

WYTYCZNE/GUIDELINES

## Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i terapii ciężkich postaci astmy oskrzelowej

Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma

Maciej Kupczyk<sup>1</sup>, Zbigniew Bartuzi<sup>2</sup>, Anna Bodzenta-Łukaszyk<sup>3</sup>, Marek Kulus<sup>4</sup>, Piotr Kuna<sup>1</sup>, Izabela Kupryś-Lipińska<sup>1</sup>, Henryk Mazurek<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Szpital Pediatryczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

### STRESZCZENIE

Astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga stosowania co najmniej dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych w połączeniu z długo działającym  $\beta$ -agonistą (LABA) lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej leczenia. Rozpoznanie astmy ciężkiej wymaga uważnej diagnostyki różnicowej oraz wykluczenia czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby w ośrodku specjalistycznym. Astma ciężka stanowi duże obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Przy nieskuteczności 4. stopnia leczenia wg GINA pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia zastosowania dodatkowego leczenia, a metody jego intensyfikacji obejmują między innymi włączenie terapii biologicznej anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora dla IL-5 (benralizumab). Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS ogólnie w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie GKS ogólnie. Leki biologiczne dostępne są dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej. W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą zmieniać się w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego dla poszczególnych preparatów. W opracowaniu przedstawiono podstawowe zasady diagnostyki różnicowej astmy ciężkiej i doboru optymalnej terapii biologicznej w warunkach polskich.

### SŁOWA KLUCZOWE

astma oskrzelowa, ciężka astma oskrzelowa, astma trudna do leczenia, astma steroidozależna, terapia biologiczna, omalizumab, mepolizumab, benralizumab.

## ABSTRACT

Severe asthma requires at least high doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS) in combination with a long-acting  $\beta$ -agonist (LABA), or systemic glucocorticosteroids (CS) for more than 50% of days/year to avoid loss of control, or asthma, which remains uncontrolled despite the treatment described above. The diagnosis of severe asthma should be confirmed in a reference center as it requires careful differential diagnosis and the exclusion of factors hindering the achievement of optimal control. Severe asthma represents a significant burden for the patient, his family and the health care system. This is due to the severity of the symptoms, drug costs, significant impairment of daily activities, quality of life and limitation in the professional work. In case of ineffectiveness of the 4<sup>th</sup> step of GINA treatment, the patient should be referred to a specialist center to consider the additional treatment, including among others anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), or antibody against the  $\alpha$ -subunit of receptor for IL-5 (benralizumab). In case of severe asthma, intensification of therapy should in the first line include the biological therapy and not the use of systemic CS. Biological drugs are available in Poland as part of the therapeutic program for the treatment of severe asthma. In practice the therapeutic program may change with subsequent announcements of the Minister of Health and does not have to be consistent with the characteristics of the medicinal product for individual preparations. The current review presents the basic principles of differential diagnosis of severe asthma and the selection of optimal biological therapy in Polish conditions.

## KEY WORDS

bronchial asthma, severe bronchial asthma, difficult-to-treat asthma, steroid dependent asthma, biological treatment, omalizumab, mepolizumab, benralizumab.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med. Maciej Kupczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, e-mail: maciej.kupczyk@umed.lodz.pl

## DEFINICJE

**Astma ciężka**, uwzględniając definicję zawartą w raporcie GINA [1], to taka postać choroby, która wymaga terapii zgodnej z 4. lub 5. stopniem wg GINA, czyli co najmniej dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych w połączeniu z długo działającym  $\beta$ -agonistą (LABA) lub dodatkowo zastosowania innych leków kontrolujących (teofilina, leki przeciwleukotrienowe), lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej intensywnego leczenia.

Pod pojęciem **astmy niekontrolowanej** rozumiemy te postacie choroby, w których spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- słaba kontrola objawów choroby oceniana za pomocą powszechnie dostępnych kwestionariuszy (np. ponad 1,5 w ocenie za pomocą Kwestionariusza kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ), wynik Testu kontroli astmy (*Asthma Control Test* – ACT) poniżej 20);
- częste (ponad 2 w roku, trwające co najmniej 3 dni) zaostrzenia astmy;

- ciężkie (wymagające hospitalizacji i/lub zastosowania GKS ogólnie) zaostrzenia astmy;
- utrwalona obturacja (wskaźnik  $FEV_1/FVC$  poniżej 70% lub poniżej 5. percentyla,  $FEV_1 < 80%$  w próbie rozkurczowej);
- astma kontrolowana, której przebieg pogarsza się przy próbie redukcji dużych dawek GKS podawanych wziewnie lub ogólnie.

Podsumowując przedstawione powyżej definicje – astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga intensywnej farmakoterapii do osiągnięcia kontroli lub pomimo takiego leczenia nie jest dobrze kontrolowana. Zwrócono tutaj uwagę na intensywność leczenia oraz konsekwencje wynikające z długotrwałej terapii GKS i brak kontroli astmy, podając pojęcia ułatwiające rozpoznanie utraty kontroli choroby.

Z kolei w opracowaniu pod egidą Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [2] **astmę niekontrolowaną** definiuje się jako taką postać choroby, która wiąże się z ryzykiem wystąpienia częstych zaostrzeń (lub śmierci) i/lub reakcji niepożądanych po lekach stosowanych w terapii astmy, i/lub skutków przewlekłej choroby, takich jak upośledzenie wydolności układu oddechowego lub rozwoju płuc u dzieci.

Przedstawiono trzy postacie choroby:

- **astma ciężka nieleczone** – ciężki przebieg choroby wynika z braku dostępności lub niestosowania odpowiedniego leczenia;
- **astma ciężka trudna do leczenia** – brak odpowiedzi na terapię lub słaba odpowiedź wynika z obecności innych czynników niż astma, np. niestosowania się do zaleceń lekarskich, czynników środowiskowych, takich jak dym tytoniowy, alergeny wewnątrzdomowe lub zawodowe, czynniki psychospołeczne i choroby współtowarzyszące;
- **astma ciężka oporna na leczenie** – nie osiąga się kontroli choroby pomimo stosowania największych dawek zalecanych leków (astma oporna na leczenie, astma steroidooporna) lub kontrola choroby możliwa jest wyłącznie przy zastosowaniu największych dawek leków (np. astma steroidozależna).

W powyższych definicjach zwrócono uwagę na fakt, że trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współtowarzyszących, obecnością czynników środowiskowych lub zawodowych i problemami praktycznymi (np. niestosowanie się do zaleceń lekarskich). W praktyce rozpoznanie astmy ciężkiej z punktu widzenia rozważań o potencjalnym wskazaniu do terapii biologicznej wymaga wykluczenia przedstawionych powyżej czynników utrudniających osiągnięcie optymalnej kontroli choroby. Z tego wynika praktyczne zalecenie, aby chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci astmy byli kierowani na konsultację lub znajdowali się pod opieką specjalistyczną (specjalista alergolog lub pulmonolog) w ośrodku, który ma doświadczenie w terapii astmy ciężkiej. Podsumowując – pod pojęciem astmy ciężkiej kryje się heterogenna grupa przypadków. Brakuje zdefiniowanych patomechanizmów i określonych biomarkerów, które wiążą się z tą postacią choroby. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego, przebiegu choroby i odpowiedzi (lub braku odpowiedzi) na zastosowane leczenie. Warto podkreślić, że parametry wydolności układu oddechowego (szczególnie opisywane w jednym punkcie czasowym) nie stanowią optymalnego sposobu oceny stopnia ciężkości choroby ani odpowiedzi na włączone leczenie biologiczne. Potwierdzenie rozpoznania astmy ciężkiej powinno prowadzić do rozważenia wskazań do włączenia terapii biologicznych zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi wg standardów GINA [1].

## EPIDEMIOLOGIA ASTMY CIĘŻKIEJ

Częstość występowania astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% chorych na astmę oskrzelową [1]. W ośrodkach referencyjnych specjalizujących się w opiece nad

pacjentami z ciężkimi postaciami chorób obturacyjnych odsetek pacjentów z astmą ciężką może wynosić 7–15%.

## OBCIĄŻENIA WYNIKAJĄCE Z CIĘŻKIEGO PRZEBIEGU ASTMY OSKRZELOWEJ

Astma ciężka stanowi istotne obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to ze znacznego nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Z punktu widzenia systemów opieki zdrowotnej obciążenia wynikają z częstych zaostrzeń, potrzeby hospitalizacji, nieplanowanych, dodatkowych wizyt lekarskich oraz zużycia leków. Analizy danych z Finlandii wykazały, że koszt leczenia chorego na astmę ciężką jest 13-krotnie wyższy od kosztów terapii pacjentów z łagodniejszymi postaciami choroby [3]. W Stanach Zjednoczonych koszty hospitalizacji stanowią aż 51,2% wydatków państwa na leczenie astmy. Pozostałe 10,5% przeznaczają się na pomoc doraźną, 18,4% – na leczenie ambulatoryjne, a 19,9% to dotacje na leki [4]. W Polsce koszty ambulatoryjnego leczenia zaostrzeń w badaniu COAX oszacowano na 247 PLN (62,7 EUR), natomiast koszty hospitalizacji z powodu zaostrzenia na 3988 PLN (1012 EUR) [5]. Warto podkreślić, że w przypadku astmy ciężkiej istotne koszty społeczne wiążą się z tzw. kosztami pośrednimi wynikającymi z dużej chorobowości i absencji chorobowej, zmniejszenia produktywności, leczenia powikłań choroby lub konsekwencji stosowanego leczenia (GKS podawane ogólnie) oraz długotrwałej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów.

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA ASTMY CIĘŻKIEJ

Obraz kliniczny astmy niekontrolowanej, trudnej do leczenia lub podejrzenie astmy ciężkiej wymagają uważnej diagnostyki różnicowej (tab. 1) oraz oceny potencjalnych czynników, które utrudniają osiągnięcie optymalnej kontroli choroby (tab. 2) przed rozważeniem modyfikacji terapii, zwłaszcza przed kwalifikacją do terapii biologicznej [6, 7]. W praktyce zaleca się opiekę lub obserwację w ośrodku specjalistycznym (alergologia lub pulmonologia) z doświadczeniem w diagnostyce i terapii pacjentów z chorobami obturacyjnymi.

## TERAPIA ASTMY CIĘŻKIEJ

Zgodnie z zaleceniami GINA [1] na 5. stopniu leczenia (z definicji przy nieskuteczności 4. stopnia leczenia, czyli co najmniej umiarkowanych lub dużych dawek GKS wziewnych oraz LABA) pacjent powinien być skier-

**TABELA 1.** Diagnostyka różnicowa astmy oskrzelowej w zależności od wieku pacjenta (na podstawie [6, 7])

Wiek [lata]	Jednostka chorobowa	Objawy
6–11	ciało obce	nagły początek, zlokalizowane świsły
	wrodzone wady serca	zmiany osłuchowe nad sercem
	dysplazja oskrzelowo-płucna	u wcześniaków, objawy od urodzenia
	mukowiscydoza	kaszel, nadprodukcja śluzu, objawy ze strony innych narządów i układów
	rozstrzenie	produktywny kaszel, nawracające infekcje
12–39	zapalenie zatok	sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, uczucie blokady nosa, cechy zapalenia zatok
	zaburzenia strun głosowych	duszność, stridor wdechowy
	hiperwentylacja	zawroty głowy, parestezje
	rozstrzenie	produktywny kaszel, nawracające infekcje
	wrodzone wady serca	zmiany osłuchowe nad sercem
	ciało obce	nagły początek, zlokalizowane świsły
	niedobór $\alpha$ 1-antytrypsyny	duszność, wywiad rodzinny, wczesny rozwój rozedmy płuc
40+	zaburzenia strun głosowych	duszność, stridor wdechowy
	przewlekła obturacyjna choroba płuc	kaszel, odkrztuszanie wydzieliny, duszność wysiłkowa, palenie w wywiadzie
	rozstrzenie	produktywny kaszel, nawracające infekcje
	niewydolność krążenia	duszność wysiłkowa, objawy nocne, nykturia, obrzęki
	kaszel polekowy (ACEI)	ustępuje po modyfikacji farmakoterapii
	zatorowość płucna	nagły początek, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie
	obturacyjny bezdech senny	duszność, senność, chrapanie w nocy

**TABELA 2.** Czynniki wpływające na stopień kontroli astmy (na podstawie [7])

<b>choroby współwystępujące</b>
przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, depresja, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość lub nadwaga, zaburzenie funkcjonowania fałdów głosowych
<b>alergeny i czynniki środowiskowe</b>
alergeny w domu (roztocze, zwierzęta, pleśń, pokarmy), alergeny zawodowe (izocyjaniany, lateks, mąka), dym papierosowy (narażenie czynne i bierne), zanieczyszczenie środowiska
<b>stosowane leki</b>
nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, $\beta$ -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny
<b>czynniki zależne od pacjenta</b>
technika inhalacji, stosowanie się do zaleceń lekarskich, steroidofobia
<b>czynniki psychospołeczne</b>
stres, sytuacja w domu i w pracy, uwarunkowania psychospołeczne, choroba przewlekła

rowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia włączenia dodatkowego leczenia. Proponowane metody intensyfikacji terapii obejmują: dołączenie tiotropium, włączenie terapii biologicznej anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora dla IL-5 (benralizumab). Inne metody obejmują leczenie oparte na poziomie eozynofili w indukowanej plwocinie oraz termoplastykę oskrzeli. Dopiero na ostatnim miejscu wymienia się dołączenie GKS podawanych ogólnie (w dawce  $\leq 7,5$  mg prednizonu na dobę lub równoważnej). Kolejność zalecanych metod intensyfikacji terapii jest znana i wynika bezpośrednio z istotnego ryzyka rozwoju poważnych objawów ubocznych indukowanych przez GKS podawane ogólnie.

### **OBCIĄŻENIA WYNIKAJĄCE Z ZASTOSOWANIA STEROIDÓW PODAWANYCH OGÓLNIE W TERAPII ASTMY**

Potencjalne objawy niepożądane przewlekłej terapii GKS podawanymi ogólnie obejmują: cukrzyce poste-

roidową, nadciśnienie, przyrost masy ciała, ścięczenie skóry, łatwe zasinienia, pleśniawki w jamie ustnej, wzrost ryzyka wystąpienia infekcji, depresję, miopatie, zaćmę, jaskrę, osteoporozę, wzrost ryzyka złamań, bezsenność. U części pacjentów, szczególnie w przypadku długotrwałej lub często powtarzanej terapii GKS podawanymi ogólnie, obraz objawów niepożądanych układu się w postać jatrogennego zespołu Cushinga. Co ciekawe, najnowsza analiza Waljee i wsp. [8] w grupie 1,5 mln pacjentów (z czego ok. 300 000 otrzymywało GKS ogólnie w dawce średnio 20 mg prednizonu przez 6 dni) wykazała istotny wzrost ryzyka wystąpienia sepsy, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz złamań nawet w przypadku pojedynczych kursów i stosunkowo krótkiego czasu terapii GKS podawanymi ogólnie. Przewlekła terapia dawką 5 mg/dobę prednizonu w kolejnej obserwacji była związana z istotnym wzrostem ryzyka złamań kręgow [iloraz szans (*odds ratio* – OR) 9,2], miopatii (OR = 3,3) oraz zaćmy (OR = 3,1) [9]. Podsumowując, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów ubocznych oraz obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS ogólnie, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja terapii powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie GKS podawanych ogólnie. W przypadku przyjmowania GKS ogólnie 3 miesiące i dłużej wskazane jest stosowanie profilaktyki osteoporozy.

## BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Wyniki wielu badań z randomizacją kontrolowanych placebo wykazały skuteczność omalizumabu pod względem poprawy kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Stwierdzono zmniejszenie zużycia leków ratunkowych, GKS podawanych ogólnie i wziewnie oraz istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby u pacjentów z ciężką astmą atopową. Z tego powodu lek ten jako pierwszy lek biologiczny wszedł do standardów terapii astmy oskrzelowej na 5. stopniu intensywności terapii wg zaleceń GINA [1]. Badania rejestracyjne mepolizumabu – humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-IL-5 – znane są pod akronimami DREAM, SIRIUS i MENSA. Pavord i wsp. [10] opisali wyniki obserwacji 621 pacjentów z astmą ciężką niekontrolowaną w wieku 12–74 lat, częstymi zaostrzeniami, poziomem eozynofilów w płwocinie > 3% lub we krwi obwodowej > 300 komórek/ $\mu$ l lub stężeniem tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO > 50 ppb). Liczba zaostrzeń zmniejszyła się z 39% do 48% w zależności od dawki leku mepolizumabu (75, 250 i 750 mg podawane dożylnie przez rok) w grupie pacjentów otrzymujących terapię aktywną w porównaniu z placebo. Bel i wsp. [11] ocenili możliwość redukcji dawki steroidów podawanych ogólnie po zastosowaniu

mepolizumabu w dawce 100 mg podskórnie u pacjentów z astmą ciężką i poziomem eozynofilów we krwi 150 komórek/ $\mu$ l przy kwalifikacji lub 300 komórek/ $\mu$ l w ostatnich 12 miesiącach. W grupie pacjentów otrzymujących preparat aktywny udało się zredukować dawkę steroidów doustnych o 50%, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby zaostrzeń o 32% i istotnej poprawie stopnia kontroli choroby w porównaniu z placebo. W badaniu MENSA Ortega i wsp. [12] obserwowali kohortę 576 pacjentów z astmą ciężką w wieku 12–82 lat, z częstymi zaostrzeniami i kryteriami dotyczącymi eozynofilii podobnymi jak w powyższym badaniu. Zastosowano mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie lub 75 mg dożylnie. Stwierdzono istotną redukcję liczby zaostrzeń (53% przy podskórnym podaniu i 47% przy dożylnym podaniu), poprawę parametrów wentylacyjnych, stopnia kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Dwa kluczowe badania kliniczne dotyczące benralizumabu w astmie ciężkiej znane są pod akronimami CALIMA [13] i SIROCCO [14]. Do projektu CALIMA [13] zrekrutowano 2505 pacjentów w wieku 12–75 lat z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania średniej lub dużej dawki GKS podawanych wziewnie w połączeniu z LABA oraz z co najmniej dwoma zaostrzeniami w poprzednim roku. Chorych przydzielono w sposób losowy (1 : 1 : 1) do grup pacjentów otrzymujących leczenie benralizumabem w dawce 30 mg podskórnie co 4 tygodnie (Q4W), benralizumabem w dawce 30 mg podskórnie co 8 tygodni (Q8W, pierwsze 3 dawki w odstępie 4 tygodni) lub placebo przez 56 tygodni. Benralizumab znacząco zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy (o ok. 36% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 28% w schemacie Q8W) w porównaniu z placebo. W projekcie CALIMA [13] benralizumab w porównaniu z placebo znacząco zredukował częstość występowania zaostrzeń astmy (o 45% w schemacie dawkowania Q4W oraz o 51% w schemacie Q8W). Poprawiły się również parametry wentylacyjne, a nasilenie objawów choroby zmniejszyło się w grupie pacjentów otrzymujących schemat leczenia Q8W. Nair i wsp. (badanie ZONDA) [15] zbadali wpływ benralizumabu na zmniejszenie dawki GKS podawanego doustnie u pacjentów z ciężką astmą. Dwieście dwadzieścia osób randomizowano do leczenia aktywnego [benralizumab w dawce 30 mg podskórnie co 4 lub 8 tygodni (pierwsze 3 dawki podawane co 4 tygodnie)] lub przyjmowania placebo. W 28. tygodniu u pacjentów leczonych benralizumabem stwierdzono istotną redukcję średniej dawki GKS podawanego doustnie (75% w porównaniu z wartością wyjściową w leczeniu aktywnym vs 25% w grupie pacjentów otrzymujących placebo,  $p < 0,001$ ). Częstość zaostrzeń astmy była o 55% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie Q4W i 70% mniejsza (w porównaniu z placebo) w schemacie Q8W. Najważniejsze cechy benralizumabu w porównaniu z in-

**TABELA 3.** Porównanie benralizumabu i innych przeciwciał wpływających na szlak sygnałowy interleukiny 5

Przeciwciało monoklonalne	Mechanizm działania	Dawkowanie	Efekty kliniczne
benralizumab	humanizowane, monoklonalne przeciwciało klasy IgG <sub>1</sub> /κ, wiążące się z łańcuchem α receptora dla IL-5, indukujące procesy cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, co prowadzi do deplecji eozynofili tkankowych	30 mg podskórnie co 8 tygodni (pierwsze 3 dawki co 4 tygodnie)	zmniejszenie liczby eozynofili i bazofili we krwi do poziomu detekcji, redukcja liczby prekursorów eozynofili w szpiku o 80%, istotne zmniejszenie liczby zaostrzeń u pacjentów z astmą ciężką, redukcja dawki glikokortykosteroidów podawanych ogólnie, dobry profil bezpieczeństwa, rejestracja FDA i EMA
mepolizumab	humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG <sub>1</sub> /κ, o wysokim powinowactwie i swoistości dla IL-5	100 mg podskórnie co 4 tygodnie	pierwsze przeciwciało przeciwko IL-5, liczne badania kliniczne wykazały skuteczność i bezpieczeństwo w terapii ciężkiej astmy eozynofilowej, istotnie redukuje liczbę zaostrzeń i dawkę glikokortykosteroidów podawanych ogólnie, dobry profil bezpieczeństwa, rejestracja FDA i EMA
reslizumab	humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG <sub>1</sub> /κ o wysokim powinowactwie i swoistości dla IL-5	3 mg/kg m.c. dożylnie co 4 tygodnie	liczne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, rejestracja FDA i EMA; dożylnie podanie może stanowić ograniczenie praktyczne w porównaniu z innymi przeciwciałami z tej grupy

nymi mAb anti-IL-5 (mepolizumab i reslizumab) przedstawiono w tabeli 3.

W większości badań klinicznych i obserwacji typu *real-life* liczba i charakter objawów niepożądanych stosowanej terapii biologicznej nie różnią się istotnie w porównaniu z placebo. Obserwacja przebiegu ciąży i zdrowia dzieci ze 169 ciąż, podczas których kobiety otrzymywały omalizumab (mediana ekspozycji 8,8 miesiąca), nie wykazała wzrostu ryzyka wystąpienia wad płodu, powikłań w przebiegu ciąży i porodu [16]. Otwarte pozostaje pytanie o wpływ zastosowanych terapii na ryzyko infestacji pasożytniczych. Brakuje doniesień sugerujących istotny wzrost ryzyka tego rodzaju zakażeń w naszej strefie klimatycznej. Nie ma także dokładnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia reakcji systemowych nadwrażliwości u pacjentów chorujących na astmę i otrzymujących terapię biologiczną. W przypadku stosowania leków biologicznych zaleca się, aby pacjent po podaniu leku był pod opieką personelu przeszkolonego w rozpoznawaniu i leczeniu anafilaksji przez 2 godziny po podaniu pierwszej dawki leku i przez 30 minut po podaniu kolejnych dawek.

### **BADANIA TYPU *REAL-LIFE* Z ZASTOSOWANIEM TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE CIĘŻKIEJ**

Po wprowadzeniu omalizumabu na rynek pojawiły się badania typu *real-life* oceniające skuteczność tego leku biologicznego w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Korn i wsp. [17] stwierdzili, że już po 6 miesiącach

stosowania tego przeciwciała u pacjentów z astmą ciężką liczba chorych z zaostrzeniami zmniejszyła się prawie 5-krotnie, a łączna liczba zaostrzeń choroby – o 82%. Braunstahl i wsp. [18] opublikowali wyniki rejestru eXperience, którego głównym celem była ocena wpływu terapii omalizumabem na zasoby systemu opieki zdrowotnej. W grupie 943 pacjentów z astmą atopową niekontrolowaną po zastosowaniu omalizumabu odsetek pacjentów bez zaostrzeń choroby wzrósł z 6,8% do 54,1% i 67,3%, odpowiednio w 12. i 24. miesiącu. Nasilenie objawów i zużycie leków ratunkowych zmniejszyły się o ponad 50%. Istotnie zmalało też zużycie GKS podawanych ogólnie. Liczba hospitalizacji, wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych i nieplanowanych wizyt lekarskich zmniejszyła się po 24 miesiącach terapii odpowiednio 7-, 18- i 9,5-krotnie. Podobnie doświadczenia polskie ośrodka łódzkiego wskazują, że u ponad 80% pacjentów już w 16. tygodniu terapii obserwuje się dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Liczba zaostrzeń zauważalnie zmniejsza się u praktycznie wszystkich pacjentów, poprawia się stopień kontroli choroby (w kwestionariuszu ACQ redukcja z 3,23 do 2,23 pkt) i jakość życia pacjentów (w kwestionariuszu AQLQ wzrost z 3,43 do 4,24 pkt) [19].

### **ODRĘBNOŚCI TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE W POLSKICH WARUNKACH**

Leki biologiczne dostępne są dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia

**TABELA 4.** Kryteria włączenia i przeciwwskazania do terapii omalizumabem w ramach programu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy IgE-zależnej wg obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 marca 2018 r. (na podstawie [20]). Uwaga: kryteria te mogą się zmienić w kolejnych obwieszczeniach i nie są jednoznaczne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu

Kryteria włączenia	Przeciwwskazania
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci powyżej 12. roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistych IgE</li> <li>2) konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów wziewnych (&gt; 1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β<sub>2</sub>-adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny)</li> <li>3) częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w ostatnich 6 miesiącach</li> <li>4) całkowite stężenie IgE w surowicy 30–1500 IU/ml</li> <li>5) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml</li> <li>6) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ &gt; 1,5 pkt)</li> <li>b) 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania glikokortykosteroidów ogólnie lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe</li> <li>c) hospitalizacja w ostatnich 12 miesiącach z powodu zaostrzenia astmy</li> <li>d) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości</li> <li>e) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>) &lt; 60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego (PEF) &gt; 30%)</li> <li>f) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ &lt; 5 pkt),</li> </ol> </li> <li>7) masa ciała 20–150 kg</li> <li>8) niepalenie tytoniu</li> <li>9) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze</li> <li>2) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy</li> <li>3) ciąża</li> <li>4) karmienie piersią</li> <li>5) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi</li> </ol>

astmy ciężkiej (tab. 4, 5). W praktyce założenia programu terapeutycznego nie muszą być zgodne z założeniami charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) dla poszczególnych preparatów (tab. 6 i 7) [20]. W przypadku programu dotyczącego omalizumabu kolejnym krokiem powinno być obniżenie wieku dostępności oraz podwyższenie kryterium spirometrycznego zgodnie z ChPL. Według art. 15 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych świadczenia udzielane w ramach programów lekowych zaliczane są do kategorii świadczeń gwarantowanych, finansowanych ze środków publicznych. Leki stosowane w ramach pro-

gramów lekowych objęte są wg art. 6 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odrębną kategorią dostępności refundacyjnej i wydawane pacjentom uczestniczącym w programie bezpłatnie. Program lekowy dla pacjentów z astmą ciężką alergiczną prowadzony jest obecnie w 44 ośrodkach na terenie Polski, które mają podpisaną umowę z Narodowym Funduszem Zdrowia, a leki biologiczne podawane są w procedurze ambulatoryjnej lub w ramach jednodniowej hospitalizacji. Do programu chorego kwalifikuje alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadze-

**TABELA 5.** Kryteria włączenia i przeciwwskazania do terapii mepolizumabem w ramach programu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy IgE-zależnej wg obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 marca 2018 r. (na podstawie [20]). Uwaga: kryteria te mogą się zmienić w kolejnych obwieszczeniach i nie są jednoznaczne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu

Kryteria włączenia	Przeciwwskazania
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofiliów we krwi na poziomie <math>\geq 350</math> komórek/<math>\mu</math>l podczas wizyty kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie</li> <li>2) konieczność stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów wziewnych (<math>&gt; 1000</math> <math>\mu</math>g dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego glikokortykosteroidu wziewnego w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta_2</math>-adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający inhibitor receptora muskarynowego)</li> <li>3) 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania glikokortykosteroidów ogólnie lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż 3 dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających hospitalizacji lub nie albo wizyty na oddziale ratunkowym</li> <li>4) natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (<math>FEV_1</math>) <math>&lt; 80\%</math> wartości należytnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej</li> <li>5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ <math>&gt; 1,5</math> pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <math>&lt; 5,0</math> pkt), mimo stosowanego leczenia</li> <li>6) wykluczenie innych zespołów hipereozynofilii</li> <li>7) deklaracja pacjenta dotycząca niepalenia tytoniu</li> <li>8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału</li> <li>9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na mepolizumab lub substancje pomocnicze</li> <li>2) ciąża</li> <li>3) karmienie piersią</li> <li>4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi</li> <li>5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii</li> </ol>

nie tego świadczenia, na podstawie kryteriów zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z obecnymi zapisami programu terapeutycznego w 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia ocenia się skuteczność dotychczasowej terapii biologicznej. Podstawą oceny są stopień kontroli choroby, jakość życia, spirometria, zużycie leków (w tym GKS podawanych ogólnie), liczba zaostrzeń choroby oraz ocena odpowiedzi na terapię w skali GETE.

Dostęp do terapii biologicznej może być ograniczony warunkami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie terapeutycznym). W kilkudziesięciu ośrodkach specjalistycznych omalizumab podawany jest obecnie ponad 450 pacjentom. Średnia liczba pacjentów otrzymujących ten lek w Polsce wynosi ok. 11 na 1 000 000 mieszkańców i jest praktycznie najniższa w całej

Unii Europejskiej. Lek ten jest obecny na rynku od ponad 10 lat, stąd duże doświadczenie kliniczne, liczne raporty potwierdzające jego skuteczność w codziennej praktyce, a nie tylko w randomizowanych badaniach rejestracyjnych oraz obszerne bazy danych potwierdzające dobry profil bezpieczeństwa tego przeciwciała. Od 1 listopada 2017 r. mepolizumab został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”. Trwają prace nad przygotowaniem zapisów programu i wprowadzeniem do terapii w Polsce benralizumabu.

## DOBÓR TERAPII U PACJENTA Z ROZPOZNANĄ CIĘŻKĄ POSTACIĄ ASTMY

Dzięki lepszemu zrozumieniu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój astmy i jej niekontrolowany przebieg oraz postępowi medycyny pojawiły się w ostatnich latach nowe możliwości leczenia tej grupy chorych, które



**TABELA 6.** Różnice między kryteriami programu terapeutycznego a charakterystyką produktu leczniczego – omalizumabu (na podstawie [20])

Omalizumab	Program	Charakterystyka leku
wiek	≥ 12. roku życia	≥ 6. roku życia
clgE [IU/ml]	30–1500	30–1500
ciężka astma alergiczna z uczuleniem na alergeny całoroczne	tak	tak
astma niekontrolowana mimo stosowania dużych dawek GKS wziewnych oraz dodatkowego leku kontrolującego	ACQ > 1,5 (1/6) > 1000 µg BDP-CFC/dobę + LABA lub LTRA, lub teofilina	objawowa, duże dawki GKS wziewnych + LABA
SCS na stałe lub w pulsach	tak	nie
wielokrotne zaostżenia	≥ 3/rok (1/6)	tak (bez określenia liczby)
hospitalizacje z powodu zaostżeń	tak (1/6)	niewymagane
atak astmy zagrażający życiu w wywiadzie	tak (1/6)	niewymagany
zaburzenia wentylacji	FEV <sub>1</sub> < 60% w.n. (1/6)	FEV <sub>1</sub> < 80% w.n.
dodatkowe kryteria	AQLQ < 5,0 pkt (1/6)	brak wzmianki
przeciwwskazania	nadwrażliwość na lek	nadwrażliwość na lek
inne choroby powodujące ciężki przebieg astmy	tak	brak wzmianki
tytoń	niepalący – warunek obligatoryjny	brak wzmianki
ciąża	bezwzględne przeciwwskazanie	dopuszczalne, jeśli korzyść przewyższa ryzyko
przeciwwskazanie – jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi	tak	brak badań
czas trwania terapii	po upływie 24 miesięcy leczenie omalizumabem zostaje zawieszane na minimum 6 miesięcy; w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku	bez limitu

zyskały uznanie ekspertów GINA. W raporcie GINA 2018 wśród zalecanych leków na 5. stopniu intensywności terapii, zanim zostaną włączone GKS podawane ogólnie, eksperci zalecają:

- 1) niezależnie od fenotypu, u chorych w wieku ≥ 12 lat z wywiadem zaostżeń – włączenie tiotropium;
- 2) z uwzględnieniem endotypu z dominacją zapalenia typu 2:
  - w astmie alergicznej – dołączenie omalizumabu (anty-IgE),
  - w astmie eozynofilowej – włączenie mepolizumabu lub reslizumabu, lub benralizumabu (anty-IL-5).

Pierwszym krokiem oceny fenotypu choroby powinno być określenie, czy w patomechanizmach przeważa zapalenie typu 2. Pośrednie markery tego typu zapalenia to: poziom eozynofili w krwi obwodowej ≥ 150 komórek/µl, stężenie tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) > 20 ppb, eozynofilia w płwocinie ≥ 2%, istotne

znaczenie alergii w obrazie klinicznym choroby. Brakuje badań definiujących jednoznacznie fenotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej. W przypadku omalizumabu dostępne są pierwsze badania dowodzące skuteczności tego przeciwciała w astmie niealergicznej [21], astmie współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami [22]. W przypadku mepolizumabu podobną skuteczność obserwowano w astmie atopowej i nieatopowej, astmie steroidozależnej i steroidoniezależnej, a kluczowymi biomarkerami efektywności terapii są eozynofilia krwi obwodowej, odwracalność obturacji oskrzeli i masa ciała. Terapie biologiczne stanowią interesującą alternatywę w przypadku astmy ciężkiej współistniejącej z przewlekłym zapaleniem zatok, polipami nosa i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne [23]. Niezbędne są dalsze badania typu *real-life* ułatwiające optymalną kwalifikację pacjentów do poszczególnych typów terapii biologicznej. Propozycje

**TABELA 7.** Różnice między kryteriami programu terapeutycznego a charakterystyką produktu leczniczego – mepolizumabu (na podstawie [20])

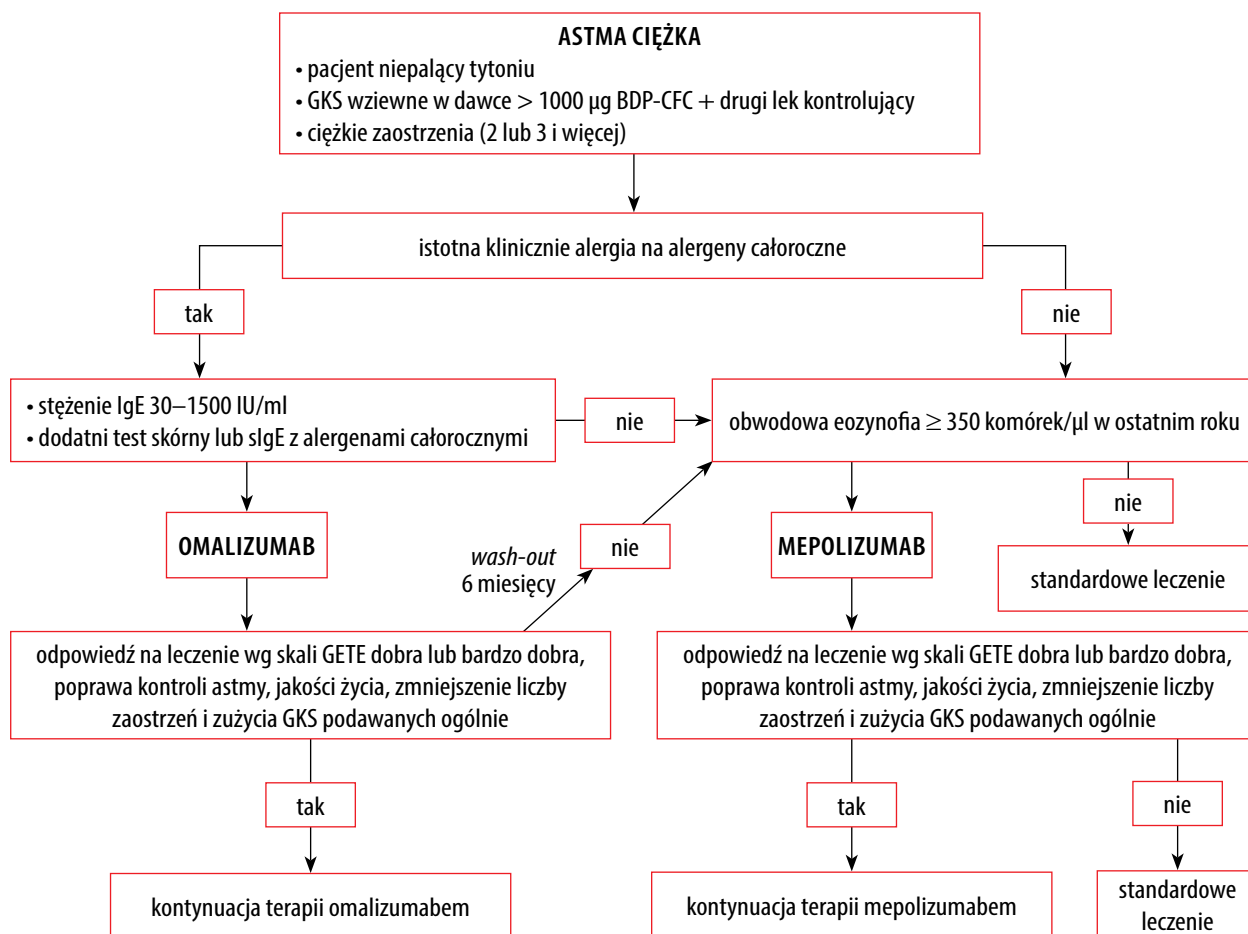
Mepolizumab	Program	Charakterystyka leku
wiek	od 18. roku życia	od 18. roku życia
ciężka astma eozynofilowa	tak ( $\geq 350$ komórek/ $\mu$ l)	tak
astma niekontrolowana mimo stosowania dużych dawek GKS wziewnych oraz dodatkowego leku kontrolującego	ACQ > 1,5 > 1000 $\mu$ g BDP-CFC/dobę LABA lub LTRA, lub Teo lub LAMA	objawowa, duże dawki + LABA lub LTRA, lub Teo, lub LAMA
konieczność stosowania SCS na stałe lub w zaostrzeniach	tak, min. w zaostrzeniach	tak, min. w zaostrzeniach – badania kliniczne
wielokrotne zaostrzenia	$\geq 2$ /rok	tak
zaburzenia wentylacji	FEV <sub>1</sub> < 80% w.n.	w 2 badaniach klinicznych
dodatkowe kryteria	AQLQ < 5,0 pkt	brak wzmianki
przeciwwskazania	nadwrażliwość na lek	nadwrażliwość na lek
inne choroby powodujące ciężki przebieg astmy	tak	brak wzmianki
tytoń	niepalący – warunek obligatoryjny	brak wzmianki
ciąża	bezwzględne przeciwwskazanie	dopuszczalne, jeśli korzyść przewyższa ryzyko
przeciwwskazanie – jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi	tak	brak badań, prawdopodobieństwo interakcji małe
czas trwania terapii	po upływie 24 miesięcy leczenie mepolizumabem zostaje zawieszono na minimum 6 miesięcy; w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby można ponownie rozpocząć podawanie leku	bez limitu

algorytmu skierowania pacjenta z astmą ciężką do terapii biologicznej z uwzględnieniem kryteriów programu terapeutycznego przedstawiono na rycinie 1 [24]. Podobnie otwartym zagadnieniem jest czas trwania terapii. Obecne zapisy programu zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy skutecznej terapii, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez minimum 6 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli – ponowne rozpoczęcie podawania leku. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii biologicznej, jeśli spełnia kryteria włączenia i nie spełnia żadnego kryterium wyłączenia. Kupryś-Lipińska oraz Kuna [19] opisali grupę 11 pacjentów, u których po włączeniu terapii omalizumabem obserwowano dobrą odpowiedź na leczenie, ze zmniejszeniem średniej dawki GKS podawanych ogólnie z 22,73 mg do 3,86 mg prednizolonu. Po odstawieniu terapii omalizumabem stwierdzono stopniowe pogorszenie kontroli choroby, wzrost zużycia GKS podawanych ogólnie do 33,33 mg/dobę oraz zwiększenie liczby zaostrzeń ze średnio 1,6 rocznie w trakcie terapii do 5,2 rocznie. Dziewięciu z 11 pacjentów miało ciężkie zaostrzenia astmy w pierwszych 5 miesiącach po zakończeniu leczenia omalizuma-

bem. Ze względu na wyniki obserwacji klinicznych można wnioskować, że czas trwania terapii biologicznej zależy od stopnia ciężkości i czasu trwania astmy.

### FARMAKOEKONOMIA TERAPII BIOLOGICZNYCH W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Charakterystykę kosztów bezpośrednich i pośrednich w astmie ciężkiej przedstawiono powyżej. Włączenie terapii biologicznej w medycznie uzasadnionych przypadkach ciężkich postaci choroby prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania na zasoby systemu ochrony zdrowia, co wynika ze zmniejszenia liczby zaostrzeń, hospitalizacji, nieplanowanych wizyt lekarskich, wizyt pogotowia ratunkowego, co wykazano w badaniach klinicznych i obserwacjach typu *real-life*. Nie do przecenienia są oszczędności wynikające z kosztów pośrednich, poprawy jakości życia, zmniejszenia liczby absencji chorobowych i poprawy produktywności w szkole i pracy. Zagadnienia te są jednak trudne do wycenienia w analizach farmakoekonomicznych. Wyniki analizy efektywności kosztowej terapii biologicznej



**RYCINA 1.** Proponowany schemat skierowania pacjentów z astmą ciężką do terapii biologicznej z uwzględnieniem kryteriów programu terapeutycznego w Polsce (na podstawie [24])

omalizumabem w warunkach hiszpańskich wykazały, że koszt uniknięcia jednego zaostżenia wynosi ok. 1131 EUR rocznie, a koszt 3-punktowej poprawy w skali ACT wynosi 4125 EUR. W analizie kosztów terapii standardowej, leku biologicznego (omalizumab) oraz termoplastyki w Stanach Zjednoczonych oceniono koszt dla omalizumabu w porównaniu z terapią standardową na 552 USD/QALY (*quality-adjusted life year*, liczba lat życia skorygowana jego jakością) [5]. Analiza zawartych umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie program lekowy (leczenie omalizumabem) w 2014 r. w Polsce wykazała, że Narodowy Fundusz Zdrowia zawarł umowy na ten cel o wartości 15,23 mln PLN z 36 świadczeniodawcami, co po podzieleniu wartości umowy na liczbę mieszkańców danego województwa (*per capita*) dawało wartość 0,40 PLN na każdego ubezpieczonego.

## WNIOSKI I ZALECENIA PRAKTYCZNE

Według szacunkowych analiz dotyczących chorych na ciężką niekontrolowaną alergiczną astmę w Polsce jest ponad 1000, a w obu programach leczenia ciężkiej astmy

jest zaledwie ok. 500 chorych. Nie wszyscy potrzebujący chorzy, którzy mogliby odnieść korzyść z tej terapii, otrzymują leki biologiczne.

- Astma ciężka to taka postać choroby, która wymaga stosowania co najmniej dużych dawek GKS wziewnych w połączeniu z LABA lub wymagała stosowania GKS ogólnie przez ponad 50% dni w roku w celu uniknięcia utraty kontroli choroby, lub pozostaje niekontrolowana pomimo zastosowania opisanego powyżej leczenia.
- Stopień kontroli astmy definiujemy na podstawie kontroli objawów (kwestionariusze ACQ, ACT), liczby zaostżeń choroby oraz parametrów spirometrycznych.
- Astma ciężka lub niekontrolowana to również taka postać choroby, w której obserwuje się pogorszenie kontroli choroby przy próbie redukcji dużych dawek GKS podawanych wziewnie lub ogólnie.
- Trudności w osiągnięciu optymalnej kontroli choroby nie zawsze muszą wynikać z ciężkiego przebiegu astmy, lecz mogą być związane z objawami chorób współtowarzyszących, obecnością czynników środowiska.

- wiskowych lub zawodowych i problemów praktycznych (np. niestosowanie się do zaleceń lekarskich).
- Rozpoznanie astmy ciężkiej wymaga wykluczenia czynników, które utrudniają osiągnięcie optymalnej kontroli astmy.
  - Podejrzenie astmy ciężkiej wymaga uważnej diagnostyki różnicowej.
  - Chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci choroby powinni być kierowani na konsultację lub znajdować się pod opieką specjalistyczną (specjalista alergolog lub pulmonolog) w ośrodku, który ma doświadczenie w terapii astmy ciężkiej.
  - Występowanie astmy ciężkiej wśród chorych na astmę oskrzelową szacuje się na ok. 5–10%.
  - Astma ciężka stanowi duże obciążenie dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to z nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, pogorszenia jakości życia i ograniczeń w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Z punktu widzenia systemów opieki zdrowotnej obciążenia wynikają z częstych zaostrzeń, potrzeby hospitalizacji, nieplanowanych, dodatkowych wizyt lekarskich oraz zużycia leków.
  - W razie nieskuteczności 4. stopnia leczenia wg GINA (co najmniej umiarkowanych lub dużych dawek GKS wziewnych oraz LABA) pacjent powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego w celu rozważenia włączenia dodatkowego leczenia.
  - Metody intensyfikacji terapii w przypadku astmy ciężkiej obejmują: dołączenie tiotropium, włączenie terapii biologicznej anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce  $\alpha$  receptora dla IL-5 (benralizumab), leczenie oparte na poziomie eozynofili w indukowanej płwocinie oraz termoplastykę oskrzeli.
  - Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania GKS ogólnie, intensyfikacja terapii w przypadku astmy ciężkiej powinna w pierwszej kolejności uwzględniać włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie GKS ogólnie.
  - W przypadku podawania GKS ogólnie przez 3 miesiące i dłużej wskazane jest stosowanie profilaktyki osteoporozy.
  - Wyniki badań z randomizacją kontrolowanych placebo wykazały skuteczność leków biologicznych w poprawie kontroli choroby i jakości życia pacjentów. Stwierdzono zmniejszenie zużycia leków ratunkowych, GKS podawanych wziewnie i ogólnie oraz istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby u pacjentów z ciężką astmą.
  - Wyniki badań typu *real-life* potwierdziły skuteczność terapii biologicznej w astmie ciężkiej w warunkach codziennej praktyki klinicznej.
  - Leki biologiczne są dostępne dla pacjentów z astmą w Polsce w ramach programu terapeutycznego leczenia astmy ciężkiej.
  - W praktyce założenia programu terapeutycznego mogą się zmieniać w kolejnych obwieszczeniach Ministra Zdrowia i nie muszą być zgodne z założeniami ChPL dla poszczególnych preparatów.
  - Dostęp do terapii biologicznej może być ograniczony warunkami praktyczno-logistycznymi (dojazd, kwalifikacja do terapii, opieka w ośrodkach prowadzących leczenie w programie terapeutycznym).
  - Do programu chorego kwalifikuje specjalista alergolog lub pulmonolog pracujący w ośrodku, który ma podpisany kontrakt na prowadzenie tego świadczenia, zgodnie z kryteriami zawartymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.
  - Obecne zapisy programu zalecają zawieszenie terapii biologicznej po upływie 24 miesięcy skutecznej terapii, obserwację pacjenta (wizyty co 4–6 tygodni) przez minimum 6 miesięcy, ocenę stopnia kontroli astmy, a w przypadku pogorszenia kontroli – ponowne rozpoczęcie podawania leku.
  - Wśród zalecanych leków na 5. stopniu intensywności terapii, zanim zostaną włączone GKS podawane ogólnie, eksperci zalecają: niezależnie od fenotypu u chorych w wieku  $\geq 12$  lat z wywiadem zaostrzeń – włączenie tiotropium; z uwzględnieniem fenotypu: w astmie alergicznej – włączenie omalizumabu (anty-IgE), w astmie eozynofilowej – włączenie mepolizumabu, reslizumabu lub benralizumabu (anty-IL-5).
  - Brakuje biomarkerów lub badań definiujących jednoznacznie fenotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA – Revised 2018 [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–38.
3. Haahtela T, Laitinen LA. Asthma Programme in Finland 1994–2004. Report of a Working Group. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (suppl 1): 1–24.
4. Lozano P, Sullivan SD, Smith HD, et al. The economic burden of asthma in US children: estimates from the National Medical Expenditure Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 957–63.

5. Jahnz-Różyk K. Farmakoekonomika astmy. W: Astma ciężka i trudna. Jahnz-Różyk K (red.). Wydawnictwo Promedica, Warszawa 2016; 277-88.
6. Bodzenta-Lukaszyk A, Fal AM, Jassem E, et al. The statement of the Polish Society of Allergology experts on the treatment of difficult-to-treat asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 324-34.
7. Fal AM. Współchorobowości astmy ciężkiej. Astma ciężka. Monografie chorób płuc. Kupczyk M, Piotrowski W (red.). ViaMedica, Gdańsk 2016; 58.
8. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
9. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279-84.
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
11. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 37: 1198-207.
13. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.
14. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
15. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
16. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.
17. Korn S, Thielen A, Seyfried S, et al. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med* 2009; 103: 1725-31.
18. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: the "real-world" effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* 2013; 107: 1141-51.
19. Kuprys-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postep Dermatol Alergol* 2014; 31: 1-5.
20. Kuprys-Lipińska I, Molińska J, Kupczyk M, et al. Możliwości leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy w Polsce. *Terapia* 2018; 4: 55-61.
21. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411-9.
22. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 110-6.
23. Kowalski M, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper. *Allergy* 2018; Sep 14. doi: 10.1111/all.13599.
24. Kuprys-Lipińska I, Kupczyk M, Łacwik P, et al. Algorytm opieki lekarskiej nad chorym na ciężką niekontrolowaną astmę oskrzelową w kontekście funkcjonowania w Polsce programów lekowych z terapią biologiczną. *Terapia* 2018; 9: 1-9.