astmy oraz w terapii najcięższych przypadków astmy niekontrolowanej, jak również u chorych z częstymi zaostrzeniami choroby pomimo leczenia stopnia 4, ze względu na poważne skutki niepożądane niniejszej grupy leków. Zgodnie z wytycznymi oraz [93] nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w docelowej populacji pacjentów [93].

Spośród leków przeciwleukotrienowych, montelukast jest wymieniany w międzynarodowych wytycznych klinicznych jako preparat *add on* w leczeniu ciężkiej postaci astmy. Preparaty zawierające montelukast dostępne są w postaci tabletek i są refundowane w Polsce w leczeniu astmy w stopniu od łagodnego do umiarkowanego, zatem nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora dla benralizumabu.

Z uwagi na wskazanie rejestracyjne, preparaty zawierające teofilinę o przedłużonym uwalnianiu, dostępne w Polsce w postaci tabletek (zarejestrowane są w zapobieganiu skurczom oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) również nie stanowią odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

Monoklonalne przeciwciało anty-IgE (omalizumab) jest wskazany oraz refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD_10 J45)” (przy czym w ramach wymienionego programu stosowany jest jedynie w ciężkiej astmie alergicznej IgE-zależnej).

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania omalizumabu, kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego dla omalizumabu, [93], nie stanowi on właściwego komparatora dla ocenianej interwencji czyli benralizumabu [93].

W ramach opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych postępowania terapeutycznego jako terapie *add on* do leczenia standardowego (BSC) w ciężkiej astmie eozynofilowej wymienia się mepolizumab oraz reslizumab.

Reslizumab przeznaczony jest do stosowania u pacjentów z astmą eozynofilową jako terapia anty IL-5, jednakże nie jest objęty refundacją w Polsce w związku z czym nie stanowi właściwego komparatora dla benralizumabu.

Mepolizumab jest wskazany do leczenia ciężkiej odpornej na leczenie astmy eozynofilowej, jak również rekomendowany do stosowania w ramach międzynarodowych wytycznych postępowania terapeutycznego. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku, mepolizumab jest

refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J.45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD_10 J 45)” od 1 listopada 2017 r.

[redacted], jako adekwatny komparator, którego stosowanie objęte jest refundacją w ramach programu lekowego [32].

Należy również zaznaczyć, że w uzgodnionym wnioskowanym programie lekowym kryteria włączenia do leczenia benralizumabem są tożsame z kryteriami włączenia do leczenia mepolizumabem, co jednoznacznie potwierdza zasadność uznania tych dwóch leków jako alternatywne opcje terapeutyczne.

Podsumowując, mając na uwadze zarejestrowane wskazania, wytyczne postępowania klinicznego w docelowej populacji pacjentów, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, [redacted], jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, właściwy komparator dla benralizumabu stanowi mepolizumab.

Mepolizumab

Ze względu na fakt, iż mepolizumab stanowi opcję terapeutyczną wybraną jako odpowiedni komparator dla interwencji ocenianej, tj. benralizumabu szczegółowe informacje dotyczące niniejszej interwencji przedstawiono poniżej:

Mepolizumab (Nucala®) jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową [90].

Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Mepolizumab (Nucala®) jest dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Nucala* (mepolizumab) [90].

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Nucala* (mepolizumab) [90].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Nucala*
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	substancja czynna: po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 100 mg mepolizumabu (jedna fiołka zawiera 100 mg mepolizumabu)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1043/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	02 grudnia 2015

Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych.

Kod ATC: R03DX09.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Nucala® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5) z wysokim powinowactwem i swoistością do tej interleukiny, wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego. IL-5 jest główną cytokiną odpowiedzialną za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Produkt leczniczy Nucala® hamuje aktywność

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fasena[®] (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

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 eozynofiliów [90].

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Nucala powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej. 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 [90].

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. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby [90].

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 [90].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [90].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [18], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Polskie wytyczne AOTMIT wskazują trzy główne kategorie, grupujące istotne klinicznie punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, utrzymanie kontroli choroby i zmniejszenie ryzyka zaostrzeń to główne cele leczenia astmy. Miarami kontroli astmy są obiektywne parametry kliniczne takie jak wyniki badań spirometrycznych - badanie czynnościowe układu oddechowego, pomiar FEV₁ przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, oraz PEF.

Ocena liczby zaostrzeń - jeden z najważniejszych elementów w kontroli astmy oraz istotny klinicznie punkt końcowy pokazuje czy terapia stosowana u pacjentów jest skuteczna. Jest to ważne zwłaszcza w przypadku chorych na astmę ciężką.

Według Europejskiej Agencji ds. Leków w przypadku stosowania leków doraźnych w leczeniu astmy pomiar FEV₁ powinien być pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniach u dorosłych pacjentów z astmą. Z kolei w przypadku specyficznej immunoterapii funkcje płuc, liczba zaostrzeń jak również zmniejszona potrzeba używania leków kontrolujących mogą być analizowane jako pierwszorzędowe punkty końcowe [29].

Według najnowszych wytycznych (*GINA 2018*) długookresowymi celami leczenia astmy jest uzyskanie dobrej kontroli objawów, zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, ograniczonego przepływu powietrza w drogach oddechowych jak również skutków ubocznych związanych z leczeniem [3]. Według wytycznych *Canadian Thoracic Society (CTS 2017)* uznano, że *zaostrzenie astmy* może posłużyć jako najważniejszy punkt końcowy w ocenie terapii w ciężkiej postaci astmy [24]. W związku z tym *zmniejszenie częstości klinicznie istotnych zaostrzeń choroby (wymagających wizyty na oddziale ratunkowym, hospitalizacji czy też podania doustnych kortykosteroidów)* [30] stanowi ważny element oceny efektywności terapii, jako iż są one szczególnie częste u chorych z astmą ciężką, w tym eozynofilową, znacznie pogarszając jakość życia, a także są również powodem obciążeń ponoszonych przez system opieki zdrowotnej. Jest to punkt końcowy istotny klinicznie.

Ocenie należy również poddać ogólną kontrolę objawów astmy. Ocena ta może być dokonana za pomocą uznanego wytycznymi klinicznymi (*GINA 2018*) kwestionariusza *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*, który to stanowi zwalidowane narzędzie służące do pomiaru stopnia kontroli choroby lub zmian stopnia kontroli choroby wynikających ze stosowanego leczenia - na tej podstawie chory może być sklasyfikowany jako osoba z astmą dobrze kontrolowaną lub z astmą słabo kontrolowaną.

Ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia jest czynnikiem istotnie korelującym ze stopniem kontroli astmy a opisując wyniki leczenia, zwraca się uwagę na subiektywny odbiór jego efektów przez osobę chorą. Do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) u chorych na astmę oskrzelową można wykorzystać wiele instrumentów generycznych, na przykład *Medical Outcomes Survey Short Form 36* (SF-36), kwestionariusz EuroQoL (EQ-5D) czy *World Health Organization Quality of Life Questionnaire* (WHOQOL), a także specyficzne narzędzia, spośród których najczęściej stosuje się Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (SGRQ) oraz *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). [30, 31].

Mając na uwadze specyfikę choroby, powyższe dane literaturowe jak również wytyczne międzynarodowe i dodatkowo zalecenia EMA, w przeglądzie danych w ramach analizy efektywności klinicznej zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- zaostrzenia astmy;
- zaostrzenia astmy wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji;
- czas do pierwszego zaostrzenia astmy;
- czas do pierwszego zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji;
- Wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;
- kontrola objawów astmy (ACQ);
- objawy astmy wg Total Asthma Symptom Score;
- jakość życia wg instrumentu AQLQ;
- liczba eozynofiliów we krwi;
- mediana dawki doustnych GKS;
- zmniejszenie dawki doustnych GKS;
- wystąpienie ≥ 1 zaostrzenia astmy;
- analiza przeżycia (OS, PFS);
- zgony;
- utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, związane z leczeniem, pogorszenie astmy, niezwiązane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji;
- reakcje nadwrażliwości.

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

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [18], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized controlled trial*).

W związku z powyższym włączeniu do przeglądu podlegały wiarygodne, randomizowane badania kliniczne (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii z użyciem benralizumabu z interwencją alternatywną (mepolizumab), stanowiącą właściwy komparator do ocenianej.

W sytuacji nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą z adekwatnym komparatorem, rozważano dodatkowo możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla porównania benralizumab vs mepolizumab.

Ponadto do analizy zostaną włączone opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Zgodnie z wytycznymi HTA, zakres analizy zostanie poszerzony poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną, w przypadku zidentyfikowania takich dowodów naukowych.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Fasentra (benralizumab), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dorośli pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długodziałającymi β-mimetykami; ➤ Pacjenci z ≥ 2 zaostrzeniami objawów astmy w ciągu ostatniego roku. <p>Komentarz: Populacja docelowa, dla której opracowano analizę HTA jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Fasentra oraz kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla benralizumabu (szczegółowe kryteria włączenia do PL zamieszczono w rozdziale Opis proponowanego programu lekowego).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Populacja w innym stanie klinicznym np. inne fenotypy astmy niestanowiące astmy eozynofilowej.
Interwencja (I)	<p>Benralizumab (produkt leczniczy Fasentra®) stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (BEN+BSC), podawany w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych 3 dawek, a następnie co 8 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schemat dawkowania benralizumabu, inny niż zdefiniowany w ChPL (np. podanie innej dawki niż zalecana lub stosowanie schematu innego niż zalecany); ➤ podanie benralizumabu inną drogą niż zalecana.
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumab (produkt leczniczy Nucala®) stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (MEP+BSC), podawany w dawce 100 mg podskórnym raz na 4 tygodnie. <p>Komentarz: W przypadku braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio BEN vs MEPO przeprowadzona zostanie pośrednia analiza efektywności klinicznej dla BEN przez wspólną grupę referencyjną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Schemat dawkowania inny niż zidentyfikowany w ChPL; ➤ Podanie leków inną drogą niż zalecana; ➤ Porównanie z innym komparatorem niż wskazany w kryteriach włączenia.

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ zaostrzenia astmy; ➢ zaostrzenia astmy wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; ➢ czas do pierwszego zaostrzenia astmy; ➢ czas do pierwszego zaostrzenia astmy wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; ➢ Wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; ➢ kontrola objawów astmy (ACQ); ➢ objawy astmy wg Total Asthma Symptom Score; ➢ jakość życia wg instrumentu AQLQ; ➢ liczba eozynofiliów we krwi; ➢ mediana dawki doustnych GKS; ➢ zmniejszenie dawki doustnych GKS; ➢ wystąpienie ≥ 1 zaostrzenia astmy; ➢ analiza przeżycia (OS, PFS); ➢ zgony; ➢ utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn; ➢ zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia; ➢ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, związane z leczeniem, pogorszenie astmy, niezwiązane z leczeniem; ➢ zdarzenia niepożądane ogółem; ➢ poszczególne zdarzenia niepożądane; ➢ zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji; ➢ reakcje nadwrażliwości. <p>Komentarz: Mając na uwadze zapisy aktualnego programu lekowego (B.44), jak również proponowanego programu lekowego dla benralizumabu, w przypadku punktów końcowych, dla których dane przedstawiono w populacji pacjentów stosujących wysokie dawki GKS + LABA, z wyjściową liczbą eozynofiliów we krwi wynoszącą odpowiednio ≥ 300 komórek/μL oraz < 300 komórek/μL, ocenę efektywności klinicznej BEN przeprowadzono w populacji pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi wynoszącą ≥ 300 komórek/μL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Punkty końcowe inne niż predefiniowane oraz punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji; ➢ W przypadku nieodnalezienia badań head-to head, włączeniu będą podlegały randomizowane próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie analizy pośredniej względem wspólnej grupy referencyjnej. 	<p>Analiza główna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Badania wtórne/artykuly poglądowe; ➢ Badania przedkliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków, opisy serii przypadków, doniesienia konferencyjne.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Badania opublikowane lub badania nieopublikowane, dla których Zamawiający udostępnił pełny raport (CSR); ➢ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych); 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych; ➢ Badania nieopublikowane; ➢ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

8. ZAŁĄCZNIK

Stan finansowania substancji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Nucala® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od dnia 1 lipca 2018 r. (opublikowane 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [32]).

Tabela 15. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) [32].

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności
Nucala®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. proszku.	1167.0 Mepolizumab	4710,24	4945,75	4945,75	bezpłatnie

9. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45)” (materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Fasenna®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/ann_139598_pl.pdf
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2018.
4. K Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. Farm Pol, 2009, 65(11): 793-803.
5. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 368: 804-13.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2014 (wytyczne międzynarodowe): Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chané 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.
7. Szaradkiewicz J. Współczesna farmakoterapia astmy oskrzelowej. Journal of Biology and Earth Sciences. 2013;3(1):1-13.
8. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 628-817 [dostęp do wersji drukowanej].
9. Jantina C. de Groot, Anneke ten Brinke, Elisabeth H.D. Bel ERI, Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins, Open Research 2015 1: 00024-2015.
10. Menzella F., Mirco Lusuardi M., Montanari G., Galeone C., Facciolongo N., Zucchi L. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. Therapeutics and Clinical Risk Management 2016:12 907–916.
11. Jamroz-Brzeska J, Kowalski ML. Fenotypy astmy oskrzelowej w starszym wieku. Alergia Astma Immunologia 2017, 22 (1): 17-22.
12. 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.
13. Cardoso MN, Chong Neto HJ, Rabelo LM, Riedi CA, Rosario NA: Utility of Asthma Control Questionnaire 7 in the assessment of asthma control. J Bras Pneumol. 2014;40(2):171-174.
14. Przybyszowski M, Bochenek G: The role of questionnaires in the assessment of asthma control. Pneumonol Alergol Pol 2015; 83: 220–228.
15. Panaszek B: Przewlekła ciężka oporna na leczenie astma oskrzelowa. Family Medicine & Primary Care Review 2012;14(2):270–275.
16. Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport. Astma ciężka – sytuacja pacjentów w Polsce. 2015.
17. ██████████. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, Instytut Arcana, Kraków 2018, praca nieopublikowana.
18. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
19. 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 z późn. zm.).
20. 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.

21. British Thoracic Society (BTS) oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (BTS-SIGN 2016) - Wielka Brytania/ Szkocja: British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. September 2016.
22. Department of Veterans Affairs (VA) i Department of Defense (DoD) (Va-DoD 2009) (Stany Zjednoczone): Department of Veterans Affairs. Department of Defense. Va/Dod Clinical Practice Guideline For Management Of Asthma In Children And Adults. Version 2.0 – 2009.
23. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (Bergstrom 2016) (Stany Zjednoczone): Bergstrom J, Manney Kurth S, Bruhl E, Heiman M, Kaderabek D, Malkiewicz J, McKenzie M, Moyer L, O'Brien M, Varadarajulu S, Vespa J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Asthma. Updated December 2016.
24. Canadian Thoracic Society (CTS) (CTS 2017) (Kanada): FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, Connie L. Yang M, Cote A, Watson W, Olivenstein R, Van Dam A, Villa-Roel C, Grad R: Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine 2017, Vol.1, no.4 199-221.
25. Indian Chest Society (ICS) i National College of Chest Physicians 2015 (Indie): 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, Khatnani 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.
26. Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA), 2015 (Polska): Bodzenta-Lukaszyk 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.
27. Respiratory Care Experts' Input Forum (RC-EIF) 2015 (Iran): 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, Nematii 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.
28. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) 2015 (Hiszpania): 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.
29. European Medicines Agency Europejska Agencja Medyczna. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WCS00144964.pdf
30. Uchmanowicz B, Manulik S, Uchmanowicz I, Rosińczuk J: Jakość życia zależna od stanu zdrowia u chorych na astmę oskrzelową. Pneumonol. Alergol. Pol:2014;82:385–392.
31. Pierzchała W, Franik-Brodzińska M: Jakość życia i jej ocena u chorych na astmę. Alergia Astma Immunologia:1997;2(4):203-206.
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018r (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51)
33. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT): <http://www.aotm.gov.pl>
34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk>
35. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>

36. The Scottish Medicines Consortium (SMC): <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
37. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <http://www.health.gov.au/>
38. Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC): <http://www.cadth.ca>
39. Haute Autorité de Santé (HAS) : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page
40. Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska): <http://www.bil.aptek.pl>
41. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS): <http://www.pbs.gov.au/>
42. Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV): <http://www.tlv.se>
43. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.medicinpriser.dk/>
44. College voor zorgverzekeringen - CVZ (Holandia): <http://www.medicijnkosten.nl/>
45. Medical Product Database: http://asiointi.keela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
46. Open Drug Database (niemiecka część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
47. Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (Belgia) : <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
48. Włoska Agenzia Italiana del Farmacia: <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
49. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msssi.gob.es/>
50. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
51. German Federal Joint Committee (G-BA): <https://www.g-ba.de/>
52. Ontario Public Drug Programs (OPDP): <http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/>
53. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. i wsp. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836-844.
54. Mikołajczyk J, Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J: Od ciężkości astmy do kontroli astmy. Metody oceny kontroli astmy. *Pediatr Med Rodz* 2009, 5 (2), p. 91-97.
55. Chelmińska M, Werachowska L, Niedożytko M, Bołalek M, Szymanowska A, Damps-Konstańska I, Słomiński JM, Jassem E: Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 70-75.
56. Kłak A, Mińko M, Siwczyńska D: Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(4): 632-638.
57. Gniadek A., Małinowska-Lipień I., Solarz P., Marcisz E., Jakość życia chorych z astmą oskrzelową leczonych immunoterapią swoistą. Quality of life in patients with bronchial asthma treated with specific immunotherapy. *Pielęgniarstwo XXI wieku* 2015.
58. Nowobilski R, Barbaro BD, Furgat M: Analiza depresji u chorych na astmę oskrzelową. *Alergia Astma Immunologia*, 2002 7(4), 211-215.
59. Bleecker ER, Fitzgerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, Goldman M: Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
60. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkstrom V, Aurivillius M, Goldman M: Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
61. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Math M, Ponnarambil S, Goldman M: Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine* 376;25:2448-58.

62. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H: Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front. Med.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0565-0>.
63. Tian B, Zhang G-s, Lou J, Zhou H-b, Cui W: Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903.2017.1379534.
64. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A: Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo controlled trials. *Clinical & Experimental Allergy* 2016 47, 129–138.
65. de Roos EW, Veen ICCM, Braunstahl G.-J, Lahouss L, Brusselle GGO: Targeted therapy for older patients with uncontrolled severe asthma: current and future prospects. *Drugs Aging* 2016. DOI 10.1007/s40266-016-0397-7
66. Hilvering B, Xue L, Pavord ID: Evidence for the efficacy and safety of antiinterleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2015, Vol. 9(4) 135–145.
67. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ: Anti-IL5 therapies for asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.
68. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L: Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organization Journal* (2017) 10:28. DOI 10.1186/s40413-017-0159-y.
69. Caruso M, Crisafulli E, Lizzio R, Riccardo P: Biologic therapy for atopic asthma and beyond. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013, 13:677–685. DOI:10.1097/ACI.000000000000012.
70. Laviolette, M., Gossage, D., Gauvreau, G., Leigh, R., Olivenstein, R., Katial, R. *et al.* (2013) Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 132: 1086–1096.e5.
71. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Walter Canonica G: Anti-Interleukin (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic asthma. *Front. Med.* 4:135. doi: 10.3389/fmed.2017.00135.
72. Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ: Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *Journal of Asthma and Allergy* 2016:9 71–81.
73. Castro, M., Wenzel, S., Bleecker, E., Pizzichini, E., Kuna, P., Busse, W. *et al.* (2014) Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2: 879–890.
74. Jassem E. Ciężka postać astmy – rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6: 16-19.
75. Doboszyńska A, Świetlik 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, 231-241.
76. Panek M, Mokros Ł, Pietras T, Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland – Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine* 2016; 1-8.
77. Kucharczyk A, Leczenie astmy zgodnie z fenotypem zapalenia, *Terapia*® nr 7 (354) 2017 strona 22-35.
78. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Ministerstwo Zdrowia. 2016.
79. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla Polski 2016.
80. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>
81. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The Prevalence of Severe Asthma and Low Asthma Control Among Danish Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:759-67.
82. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH, The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:896-902.
83. Larsson K, Stallberg B, Lisspers K, I wsp. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respiratory Research* (2018) 19:12.
84. Varsano S, Segev D, Shitrit D, Severe and non-severe asthma in the community: A large electronic database analysis. *Respiratory Medicine* (2017), doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.017.

85. de Groot, Anneke ten Brinke, Elisabeth H.D. Bel ERI Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins Jantina C. Open Research 2015 1: 00024-2015
86. Damps-Kostańska I., Siemińska A. Eozynofilia u chorych na astmę – problemy codziennej praktyki. Eosinophilia in asthmatics – difficulties in the everyday practice. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (4): 203-208 www.alergia-astma-immunologia.eu
87. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php>; Rewizja dziesiąta, rozdział X <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/J80-J84>.
88. Tran TN, Zeiger RS, Peters Sp, Colice G, Newbold P, Goldaman 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.
89. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r., Warszawa, 2016, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosc-polski-w-2014-r-,6,6.html>
90. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Nucala[®] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151202133270/anx_133270_pl.pdf
91. Kuna P, Kupczyk M, Kupryś-Lipińska I. POLASTMA - Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy. 2009. <http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=37>
92. Światowy raport dotyczący astmy 2014. http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf (dostęp: luty 2018)
93. [REDACTED]
94. 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.
95. Dane z portalu: Zdrowie.com.pl <http://www.zdrowie.com.pl/astma-1703/>
96. Doboszyńska A., „Leczenie astmy oskrzelowej. Pacjent – stale najsłabsze ogniwo?” *Alergia*, 2007, 3: 21-24.
97. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, Miller DP, Bleecker ER, Simons ER, Szeffer SJ, Weiss ST, Haselkorn T, the TENOR Study Group, Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study, *Allergy Clin Immunol.* 2012 August; 130(2): 332-42.e10.
98. Łukaszyk M., Jastrzębska E., Ziętkowski Z., Bodzenta – Łukaszyk A., Leczenie biologiczne w astmie ciężkiej/trudnej. *Biological treatment of severe/difficult asthma. Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 86-90.
99. Kupryś-Lipińska I, Cezary Pańczyński, Kuna P: Co nowego w wytycznych GINA w roku 2018? *Terapia* nr 4, Kwiecień 2018.
100. Kupczyk M, Kupryś-Lipińska I, Kuna P: Benralizumab w terapii astmy ciężkiej. *Terapia*: Nr 4. Kwiecień 2018.
101. Tomasiak-Łozowska MM, Bodzenta-Łukaszczyk A, Tomasiak M, Skiepmo R, Ziętkowski Z: Rola interleukiny 13 i 5 w astmie. *Postepy Hig Med Dosw.* 2010; 64: 146-55.
102. Dissanayake SB: Safety of β 2-Agonists in Asthma: Linking Mechanisms, Meta-analyses and Regulatory Practice. *The AAPS Journal*, Vol. 17, No. 3, May 2015.754-757. DOI: 10.1208/s12248-015-9734-8.
103. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Leśniak W, Brożek J, Thabane L, Cheng J, Schunemann HJ, Sears MR, Guyatt G: The Safety of Long-Acting β -Agonists among Patients with Asthma Using Inhaled Corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2008, Vol 178. pp 1009-16.
104. 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.
105. Wener RR, Bel EH. Severe refractory asthma: an update. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):227-35.
106. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy.* 2014;7:53-65.
107. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):193-202.
108. McDonald VM, Gibson PG. Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(5):670-7.

109. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther* 2015; 148: 17-33.
110. Chałubiński M, Kowalski ML. Znaczenie procesów angiogenezy w patofizjologii astmy oskrzelowej. *Alergia Astma Immunologia* 2017, 22(1):12-16.
111. Knox AJ, Sutcliffe A. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor in COPD. Dostępne na stronie: <http://thorax.bmj.com/content/60/2/88> [data dostępu:13.06.2018]
112. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res* 2017; 18:20.
113. Varricchi G, agnasco D, Barriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016, 16:186–200.
114. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clinical Science* (2017) 131 1723–1735.
115. Zeiger RS, Schatz M, Chen W, Li Q, Kharty D, Tran TN. Blood eosinophil count in adults with frequent asthma exacerbations and intensive management, American Thoracic Society, 2018, International Conference, USA, Session: A53, Poster: 1112.
116. Maio S, Baldacci S, Bresciani M et al., RItA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry, *Allergy*. 2018;73:683–695.
117. Kupczyk M, Kuna P, Benralizumab: an anti-IL-5 receptor α monoclonal antibody in the treatment of asthma, *Immunotherapy*, 2018, 10.2217/imt-2017-0161.
118. Newby Ch, Heaney LG, Menzies-Gow A, Statistical Cluster Analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: Clinical Outcomes and Phenotype Stability, *PLoS ONE* 2014, 9(7): e102987.
119. Schleich F, Brusselle G, Louis R et al., Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR), *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1723e1732.
120. Husereau D, Goodfield J, Leigh R et al., Severe, eosinophilic asthma in primary care in Canada: a longitudinal study of the clinical burden and economic impact based on linked electronic medical record data, *Allergy Asthma Clin Immunol* (2018) 14:15.
121. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ et al., Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort, *Eur Respir J* 2015; 46: 1308–1321.
122. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas D, Michils A, Pilette C, Peche R, Manise M, Joos G: Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSPAR). *Respir Med*. 2014 Dec; 108(12):1723-32.
123. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler H-G, Zhang Q, Yin DD: Asthma severity and medical resource utilization. *Eur Respir J* 2004; 23: 723-729.
124. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK: Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1415>

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja astmy według stopni kontroli zgodna z wytycznymi GINA [3].....	10
Tabela 2. Czynniki ryzyka astmy [7].....	12
Tabela 3. Kryteria rozpoznania astmy oskrzelowej ciężkiej odpornej na leczenie [15].....	15
Tabela 4. Chorobowość astmy ciężkiej w Polsce.....	17
Tabela 5. Oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową.....	17
Tabela 6. Porównanie wybranych testów stosowanych do oceny kontroli astmy [54].....	21
Tabela 7. Klasy leków stosowane w leczeniu astmy oraz ich mechanizm działania [3,21,24].....	24
Tabela 8. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu astmy u osób dorosłych [3,21,22,23,24,25,26].....	28
Tabela 9. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu astmy ciężkiej u osób dorosłych [6,26,27].....	31
Tabela 10. Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej [3,24,28].....	32
Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Fasena® (benralizumab) [2].....	34
Tabela 12. Opis proponowanego programu lekowego dla benralizumabu [1].....	36
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) [90].....	45
Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	50
Tabela 15. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) [32].....	52

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu astmy ciężkiej, odpornej na leczenie [3, 6, 24].....	43
---	----