

2025

RAPORT Z POSIEDZENIA EKSPERTÓW KLINICZNYCH

UNIQUEWORK



Raport opracowany przez Unique Work

S.A. ul. Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa

Opublikowano: 28 października 2025

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Kopiowanie, powielanie i wykorzystywanie w części lub w całości informacji zawartych w raporcie jest zabronione i podlega ochronie praw autorskich.

**Raport z posiedzenia ekspertów
klinicznych w celu wypracowanie
wspólnych rekomendacji dotyczących
najlepszych praktyk w diagnostyce i
leczeniu astmy**

AUTORZY

prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk,

prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk

dr hab. n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska

Raport ze spotkania Ekspertów 23.07.2025

W spotkaniu Ekspertów wzięli udział: prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk oraz dr hab. n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska. Ponadto obecne były: Marta Pelc, reprezentująca firmę Unique Work, oraz Iwona Kołodziejczyk, pełniąca funkcję sekretarza spotkania.

Spotkanie miało na celu przedyskutowanie propozycji zmian kryteriów prowadzenia Programu Lekowego B.44, obejmującego leczenie ciężkiej astmy biologicznymi terapiami ukierunkowanymi na różne fenotypy choroby. Celem proponowanych zmian jest dostosowanie zapisów Programu do aktualnych wytycznych klinicznych, m.in., GINA 2025, aktualnych rejestracji Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency – EMA*), a także dostępnych danych naukowych. Zdaniem Ekspertów zmiany te nie zwiększają populacji objętej leczeniem w ramach Programu, umożliwiają natomiast bardziej racjonalny i spersonalizowany dobór terapii oraz upraszczają procedury administracyjne.

Zmiany dotyczące kryteriów włączenia do terapii mepolizumabem lub benralizumabem

Eksperti zaproponowali zmianę brzmienia **punktu 2.1.1.**, dotyczącego kryteriów włączenia do Programu w celu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej **mepolizumabem** lub **benralizumabem**. Obecnie w przypadku obu leków do Programu mogą być włączeni pacjenci powyżej 18. roku życia. Proponowana zmiana dotyczy **obniżenia dolnej granicy wieku pacjentów kwalifikowanych do terapii mepolizumabem do 6. r. ż.**, dzięki czemu zapisy Programu Lekowego byłyby spójne z rejestracją EMA dla tego leku. Podczas gdy benralizumab dopuszczony jest do stosowania wyłącznie u dorosłych, mepolizumab może być stosowany również u dzieci od 6. r. ż.

Wpływ proponowanej zmiany na populację będzie minimalny, ponieważ astma ciężka, zwłaszcza fenotyp eozynofilowy, jest rzadkością w populacji pediatrycznej, w której dominuje fenotyp alergiczny. Można się spodziewać najwyżej 1 takiego pacjenta rocznie.

Kolejna proponowana zmiana **punktu 2.1.1.** dotyczy **obniżenia poziomu liczby eozynofilów we krwi z obecnej wartości ≥ 350 komórek/ μL do 150-300 komórek/ μL** jako kryterium kwalifikacji do terapii **mepolizumabem i benralizumabem.**

W największych randomizowanych badaniach klinicznych, które stanowiły podstawę rejestracji mepolizumabu i benralizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, skuteczność terapii oceniano w zależności od wyjściowego poziomu eozynofilii. W przypadku **mepolizumabu**, w badaniach rejestracyjnych DREAM, MENSA, SIRIUS i MUSCA, kryterium włączenia pacjentów do badania był poziom eozynofilów ≥ 150 komórek/ μL w okresie screeningu lub ≥ 300 komórek/ μL w ciągu poprzedniego roku. Wszystkie te badania potwierdziły skuteczność terapii. Ponadto analizy post-hoc wykazały, że odpowiedź na leczenie była silniejsza przy wyższym poziomie eozynofilów i szczególnie wyraźna u pacjentów z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μL w momencie kwalifikacji, ale widoczna także u osób z liczbą eozynofilów 150-300 komórek/ μL w momencie kwalifikacji. W badaniu SIRIUS skuteczność terapii potwierdzono również u pacjentów przewlekle leczonych doustnymi glikokortykosteroidami.

W przypadku **benralizumabu**, w badaniach SIROCCO i CALIMA, pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od poziomu eozynofilów (poniżej vs powyżej 300 komórek/ μL). W obu badaniach wykazano, że chorzy z eozynofilią powyżej 300 komórek/ μL odnoszą większe korzyści z leczenia zarówno w zakresie zmniejszenia liczby zaostrzeń, jak i poprawy czynności płuc. Dodatkowo w badaniu ZONDA, obejmującym pacjentów przewlekle leczonych doustnymi glikokortykosteroidami, skuteczność terapii potwierdzono zarówno w grupie chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μL podczas screeningu, jak i u osób z liczbą eozynofilów ≥ 300 komórek/ μL w ciągu poprzedniego roku.

Wyniki badań rejestracyjnych, a także analiz prowadzonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej, potwierdzają więc wysoką skuteczność leków ukierunkowanych na interleukinę 5 (IL-5) i receptor dla IL-5 w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. Kluczowym czynnikiem predykcyjnym skuteczności terapii biologicznej – zarówno mepolizumabem, jak i benralizumabem – jest eozynofilia ≥ 300 komórek/ μL . U tych pacjentów obserwuje się największą korzyść z leczenia: istotne zmniejszenie liczby

zaostreń, poprawę funkcji płuc oraz realną możliwość ograniczenia lub odstawienia glikokortykosteroidów. Znaczącą redukcję częstości zaostreń i poprawę kontroli astmy wykazano jednak również u pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μL .

Według zaleceń GINA, w przypadku chorych kwalifikowanych do leczenia anty-IL5, kwalifikacja powinna być uzależniona od lokalnie określonego poziomu eozynofilii (np. ≥ 150 komórek/ μL lub ≥ 300 komórek/ μL) z zastrzeżeniem, że inny punkt odcięcia powinien być stosowany dla pacjentów przyjmujących doustne glikokortykosteroidy. Dodatkowo w zaleceniach GINA podkreśla się, że im wyższa eozynofilia, tym lepszy efekt leczenia.

Podsumowując, obowiązujące kryterium Programu Lekowego, dopuszczające leczenie wyłącznie pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 350 komórek/ μL , nie znajduje uzasadnienia ani w badaniach rejestracyjnych, ani w aktualnych rekomendacjach klinicznych. Zgodnie z dostępną literaturą i zaleceniami GINA zasadny klinicznie punkt to **≥ 150 komórek/ μL w momencie kwalifikacji lub ≥ 300 komórek/ μL w okresie 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację.**

Obniżenie progu eozynofilii nie zwiększy liczby kwalifikowanych pacjentów, ponieważ Program Lekowy obejmuje już refundację tezepelumabu, który jest przeznaczony dla chorych niezależnie od poziomu biomarkerów. Zmiana progu eozynofilii pozwoli natomiast na precyzyjne dopasowanie terapii biologicznej do endotypu zapalnego choroby zgodnie z zasadami medycyny personalizowanej i aktualnym stanem wiedzy. Dobór zgodnie z fenotypowaniem i endotypowaniem nie będzie więc mieć wpływu na budżet, umożliwi za to lepszą alokację pacjentów do leczenia zgodnie z wiedzą medyczną i wynikami badań klinicznych.

Eksperti zaproponowali również **wykreślenie z punktu 2.1.1. definicji skumulowanej dawki rocznej**. Zapis ten nie pełni funkcji selekcyjnej, natomiast nakłada na pracowników ochrony zdrowia dodatkowe obciążenia administracyjne w postaci konieczności szczegółowego wyliczania rocznych dawek. Jego usunięcie uprości kwalifikację bez wpływu na grupę docelową pacjentów.

Podsumowując, fragment punktu 2.1.1. dotyczący poziomu eozynofilii powinien zyskać następujące brzmienie: „...ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez **liczbę eozynofilów we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/ μL na wizycie kwalifikacyjnej lub ≥ 300 komórek/ μL w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w Programie lub ≥ 150 komórek/ μL jeśli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją, z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie.**”

Zmiana kryteriów włączenia do terapii dupilumabem

Eksperti zaproponowali ujednoczenie kryteriów włączenia do terapii dupilumabem, opisanych w **puncie 3.1.1**. Proponowane zmiany obejmują: rozszerzenie kwalifikacji na pacjentów od 6. r. ż., wprowadzenie progów biomarkerów eozynofilów ≥ 150 komórek/ μL , dodanie kryterium stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu, uwzględnienie leczenia niezależnie od biomarkerów u pacjentów przewlekle stosujących sterydy systemowe oraz wykreślenie definicji rocznej dawki sterydów systemowych. Zmiany mają na celu ujednoczenie kryteriów włączania do Programu oraz uwzględnienie rozszerzenia rejestracji dupilumabu na dzieci od 6. r. ż.

Dupilumab zarejestrowany jest we wskazaniu ciężka astma z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofilów i/lub zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów w dużych dawkach oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego. Zapalenie typu 2, zgodnie z definicją GINA, rozpoznaje się na podstawie liczby eozynofilów we krwi ≥ 150 komórek/ μL i/lub poziomu FeNO ≥ 20 ppb. Analizy skuteczności dupilumabu w badaniach klinicznych obejmują populacje o zdefiniowanym zapaleniu typu 2, gdy liczba eozynofilów wynosiła odpowiednio ≥ 150 i ≥ 300 komórek/ μL , a FeNO odpowiednio ≥ 25 i ≥ 50 ppb.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, Ekspersi zaproponowali nowe brzmienie punktu 3.1.1: „pacjenci **od 6. r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się **liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/ μL** na wizycie kwalifikacyjnej lub w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację lub **zwiększone stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym na poziomie ≥ 25 ppb na wizycie kwalifikacyjnej lub w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację lub niezależnie od biomarkerów, jeśli systematycznie przez okres 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie sterydów systemowych w dawce co najmniej 5 mg dziennie.**”

Ekspersi zwrócili uwagę na konieczność wprowadzenia procedury FeNO do koszyka świadczeń – obecnie w Programie Lekowym procedury tej nie ma w koszyku świadczeń ani w opiece ambulatoryjnej, ani szpitalnej.

Możliwość zmiany terapii

Dla wszystkich leków uwzględnionych w Programie Ekspersi zaproponowali **wprowadzenie możliwości zmiany terapii biologicznej (tzw. switch) bez okresu karencji i bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji** w sytuacjach klinicznie uzasadnionych (np. niewystarczająca skuteczność terapii, wystąpienie działań niepożądanych, zmiana fenotypu czy endotypu). Obecnie obowiązujące kryterium włączenia to – w przypadku każdego z leków – nieprzyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy do 2 miesięcy od zakończenia terapii.

Ekspersi zaproponowali dodanie w kryteriach kwalifikacji punktu modyfikowanego w zależności od leku. Na przykład do leczenia omalizumabem **bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji (o ile pacjent spełniał kryteria włączenia terapii tym lekiem na etapie kwalifikacji do poprzedniego leczenia biologicznego) mogą zostać włączeni pacjenci wcześniej leczeni z powodu astmy ciężkiej mepolizumabem, benralizumabem, dupilumabem lub tezepelumabem, u których wystąpiła ciężka**

reakcja nadwrażliwości na substancję czynną lub pomocniczą dotychczas stosowanego leku, pojawiły się działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia, stwierdzono niewystarczającą skuteczność terapii lub istnieją kliniczne przesłanki do zmiany leczenia wynikające z fenotypu, endotypu lub współistniejących schorzeń, wskazujące na większe prawdopodobieństwo skuteczności alternatywnego leku biologicznego. Analogiczny zapis powinien znaleźć się przy każdym z leków.

Zaproponowano także, aby zamiast wymieniać wszystkie leki, którymi wcześniej mógł być leczony pacjent, użyć sformułowania „**inne leki biologiczne w Programie B.44**”. Dzięki temu punkt ten nie straci aktualności po wprowadzeniu kolejnych leków tego typu. Sformułowanie „leki biologiczne” nie powinno budzić wątpliwości, ponieważ jest używane także w innych miejscach Programu.

W praktyce klinicznej leczenia astmy ciężkiej istnieją sytuacje, gdy konieczna jest zmiana stosowanego leku biologicznego – z powodu bezpieczeństwa (np. wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub działań niepożądanych), z powodu niewystarczającej skuteczności leczenia lub ze względu na potrzebę lepszego dopasowania terapii do obrazu klinicznego pacjenta. Obowiązujące obecnie zapisy Programu Lekowego B.44 nie tylko nie przewidują możliwości zmiany terapii – aby włączyć nowy lek, pacjent musi ponownie spełnić kryteria włączenia – lecz dodatkowo wymuszają w takiej sytuacji dwumiesięczną przerwę w terapii. Celem proponowanej zmiany jest umożliwienie wcześniej leczonym pacjentom kontynuacji terapii bez przerw i bez konieczności ponownej kwalifikacji.

Przykładowo pojawienie się polipów nosa u pacjentów leczonych benralizumabem może uzasadniać zmianę terapii na dupilumab, skuteczny zarówno w leczeniu astmy, jak i polipów nosa. Obecnie w takiej sytuacji konieczne jest włączenie dodatkowej terapii biologicznej.

W badaniach wykazano, że bezpośrednie przetaczanie pacjentów między lekami biologicznymi bez konieczności zachowania okresu karencji wash-out nie wpływa na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.

Proponowane rozwiązanie jest spójne z zasadą personalizacji terapii i pozwala uniknąć nieuzasadnionych przerw w leczeniu, a pacjenci mogą odnieść korzyści z alternatywnego mechanizmu działania leku. Zmiana taka zwiększy spójność terapii z profilem pacjenta, przyczyniając się do lepszej alokacji pacjentów do terapii. Jednocześnie nie będzie mieć wpływu na wielkość populacji, ponieważ dotyczy będzie pacjentów leczonych już wcześniej w Programie. Spowoduje jedynie zmniejszenie odstępu czasowego między kolejnymi dawkami poprzez usunięcie dwumiesięcznego okresu karencji.

Udział w Programie kobiet w ciąży i karmiących piersią

Kolejna zaproponowana zmiana dotyczy dopuszczenia kontynuacji terapii u pacjentek w ciąży i karmiących piersią. Obecne zapisy mówią o tym, że w przypadku ciąży lub karmienia piersią leczenie zostaje zawieszane, a pacjentka pozostaje w Programie Lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby, w przeciwnym wypadku po upływie 12 miesięcy udział w Programie ulega zakończeniu.

Eksperti zaproponowali zapis, że **ciąża i karmienie piersią nie stanowią bezwzględnego kryterium wyłączenia z Programu**. Decyzja o kontynuacji leczenia lekiem biologicznym powinna być podejmowana indywidualnie przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z pacjentką, jeśli przerwanie leczenia wiązałoby się z wyższym ryzykiem pogorszenia kontroli astmy niż kontynuacja leczenia. Zapis ten powinien znaleźć się w punkcie dotyczącym czasu leczenia w Programie.

Dodanie pomiaru FeNO do katalogu badań

Kolejna propozycja dotyczy **dodania pomiaru FeNO do katalogu badań** wykonywanych w ramach Programu Lekowego B.44 jako narzędzia wspierającego fenotypowanie i

endotypowanie; z zaznaczeniem, że badanie to ma charakter **opcjonalny** i jego wykonanie pozostaje do decyzji lekarza prowadzącego.

Usunięcie badania stężenia mocznika w leczeniu omalizumabem

Kolejna sugestia dotyczyła usunięcia badania stężenia mocznika z części dotyczącej badań diagnostycznych w leczeniu omalizumabem. Zmiana ta miałaby na celu uspoźnienie zapisów Programu.

Inne zagadnienia

Eksperti przedyskutowali zagadnienie palenia papierosów jako kryterium wyłączenia z Programu oraz punkty dotyczące badania spirometrycznego i PEF, częstotliwości wykonywania poszczególnych badań, a także zasady zawieszania terapii u pacjenta. We wszystkich przypadkach zdecydowali o niezmiennianiu zapisów Programu.

Kolejny punkt dyskusji dotyczył podawania leków w ramach Programu w warunkach szpitalnych vs ambulatoryjnych. Eksperti zauważyli, że w większości przypadków realizacja Programu odbywa się w ramach leczenia szpitalnego, chociaż leczenie to jest bardziej obciążające organizacyjnie, a ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) jest dużo łatwiejsza. Jednak zwłaszcza niewielkie ośrodki nie są w stanie oddelegować lekarzy do opieki ambulatoryjnej, więc gdyby Program miał być realizowany ambulatoryjnie, ośrodki te nie byłyby w stanie go prowadzić. Program mógłby być realizowany ambulatoryjnie z wydaniem leków do domu pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego finansowania aspektów takich jak logistyka, personel czy badania dodatkowe. Wycena musiałaby obejmować koszty obsługi całego Programu, w tym wydania leku, wykonania badań itp. Należałoby zapewnić obecność koordynatora Programu, asystenta lub pielęgniarki, którzy odciążyliby lekarzy z części zadań. Podsumowując, **podstawą funkcjonalności Programu Lekowego, niezależnie czy prowadzonego w warunkach szpitalnych czy AOS, jest odpowiednia wycena wszelkiego rodzaju kosztów: logistycznych, osobowych i kosztów badań.**

Na zakończenie Eksperci podsumowali wszystkie zaproponowane zmiany:

1. **Obniżenie progu eozynofilii dla mepolizumabu i benralizumabu oraz dostosowanie wieku kwalifikacji mepolizumabu do rejestracji EMA.**
2. **Ujednolicenie kryterium włączenia dla dupilumabu, w tym rozszerzenie kwalifikacji na pacjentów od 6. r.ż., wprowadzenie progów biomarkerów (eozynofile i FeNO) oraz uwzględnienie leczenia niezależnie od biomarkerów u pacjentów przewlekle stosujących glikokortykosteroidy systemowe.**
3. **Usunięcie wymogu liczenia skumulowanej dawki rocznej glikokortykosteroidów jako warunku kwalifikacji..**
4. Wprowadzenie **możliwości zmiany terapii biologicznej (switch) bez okresu karencji i bez konieczności ponownej pełnej kwalifikacji** w sytuacjach klinicznie uzasadnionych (np. niewystarczająca skuteczność terapii, działania niepożądane, zmiana fenotypu/endotypu).
5. Wprowadzenie zapisu, że **ciąża lub karmienie piersią nie stanowią bezwzględnego kryterium wyłączenia z Programu**, a decyzja o kontynuacji leczenia pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z pacjentką.
6. **Dodanie pomiaru FeNO do katalogu badań** wykonywanych w ramach Programu B.44 jako narzędzia wspierającego fenotypowanie i endotypowanie, z zaznaczeniem, że badanie to ma charakter opcjonalny i jego wykonanie pozostaje do decyzji lekarza prowadzącego.

Proponowane zmiany mają na celu poprawę jakości opieki nad pacjentem z ciężką astmą, zwiększenie zgodności Programu z aktualnym stanem wiedzy oraz zapewnienie bardziej efektywnego wykorzystania dostępnych zasobów systemu ochrony zdrowia. Zespół w obecnym składzie podkreślił również, że **prowadzenie Programu Lekowego powinno być uwarunkowane jego właściwą wyceną, dotyczącą wszystkich aspektów, m.in. kosztów osobowych (np. koordynator), logistyki, prowadzenia pacjenta w Programie czy badań dodatkowych.**