

Kwalifikacja chorych na astmę ciężką do leczenia omalizumabem – przewodnik dla lekarza

The qualification of severe asthma patients to the treatment with use of omalizumab – the guide for doctors

IWONA DAMPS-KONSTAŃSKA

Klinika Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Od 2013 roku w Polsce chorzy na ciężką alergiczną astmę mogą być leżeni refundowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia przeciwciałem monoklonalnym – omalizumabem. Celem artykułu było przedstawienie zasad kwalifikacji chorych na ciężką astmę do leczenia omalizumabem. Przedstawiono wskazania i przeciwwskazania oraz zasady monitorowania leczenia.

Słowa kluczowe: omalizumab, ciężka astma, refundacja przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Summary

Since 2013 in Poland it has been possible to treat patients with severe allergic asthma with omalizumab – a monoclonal antibody. The treatment is reimbursed by the National Health Fund. The article explains the rules applied in qualifying patients to the treatment with omalizumab. Moreover, indications, contraindications and rules for monitoring patients with severe asthma treated with omalizumab are presented.

Keywords: omalizumab, severe asthma, the reimbursement by National Health Fund

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (4): 215-217

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 13.11.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Iwona Damps-Konstańska

Klinika Alergologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a

80-210 Gdańsk

e-mail: damik@gumed.ed.pl

W dniu 26 października 2012 r. Minister Zdrowia ogłosił wprowadzenie programu lekowego dla chorych na ciężką IgE zależną alergiczną astmę omalizumabem. Terapia omalizumabem w ramach programu lekowego jest dostępna dla chorych w Polsce od marca 2013 roku. W naszym kraju jest 39 ośrodków, które posiadają kontrakt z Narodowym Funduszem Zdrowia w tym zakresie. W Polsce obecnie jest leczonych omalizumabem 388 chorych (dane na dzień 26 listopada 2015 roku, uzyskane od przewodniczącej Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk). Protokoły z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego są zamieszczane na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia [1].

Chorzy są kwalifikowani do programu lekowego przez Zespół Koordynacyjny powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Decyzję o kwalifikacji podejmuje lekarz placówki posiadającej kontrakt w tym zakresie – w oparciu o szczegółowe kryteria włączenia do programu (tab. I). Treść każdego programu lekowego jest publikowana jako załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W lipcu 2015 roku Ministerstwo Zdrowia aktualizowało wytyczne leczenia ciężkiej astmy alergicznnej IgE zależnej omalizumabem (pełną informację na temat programu lekowego zawarto w załączniku B.44, który jest dostępny na stronie Ministerstwa Zdrowia) [2].

Rozważając terapię omalizumabem u chorego na niekontrolowaną astmę w ramach programu lekowego należy pamiętać, że terapia ta może być prowadzona jedynie u niepalących chorych powyżej 12 roku życia, u których występuje alergia na całoroczne alergeny. Alergia na całoroczne alergeny musi być potwierdzona punktowymi testami skórnymi lub obecnością alergenowoswoistych IgE w surowicy chorych, mogą być to dane archiwalne. Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje terapię omalizumabem u chorych, u których pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (tj. dawki powyżej 1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę) w połączeniu z innymi lekami kontrolującymi astmę nie udaje się uzyskać kontroli choroby. Zgodnie z informacją podaną w załączniku B.44 do obwieszczenia Ministra Zdrowia kryterium włączenia do programu jest całkowite stężenie IgE w surowicy chorych od 30 do 1500 IU/ml. Należy zwrócić uwagę na fakt, że stosujemy lek zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego co oznacza, że przykładowo u chorych o masie ciała powyżej 60 kg stężenie całkowitego IgE nie może być wyższe niż 1000 IU/ml aby możliwe było zastosowanie omalizumabu [3]. Jeśli wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekracza wartości podane w tabelach dawkowania chorzy nie powinni być leczeni omalizumabem. Koniecznie należy sprawdzić w tabelach dawkowania omalizumabu zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego czy dla danego chorego możliwe jest podanie leku, a także

Tabela I. Kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiej alergicznej IgE zależnej astmy omalizumabem” na podstawie załącznika B.44 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku

Kryteria włączenia do programu	Przeciwwskazania do stosowania omalizumabu
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 swoistego IgE;	1) nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze;
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);	2) występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy;
3) częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy;	3) ciąża;
4) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;	4) karmienie piersią;
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;	5) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi.
6) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:	
a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1,5 pkt),	
b) 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekle,	
c) hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,	
d) incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,	
e) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV ₁ <60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF >30%),	
f) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <5,0 punktów),	
7) masa ciała 20-150 kg;	
8) niepalenie tytoniu;	
9) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.	

jaki jest to schemat dawkowania. Wynik oznaczenia stężenia całkowitego IgE jest ważny 4 tygodnie. Maksymalna dawka omalizumabu wynosi 600 mg przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie. Lek powinien być podawany w ramach hospitalizacji w oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym. W mojej ocenie jeśli rozważamy terapię omalizumabem należy poinformować chorego nie tylko o działaniu omalizumabu, ale także planowanym schemacie dawkowania, w tym liczbie wstrzyknięć. Jeśli chory nie wyraża zgody na leczenie omalizumabem lub nie akceptuje schematu dawkowania,

terapia nie będzie możliwa. Jeśli stwierdzimy u chorego zbyt wysokie stężenie IgE, warto powtórzyć badanie podczas kontrolnych wizyt. W Klinice Alergologii i Pneumonologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego u dwóch chorych, u których początkowo stężenie IgE było zbyt wysokie by rozpocząć terapię, podczas kolejnych wizyt monitorowano stężenie IgE, w chwili stwierdzenia zmniejszenia stężenia IgE w surowicy przeprowadzono kolejną kwalifikację do terapii omalizumabem. Początkowo obie chore otrzymały 600 mg omalizumabu co 2 tygodnie, jedna z nich podczas terapii

zmniejszyła masę ciała (co wiążemy z odstawieniem doustnych glikokortykosteroidów), wobec powyższego zredukowano dawkę do 525 mg co 2 tygodnie. W obu przypadkach prowadzona obecnie terapia omalizumabem skutkuje wyraźną poprawą kontroli astmy.

Chorzy kwalifikowani do programu lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej wypełniają kwestionariusze kontroli astmy i jakości życia. Wyniki tych testów to suma punktów ze wszystkich pytań podzielona przez ich liczbę. Do kryteriów kwalifikujących do terapii omalizumabem należą: wynik kwestionariusza kontroli astmy (powyżej 1,5 punktu (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ) oraz wynik kwestionariusza badającego jakość życia u osoby z astmą (krótka wersja, ang. *Mini Asthma Quality of Life Questionnaire*, mini-AQLQ) poniżej 5 punktów. Wyniki testów są ważne 1 tydzień, należy je wykonać minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia. Badanie spirometryczne należy także wykonać co najmniej 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia. Utrzymująca się obturacja dróg oddechowych stanowi jedno z kryteriów kwalifikacji do leczenia omalizumabem. Ponadto należy dokonać analizy liczby zaostrzeń astmy i ich ciężkości. Jeśli w ostatnim roku występują trzy lub więcej zaostrzenia wymagające stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki, u osób które stosują je przewlekłe, lub jeśli chory był hospitalizowany w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia, a także jeśli w przeszłości u chorego wystąpił atak zagrażający życiu chory spełnia kolejne kryterium kwalifikacji (tab. I, punkt 6).

W opisie kryteriów kwalifikacji do leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego znajduje się punkt, że należy wykluczyć inne niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyny powodujące ciężki przebieg astmy. Jeśli przykładowo u chorego rozpoznano alergiczną aspergilozę oskrzelowo płucną lub nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne należy informacje te umieścić w krótkim opisie chorego. Zespół Koordynacyjny rekomenduje umieszczanie następujących informacji w opisie: wywiad alergologiczny obejmujący: wyniki testów skórnych lub sIgE, współistnienie chorób alergicznych, wywiad nadwrażliwości na leki, wykonywany zawód, obecność zwierząt w domu, miejsce zamieszkania, wywiad rodzinny dotyczący alergii [4].

Zespół Koordynacyjny, który kwalifikuje do programu często po przesłaniu wniosku prosi o wyjaśnienia lub bardziej szczegółowe informacje, następnie podejmuje decyzję o kwalifikacji do leczenia omalizumabem.

Przy kwalifikacji do programu należy przeprowadzić ocenę ogólnego stanu zdrowia na podstawie wywiadu, a także wykonać badanie morfologii krwi i badania biochemiczne: stężenie kreatyniny, stężenie mocznika, OB, CRP, oznaczyć

stężenie aminotransferaz: ALAT i AspAT, a także próbę ciążową (u kobiet w wieku rozrodczym).

Chory przed rozpoczęciem terapii omalizumabem podpisuje zgodę na leczenie. Zawarta jest tam formuła dotycząca kobiet: „Oświadczam, że w chwili obecnej nie jestem w ciąży oraz że jestem poinformowana o konieczności stosowania pewnych metod antykoncepcji w trakcie leczenia w programie. Wiem również, że ciąża wyklucza moje dalsze leczenie omalizumabem w związku z brakiem informacji dotyczących wpływu leku na płód”. Jeśli kwalifikujemy do leczenia kobiety w wieku rozrodczym należy przedstawić szczegółowo ten problem, aby pacjentka mogła podjąć decyzję czy chce rozpocząć leczenie. Jeśli planuje ciążę, w mojej ocenie nie należy rozpoczynać terapii omalizumabem, ponieważ zakończenie terapii może się wiązać z wystąpieniem zaostrzeń astmy.

Podczas kwalifikacji do leczenia omalizumabem należy ściśle przestrzegać przeciwwskazań do leczenia (tab. I).

Jeśli w ocenie lekarza specjalisty z ośrodka, który prowadzi terapię omalizumabem w ramach kontraktu z NFZ chory spełnia kryteria kwalifikacji należy wypełnić wniosek w Centralnym Systemie Medycznym, w rejestrze (System Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT), który jest dostępny za pomocą aplikacji internetowej. Na podstawie podanych we wniosku danych Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o kwalifikacji do leczenia omalizumabem. Jeśli chory kwalifikuje się do leczenia należy zgłosić chorego w kolejkę oczekujących na terapię omalizumabem. Lista ta musi być prowadzona zgodnie z zarządzeniem prezesa NFZ przez ośrodki prowadzące terapię omalizumabem. Monitorowanie leczenia omalizumabem zgodnie z wytycznymi programu lekowego należy prowadzić po 16, 52, 104 i po każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia. Leczenie może być kontynuowane jedynie u chorych, u których obserwuje się dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie (wg skali GETE, *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*). Chorzy powinni być leczeni zgodnie ze schematem dawkowania zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeśli z jakiś przyczyn okres pomiędzy kolejnymi podaniami musi być wydłużony Zespół Koordynacyjny rekomenduje aby nie przekraczać maksymalnego odstępu: w przypadku schematu podawania co 4 tygodnie maksymalne wydłużenie do 8 tygodni, a w przypadku schematu co 2-4 tygodnie. Obecnie leczenie w programie lekowym, chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni omalizumabem może być kontynuowane do 36 miesięcy [5]. Po tym okresie Zespół Koordynacyjny rekomenduje odstawienie leku i obserwację chorego przez 6 miesięcy, w razie istotnego pogorszenia choroby możliwe jest ponowne włączenie chorego do programu lekowego [5].

Piśmiennictwo

1. <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/ciezka-astma-alergiczna-protokoly,8.html> 13.11.2015.
2. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe> 13.11.2015.
3. www.novartis.pl Charakterystyka Produktu Leczniczego 13.11.2015.
4. Protokół nr 2 z dnia 19 marca 2013 roku z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej z dnia 5 marca 2015 roku.
5. Protokół nr 26 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej z dnia 5 marca 2015 roku.