

AESTIMO

Analiza Problemu Decyzyjnego

**Symbicort[®] (budezonid + formoterol)
aerozol inhalacyjny**

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 czerwca 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ICD-10: J44).....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia	16
2.3 Rozpoznanie.....	18
2.4 Przebieg naturalny, rokowanie, monitorowanie.....	19
2.5 Obraz kliniczny	21
2.6 Epidemiologia	24
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	27
2.8 Wpływ choroby na jakość życia.....	32
2.9 Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	33
2.9.1.1 Leczenie przewlekłe	35
2.9.1.2 Leczenie zaostrzeń.....	37
2.9.1.2.1 Metody podania leków w postaci wziewnej	37
2.9.1.3 Leczenie operacyjne	39
2.9.2 Wytyczne kliniczne krajowe.....	39
2.9.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne	41
2.9.3.1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	41
2.9.3.2 Lung Foundation Australia and the Thoracic Society of Australia and New Zealand	43
2.9.3.3 Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery.....	45
2.9.3.4 Canadian Thoracic Society	48
2.9.3.5 Russian Respiratory Society	49
2.9.3.6 The Finnish Medical Society Duodecim	50
2.9.3.7 Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease, Italian Association of Hospital Pulmonologists, Italian Society of Respiratory Medicine, Italian Society of General Medicine.....	51
2.9.3.8 The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense	52

2.9.3.9	Czech Pneumological and Phthisiological Society	53
2.9.3.10	Swiss Respiratory Society	54
2.9.3.11	American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society	55
2.9.3.12	National Institute for Health and Care Excellence	56
2.9.4	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	60
3	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	63
4	Wybór populacji docelowej	64
5	Liczebność populacji docelowej	67
6	Opis ocenianej interwencji – Symbicort (budezonid + formoterol), aerozol inhalacyjny	69
6.1	Charakterystyka produktu leczniczego	69
6.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	75
7	Rekomendacji agencji HTA	76
7.1	Rekomendacje AOTMiT	76
7.2	Rekomendacje zagraniczne	76
8	Dobór komparatorów	80
9	Dobór punktów końcowych	82
10	Zakres analiz	84
10.1	Analiza kliniczna	84
10.2	Analiza ekonomiczna	86
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	87
11	Załączniki	89
11.1	Opis przykładowego komparatora – SymbicortTurbuhaler (budezonid + formoterol)	89
11.2	Obecny sposób finansowania komparatora	97
11.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zawierające budezonid + formoterol	98
	Wkład autorów w opracowanie raportu	101
	Spis Tabel	102
	Spis Ilustracji	104
	Piśmiennictwo	105

Wykaz skrótów

ACO	nakładanie się POChP i astmy (z ang. <i>asthma-COPD overlap</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku we krwi od czasu (z ang. <i>area under the curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BA-MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem aktywowany wdechem (z ang. <i>breath-actuated metered dose inhaler</i>)
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BODE	wskaźnik BODE (z ang. <i>body mass index, obstruction, dyspnea, exercise</i>)
BOLD	<i>Burden of Chronic Obstructive Lung Disease</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAT	test oceniający nasilenie objawów POChP (z ang. <i>COPD Assessment Test</i>)
CCQ	<i>Clinical COPD Questionnaire</i>
CCQ	test oceniający nasilenie objawów POChP (z ang. <i>Clinical COPD Questionnaire</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DPI	inhalator suchego proszku (z ang. <i>dry powder inhaler</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
FRC	czynnościowa pojemność zalegająca (z ang. <i>Functional Residual Capacity</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HFA	hydrofluoroalkan
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC	pojemność wdechowa (z ang. <i>Inspiratory Capacity</i>)
ICS	glikokortykosteroid wziewny (z ang. <i>inhaled corticosteroid</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)

KOMPAS	KOMpleksowa opieka nad chorymi na POChP i AStmę w Polsce
LABA	długodziałający β 2-agonista (z ang. <i>long-acting β2-agonist</i>)
LAMA	długo działający lek przeciwcholinergiczny (z ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (z ang. <i>metered dose inhaler</i>)
mMRC	skala oceny nasilenia duszności mMRC (z ang. <i>Modified Medical Research Council</i>)
MRT	średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDE4	inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (z ang. <i>phosphodiesterase-4 inhibitor</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POE	kwestionariusz POE (z ang. <i>Perceptions of the Onset of Effect</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RV	objętość zalegająca płuc (z ang. <i>Residual Volume</i>)
SABA	krótkodziałający β 2-agonista (z ang. <i>short-acting β2-agonist</i>)
SAMA	krótko działający lek przeciwcholinergiczny (z ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMI	inhalator typu miękkiej mgły (z ang. <i>soft mist inhaler</i>)
TLC	całkowita pojemność płuc (z ang. <i>Total Lung Capacity</i>)
w.n.	wartość należna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP, ICD-10: J.44) to schorzenie cechujące się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego oraz przewlekłym upośledzeniem (obturacyją) przepływu powietrza przez drogi oddechowe, którego etiologia jest ściśle związana z wpływem czynników środowiskowych i osobniczych, wśród których najistotniejszą rolę odgrywa palenie tytoniu.

Zmiany chorobowe w POChP najczęściej występują w kolejności: nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego, ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, rozdęcie płuc, zaburzenia wymiany gazowej, rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

Podstawowe narzędzie zarówno do rozpoznawania, jak i do monitorowania przebiegu choroby stanowi przeprowadzenie badania spirometrycznego, a kryterium POChP jest punkt odcięcia FEV1/FVC < 0,7.

POChP jest chorobą postępującą, jednak jej dynamika może być różna u poszczególnych chorych i w największym stopniu zależy od wyeliminowania narażenia na czynniki uszkadzające płuca (przede wszystkim dym tytoniowy). Progresja POChP oceniana jest na podstawie szybkości rocznego ubytku FEV1. Na progresję choroby mają także wpływ nawracające zaostrzenia, których częste występowanie przyczynia się do przyspieszenia obniżenia FEV1 i pogorszenia jakości życia. Główne przyczyny zgonu chorych z POChP to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa.

W Polsce POChP w kategorii GOLD ≥ 2 stwierdza się u około 9% populacji powyżej 40 rż. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

POChP nie można wyleczyć, a leczenie należy kontynuować do końca życia. Terapia jest kompleksowa i opiera się na całkowitym zaprzestaniu palenia tytoniu, unikaniu biernego narażenia na dym tytoniowy oraz zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń, rehabilitacji, leczeniu przewlekłym (leczeniu farmakologicznym, leczeniu tlenem, wspomaganie wentylacji), leczeniu zaostrzeń i leczeniu operacyjnym.

Celem przewlekłego leczenia farmakologicznego POChP jest zapobieganie objawom

oraz łagodzenie, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń. Większość z preparatów jest stosowanych wziewnie, dlatego istotnym elementem terapii jest upewnienie się co do prawidłowej techniki inhalacji leku. Dostępne na rynku produkty lecznicze pozwalają na podanie leku w formie aerozolu za pomocą różnego typu inhalatorów. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na różnice w ich wykonaniu a także z uwagi na czynniki osobnicze nie każdy rodzaj inhalatora jest odpowiedni dla każdego z pacjentów, zachodzi więc konieczność zindywidualizowanego wyboru sposobu podania leku. Wśród obecnych na rynku inhalatorów można wyróżnić m.in. inhalatory:

- DPI – inhalatory suchego proszku (z ang. *dry powder inhaler*), w których aerozol powstaje wskutek przepływu powietrza przez urządzenie w czasie wdechu pacjenta, a więc ilość leku przedostająca się do płuc zależy od siły wdechu i czasu jego trwania;
- pMDI – inhalatory ciśnieniowe z odmierzoną dawką (z ang. *pressurised metered-dose inhaler*), w których liczba dostarczanych do organizmu pacjenta cząsteczek leku uzależniona jest głównie od koordynacji wdechu z momentem naciśnięcia dozownika.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie leczenia skojarzonego za pomocą LABA i ICS (w tym podawania budesonidu + formoterolu) u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP.

Należy podkreślić, że dla pacjentów polskich dostępne jako leczenie refundowane ze środków publicznych jest wyłącznie skoja-

zenie budesonidu + formoterolu w inhalatorze DPI. Biorąc pod uwagę grupę pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią POChP, u których występują nasilone objawy obturacji uniemożliwiający wygenerowanie odpowiednio silnego przepływu wdechowego lub objętości wdechowej, a w konsekwencji prawidłowe stosowanie inhalatorów DPI należy zauważyć, że brak dostępu do innej formy podania leku jaką jest inhalator pMDI stanowi niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

Dobór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek Symbicort można stosować u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) < 70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającym oskrzela (*ChPL Symbicort 2017*).

Populację docelową dla produktu leczniczego Symbicort stanowią będą chorzy na **przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**, co jest tożsame z zakresem wskazań refundacyjnych dla innych leków zawierających budesonid i formoterol stosowanych w POChP i finansowanych ze środków publicznych. Należy podkreślić, że w przypadku innych produktów leczniczych zawierających budesonid + formoterol w pojedynczym inhalatorze typu DPI wskazanie refundacyjne obejmuje POChP pomimo różnych wskazań rejestracyjnych dla poszczególnych preparatów pod różnymi nazwami.

Stosowanie skojarzenia budesonid + formoterol w pojedynczym inhalatorze jest praktyką powszechnie rekomendowaną, o udowodnionej efektywności klinicznej i znanym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wytyczne *European Medicines Agency* podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (EMA 2009). W przypadku, gdy ocena biodostępności lub równoważności terapeutycznej w zdefiniowanej populacji docelowej, którą stanowią chorzy na POChP okaże się niemożliwa, planowane jest w analizie klinicznej rozszerzenie populacji na osoby zdrowe celem przeprowadzenia porównawczej oceny biodostępności (profilu farmakokinetycznego) oraz chorych z innymi przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym tj. pacjentów z astmą oskrzelową w wieku ≥ 12 lat celem poszerzonej oceny równoważności terapeutycznej.

Oceniana interwencja

Niniejsze analizy dotyczą produktu leczniczego Symbicort, będącego aerozolem inhalacyjnym, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego z odmierzaną dawką (pMDI). Każda dostarczona dawka leku Symbicort (opuszczająca ustnik inhalatora pMDI) zawiera: 160 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budesonidu i 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (BUD/FM pMDI 160/4,5 μg). Jest to równoważne odmierzonej dawce

zawierającej 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budesonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Dobór komparatorów

Wśród opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajdują się produkty lecznicze zawierające w swoim składzie budesonid i formoterol: Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax oraz Symbicort Turbuhaler, które zawierają proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI). Preparaty te będą zastępowane przez produkt leczniczy Symbicort (budesonid i formoterol w postaci aerozolu inhalacyjnego) i należy uznać je za najwłaściwsze komparatory.

Dodatkowo wyłącznie w analizie klinicznej celem poszerzonej oceny biodostępności obok budesonidu z formoterolem DPI w jednym inhalatorze jako komparator można wskazać podanie budesonidu i formoterolu w oddzielnych inhalatorach (pod warunkiem zachowania równoważności dawek oraz stosunku BUD do FM), a w poszerzonej ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa w grupie chorych na POChP jako dodatkowe komparatory można wskazać również formoterol i budesonid podawane za pomocą oddzielnych inhalatorów w monoterapii lub w skojarzeniu, w dawkach odpowiadających dawce zawartej w produkcie leczniczym Symbicort oraz placebo.

Dobór punktów końcowych

Wytyczne *European Medicines Agency* podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (EMA 2009). Z tego powodu też ocena niektórych punktów końcowych może być niemożliwa do przeprowadzenia, jak np. analiza przeżycia całkowitego.

Z uwagi na fakt, iż ocena produktu leczniczego Symbicort pMDI prowadzona będzie wobec komparatora głównego jaki stanowi produkt leczniczy zawierający te same substancje czynne (budezonid + formoterol), a różniący się jedynie rodzajem inhalatora (pMDI vs DPI) istotne jest wykazanie porównywalnej biodostępności preparatów na podstawie oceny farmakologicznej. W jej trakcie ewaluacji zostanie poddane pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku ($T_{1/2}$), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max}).

Celem leczenia farmakologicznego POChP jest zapobieganie objawom oraz łagodzenie, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń oraz spowolnienie progresji choroby. Powszechnie stosowanymi miarami oceny progresji chorób pulmonologicznych jest ocena parametrów spirometrycznych. W ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Symbicort uwzględniona zostanie: zmiana

FEV1, odwracalność FEV1 po podaniu leku, zmiana pojemności wdechowej IC, zmiana FVC, zmiana porannego i wieczornego PEF.

Na progresję POChP znaczący wpływ ma również występowanie zaostrzeń, w analizach należy więc uwzględnić również ich ocenę (częstość zaostrzeń, czas do wystąpienia zaostrzenia, ocena ciężkości). Istotnym parametrem jest analiza wpływu stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów.

Ważne jest również przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa leku: oceny zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z miejscowym wpływem stosowania kortykosteroidów wziewnych lub agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem płuc, oceny parametrów laboratoryjnych i oznak życiowych.

Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Symbicort pMDI (budezonid + formoterol) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa

AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania z randomizacją, próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P. z ang. *Population*):**
 - **Przewlekła obturacyjna choroba płuc** (stosowanie leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu w którymkolwiek z ramion)
 - Poszerzona ocena równoważności terapeutycznej – inne przewlekłe choroby płuc o charakterze obturacyjnym – chorzy na **astmę** w wieku od 12 lat (pod warunkiem porównania leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu)
 - Poszerzona ocena biodostępności – **zdrowi dorośli** ochotnicy (pod warunkiem porównania leku Symbicort w

odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu)

- **Interwencja (I. z ang. *Intervention*) – Symbicort:** (budezonid 160 µg+ formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, aerozol inhalacyjny, zawiesina, inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*), w skrócie **BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 320/9 µg)
 - **Komparatory (C. z ang. *Comparison*):**
 - **budezonid + formoterol:** (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*), w skrócie **BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 320/9 µg)
- W badaniach oceniających chorych na PO-ChP w ramach poszerzonej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa jako komparatory dopuszczono również:
- **formoterol** 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie **FM (DPI lub pMDI) 4,5 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 9 µg),
 - **budezonid** 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie **BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 320 µg),
 - **budezonid pMDI lub DPI 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę+ formoterol pMDI lub DPI 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID + FM (DPI lub pMDI) 9 µg × 2 inh. BID** (dawka dobową 320 µg + 9 µg),
 - **placebo.**

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*):**
 - Ocena biodostępności – profil farmakokinetyki (PK): pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku ($T_{1/2}$), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max}),
 - Ocena równoważności terapeutycznej na podstawie oceny parametrów spirometrycznych,
 - Ocena skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, parametry spirometryczne, ocena objawów i zaostrzeń choroby, jakość życia,
 - Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie (*serious*) AEs (SAEs), zakończenie leczenia z powodu AEs, AEs związane ze stosowanym leczeniem, zgony
- **Rodzaj włączonych badań (S. z ang. *Study design*):**
 - badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną),
 - przeglądy systematyczne: ocena BUD/FM pMDI w dawce 160/4,5 $\mu\text{g} \times 2$ inhalacje BID,
 - w populacji POChP w porównaniu do BUD/FM DPI, FM DPI, BUD pMDI, BUD pMDI + FM DPI, placebo.
 - w populacji z astmą – porównanie tylko z BUD/FM DPI,
 - porównawcza ocena farmakokinetyki.
 - Publikacje z ostatnich 10 lat (do 2008 roku).

Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy

interwencją (budezonid + formoterol w inhalatorze pMDI) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Symbicort pMDI w ramach listy aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ogranicze-

nie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol w inhalatorze pMDI) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Symbicort (budezonid + formoterol w inhalatorze pMDI) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Symbicort pMDI w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach listy aptecznej.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem budezonidu + formoterolu w inhalatorze pMDI. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem dokumentu jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Symbicort (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (pMDI, z ang. *pressurized metered dose inhaler*) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ICD-10: J44)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) cechuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego oraz przewlekłym upośledzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe (obturacyją) (*Pierzchała 2017*).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) określone jest kodem J44, który znajduje się w podgrupie przewlekłych chorób dolnych dróg oddechowych. W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10 należącymi do przewlekłych chorób dolnych dróg oddechowych.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 przewlekłych chorób dolnych dróg oddechowych (ICD-10).

ICD-10	Rozpoznanie
J40	zapalenie oskrzeli nieokreślone jako ostre lub przewlekłe
J41	proste i śluzowo-ropne przewlekłe zapalenie oskrzeli
J42	nieokreślone przewlekłe zapalenie oskrzeli
J43	rozedma
J44	<p>J44.0 - przewlekła obturacyjna choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych</p> <p>J44.1 - przewlekła obturacyjna choroba płuc w okresie zaostrzenia, nieokreślona</p> <p>J44.8 - inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli: astmatyczne, rozedmowa, obturacyjne)</p> <p>J44.9 - przewlekła obturacyjna choroba płuc, nieokreślona</p>
J45	astma oskrzelowa
J46	stan astmatyczny

ICD-10	Rozpoznanie
J47	rozstrzenie oskrzeli

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia POChP jest ściśle związana z wpływem czynników środowiskowych i osobniczych, wśród których najistotniejszą rolę odgrywa palenie tytoniu. Szacuje się, że ten nałóg jest odpowiedzialny za około 80% przypadków zachorowań. Czynnikiem ryzyka rozwoju choroby jest także narażenie na palenie bierne. Wśród innych czynników ryzyka wyróżnia się (*Pierzchała 2017*):

- narażenie na organiczne lub nieorganiczne pyły lub związki chemiczne i opary w miejscu pracy – mogą być przyczyną około 10-20% przypadków POChP;
- narażenie na zanieczyszczenia wynikające ze spalania drewna, odchodów zwierzęcych, roślinnych odpadów rolniczych i węgla;
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego;
- nadreaktywność oskrzeli i astma;
- przewlekłe zapalenie oskrzeli;
- przebyta gruźlica płuc i inne zakażenia prowadzące do zmniejszenia pojemności płuc;
- genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny;
- czynniki odpowiedzialne za zmniejszoną szczytową czynność płuc;
- status społeczny i ekonomiczny.

Mechanizm uszkodzenia płuc w POChP rozpoczyna się od przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu płuc i naczyń płucnych, gdzie istotną rolę odgrywają makrofagi, limfocyty T (głównie CD8+) oraz neutrofile. W związku z zaburzeniem równowagi między proteazami i antyproteazami w uszkodzonym miąższu płucnym dochodzi do przewagi rozkładu włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej płuc przez elastazy i stresu oksydacyjnego (*Pierzchała 2017*).

Zmiany chorobowe w POChP najczęściej występują w kolejności: **nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego, ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, rozdęcie płuc, zaburzenia wymiany gazowej, rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego** (*Pierzchała 2017*).

Patofizjologia POChP jest związana z **nadmiernym wydzielaniem śluzu**, co doprowadza początkowo do przewlekłego, mokrego kaszlu. Nadmiar produkowanej wydzieliny wynika ze zwiększenia liczby komórek kubkowych i powiększenia gruczołów podśluzówkowych w odpowiedzi na chroniczne drażnienie

dróg oddechowych przez dym papierosowy lub inne substancje chemiczne. Nadmierna ilość śluzu może doprowadzić do ograniczenia przepływu powietrza w płucach, co jest wynikiem **obturacyj** w drogach oddechowych wynikającej ze zwiększenia oporu w małych oskrzelach i oskrzelikach oraz wzrostu podatności płuc. Oprócz zmian zapalnych w ścianie oskrzelików doprowadzających do nieodwracalnego zwężenia drobnych dróg oddechowych oraz wypełnienia światła oskrzeli przez komórki zapalne, śluz i wysięk, bezpośrednimi przyczynami obturacji w POChP są: skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz utrata przyczepów przegród międzypęcherzykowych do zewnętrznych ścian oskrzelików i małych oskrzeli, co sprzyja zapadaniu się podczas wydechu (*Pierzchała 2017*).

Postępujące upośledzenie sprężystości płuc w dalszym ciągu zmniejsza przepływ powietrza podczas spokojnego wydechu doprowadzając do konieczności użycia dodatkowych mięśni oddechowych, zwiększając tym samym wydatek energetyczny związany z oddychaniem. W związku z utrudnionym wydechem, dochodzi do niecałkowitego usunięcia powietrza z pęcherzyków płucnych i uwięzienia w płucach (zjawisko pułapki powietrznej) oraz **rozdęcia płuc**. Cechy rozdęcia płuc mogą początkowo być zauważone przy wysiłku fizycznym, gdy czas wydechu jest zbyt krótki do wystarczającego usunięcia powietrza z płuc. Ciśnienie w rozdętych pęcherzykach płucnych po zakończeniu wydechu jest wyższe niż ciśnienie atmosferyczne, co powoduje, że rozpoczęcie wdechu wiąże się z zaangażowaniem dodatkowych mięśni oddechowych, aby pokonać podwyższone ciśnienie w pęcherzykach (*Pierzchała 2017*).

Istotną zmianą w strukturze płuc w POChP jest obecność **rozedmy**, czyli zwiększonych przestrzeni powietrznych dystalnie od oskrzelików końcowych z towarzyszącym zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych. U pacjentów palących papierosy typowo występują zmiany środka zrazika, głównie w obszarze górnych płatów płuc (*Pierzchała 2017*).

Powyższe zmiany w płucach doprowadzają do istotnych **zaburzeń wymiany gazowej**, które są odpowiedzialne za hipokseміę i hiperkapnię. Hipokseмія jest skutkiem zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji w płucach wynikających z niejednorodności wentylacji (współistnienie pęcherzyków wentylowanych szybko, wolno i niewentylowanych) oraz perfuzji (współistnienie pęcherzyków perfundowanych i niewentylowanych tworzących nieanatomiczny przeciek żylny). Hipowentylacja pęcherzyków płucnych doprowadza do hiperkapnii ze względu na niewystarczającą pracę oddechową (*Pierzchała 2017*).

W zaawansowanym POChP rozwija się również **nadciśnienie płucne** wynikające ze skurczu małych tętnic płucnych pod wpływem niedotlenienia, co ostatecznie doprowadza do zmian strukturalnych płuc: rozrost błony środkowej ściany tętnic oraz przerost komórek mięśni gładkich. Za wzrost ciśnienia

w krążeniu płucnym może odpowiadać także utrata włósniczek płucnych w rozedmie. Postępujące nadciśnienie płucne skutkuje przerostem prawej komory i jest odpowiedzialne za prawokomorową niewydolność serca (*Pierzchała 2017*).

2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP powinno być rozważone u każdego pacjenta, który zgłasza duszność, przewlekły kaszel lub odkrztuszanie plwociny i/lub był lub jest narażony na czynniki ryzyka choroby. Na diagnozę POChP mogą naprowadzić wskaźniki, które same w sobie nie stanowią kryteriów diagnostycznych, jednak spełnienie wielu poniższych czynników istotnie zwiększa prawdopodobieństwo występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W tabeli poniżej podsumowano kluczowe wskaźniki sugerujące rozpoznanie POChP (*GOLD 2018*).

Tabela 2. Wskaźniki POChP (*GOLD 2018*).

Objaw	Charakterystyka
duszność	postępująca w czasie charakterystyczne pogorszenie związane z wysiłkiem fizycznym uporczywość, przewlekłość
przewlekły kaszel	może występować okresowo, może być nieproduktywny nawracające świsty
odkrztuszanie plwociny	każde chroniczne odkrztuszanie plwociny powinno sugerować POChP nawracające zakażenia dolnych dróg oddechowych
czynniki ryzyka w wywiadzie	czynniki indywidualne (genetyczne, zaburzenia wrodzone, rozwojowe itd.) palenie tytoniu wdychanie szkodliwych pyłów np. spalin, oparów występujących w miejscu pracy, substancji chemicznych itd.
POChP w rodzinie lub czynniki w dzieciństwie	niska masa urodzeniowa, liczne infekcje dróg oddechowych w dzieciństwie

Jeśli stwierdzono u pacjenta powyższe objawy kliniczne konieczne jest wykonanie spirometrii w celu potwierdzenia diagnozy.

Badanie spirometryczne stanowi podstawowe narzędzie zarówno do rozpoznawania, jak i do monitorowania przebiegu choroby. Kluczowe jest oszacowanie wskaźnika FEV1/FVC (FEV1, z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC, z ang. *Forced Vital Capacity*, natężona pojemność życiowa) po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. **Kryterium rozpoznania POChP jest punkt odcięcia FEV1/FVC < 0,7.** Powyższy test nie jest idealny i prowadzi do częstego rozpoznania POChP u pacjentów w wieku podeszłym oraz rzadszego rozpoznawania choroby u dorosłych chorych < 45 rż., u których występuje lekka postać choroby. Zaletą powyższego testu jest

możliwość zróżnicowania POChP i astmy. Poprawa FEV1 o > 12% i 200 ml w stosunku do wartości wyjściowych może występować u chorych na POChP, natomiast poprawa o > 15% i 400 ml przemawia za rozpoznaniem astmy oskrzelowej.

Wśród innych badań stosowanych w praktyce klinicznej, które umożliwiają ocenę funkcji czynnościowych płuc wyróżnia się pletyzmografię, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach, ocenę tolerancji wysiłku fizycznego. Pletyzmografia dostarcza informacji na temat zwiększenia objętości zalegającej (RV, z ang. *Residual Volume*), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, z ang. *Functional Residual Capacity*) oraz całkowitej pojemności płuc (TLC, z ang. *Total Lung Capacity*), a także stosunku objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) w przypadku rozdęcia i/lub rozedmy. Badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach jest przydatne w ocenie zaawansowanej rozedmy. Z kolei ocenę tolerancji wysiłku przeprowadza się w ramach testu marszowego, sercowo-płucnej próby wysiłkowej z użyciem bieżni lub cykloergometru oraz monitorowania aktywności za pomocą akcelerometrów lub innych urządzeń, co jest istotnym elementem określającym rokowanie pacjenta (*Pierzchała 2017*).

Istotnym punktem w procesie diagnostycznym POChP jest przeprowadzenie badań obrazowych. Standardowo wykonuje się RTG klatki piersiowej, które może wykazać obniżenie i poziome ustawienie (spłaszczenie) kopuła przepony, zwiększenie przejrzystości płuc, zwiększenie wymiaru przednio-tylnego i objętości zamostkowej przestrzeni powietrznej. W zaawansowanym stadium z nadciśnieniem płucnym można zaobserwować zmniejszenie lub brak rysunku naczyniowego na obwodzie płuca, poszerzenie tętnic płucnych oraz powiększenie prawej komory serca. W przypadku wątpliwości diagnostycznych zaleca się wykonanie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości, która pozwala zróżnicować typ rozedmy, nasilenie i lokalizację zmian rozedmowych oraz wykryć towarzyszące rozstrzenie oskrzeli (*Pierzchała 2017*).

Wśród badań laboratoryjnych zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej, pulsoksymetrii i gazometrii krwi tętniczej, posiewu płwociny, badań w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny (*Pierzchała 2017*).

2.4 Przebieg naturalny, rokowanie, monitorowanie

POChP jest chorobą postępującą, jednak jej dynamika może być różna u poszczególnych chorych i w największym stopniu zależy od wyeliminowania narażenia na czynniki uszkadzające płuca (przede wszystkim dym tytoniowy). Występujące objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel

i odkrztuszanie płuciny) zwykle o wiele lat wyprzedzają pojawienie się ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, jednak nie u wszystkich osób z tymi objawami rozwinię się POChP. U znacznego odsetka chorych brak jest objawów klinicznych pomimo $FEV_1/FVC < 0,70$ (*Pierzchała 2017*).

Progresa POChP oceniana jest na podstawie szybkości rocznego ubytku FEV_1 , który u osoby zdrowej wynosi 20-30 ml/rok i zaczyna się ujawniać pomiędzy 20. a 30. r.ż., natomiast u chorych z POChP mieści się w przedziale od 40 do > 100 ml/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV_1 zależy m.in. od stopnia nadprodukcji śluzu oraz częstotliwości i długości trwania zaostrzenia choroby. Zwykle duszność powysiłkowa pojawia się po obniżeniu FEV_1 do około 50-60% wartości należnej i w umiarkowanym okresie choroby występuje u około połowy chorych (*Śliwiński 2014*).

O dalszym przebiegu choroby decyduje najprawdopodobniej napęd oddechowy:

- chorzy z małym napędem oddechowym („sini dmuchacze”) nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny, pomimo iż dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia a później hiperkapnia, a po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Zwykle chorzy umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca.
- U chorych z prawidłowym napędem oddechowym („różowi sapacze”) gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku, co wywołuje znaczny wysiłek oddechowy i narastającą z upływem lat duszność i znaczne upośledzenie sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania (*Pierzchała 2017, Śliwiński 2014*).

Wśród uznanych czynników rokowniczych w POChP wymienia się wiek chorego, palenie tytoniu, płeć męską, obecność chorób współistniejących w tym depresji (*Brożek 2015*).

Postęp choroby wiąże się przede wszystkim z nawracającymi zaostrzeniami, których częste występowanie przyczynia się do przyspieszenia obniżenia FEV_1 i pogarsza jakość życia (*Chazan 2013*). Wykazano m.in. iż 2-letni wskaźnik zgonów z powodu POChP wynosił 1,3% u chorych, u których nie odnotowano zaostrzeń i 14% wśród pacjentów, u których wystąpiły one kilkakrotnie, w tym wymagały hospitalizacji (*Jassem 2009*).

Zagrożenie zgonem w POChP można przewidzieć także na podstawie wskaźnika BODE (z ang. *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) uwzględniającego poza FEV1 również BMI, nasilenie duszności (w skali mMRC) i wydolność wysiłkową (dystans 6-minutowego marszu) (*Pierzchała 2017, Górecka 2009*). Każdej zmiennej wskaźnika BODE można przyznać od 0 do 3 pkt, poza BMI, dla którego punktacja wynosi od 0 do 1. Najniższa wartość wskaźnika BODE wynosi 0, a najwyższa 10 pkt. Wykazano, że stosując ocenę przeżycia chorych na POChP w zależności od punktacji BODE, uzyskano 4 grupy o różnym rokowaniu: najlepiej przeżywali chorzy z punktacją 0–2 (90 proc. żyło po 52 mies.), a najgorzej chorzy z punktacją 7–10 (tylko 10 proc. żyło po 52 mies.) (*Górecka 2009*).

Główne przyczyny zgonu chorych z POChP to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowca (*Pierzchała 2017*). Zgodnie z danymi przedstawionymi w *Europejskiej Białej Księdze Płuc* standaryzowany wiekiem wskaźnik śmiertelności dla Polski wynosi 16,3/100 000 osób (*ERS White Book*), natomiast według danych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc 21/100 000 osób, jednak w ciągu ostatnich 30 lat ulegał zwiększeniu (*Śliwiński 2014*).

Monitorowanie POChP obejmuje ocenę postępu choroby i występujących powikłań na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych, wyników spirometrii i oceny utlenowania krwi u chorych leczonych przewlekle tlenem oraz ocenę korzyści i skutków ubocznych wynikających z zastosowanego leczenia a także opanowanie przez chorego techniki inhalacji leków (*Pierzchała 2017*).

2.5 Obraz kliniczny

Objawy POChP wynikają z przewlekłego stanu zapalnego w drogach oddechowych, niedotlenienia, postępującego ograniczenia aktywności fizycznej oraz działań niepożądanych stosowanych leków.

Objawy podmiotowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc są nieswoiste i wykazują niewielkie wahania dobowe i z dnia na dzień:

- przewlekły kaszel, który występuje okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko jedynie w nocy;
- przewlekłe odkrztuszanie plwociny o największym nasileniu po przebudzeniu, często może utrzymywać się cały dzień;
- duszność, początkowo wysiłkowa, a w zaawansowanym stadium również spoczynkowa (*Pierzchała 2017*).

Chorzy często skarżą się również na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju z epizodami depresji lub lęku (*Pierzchała 2017*).

Objawy przedmiotowe występujące w POChP również są nieswoiste, a ich występowanie zależy od zaawansowania choroby oraz od przewagi zapalenia oskrzeli lub zmian rozedmowych. Początkowo mogą nie występować żadne odchylenia od normy, jednak w późniejszym okresie można zaobserwować (*Pierzchała 2017*):

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasem klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego, niekiedy świsty i furczenia.

W ciężkiej postaci POChP można zaobserwować znaczny wysiłek oddechowy, który wymusza na chorym zaangażowanie dodatkowych mięśni oddechowych, co można zaobserwować w postaci zaciągania międzyżebry podczas wdechu, wydech przez tzw. „zasnurowane usta” oraz sinicę centralną. Rozwinięcie się serca płucnego może dawać objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej (*Pierzchała 2017*).

Nasilenie objawów klinicznych ocenia się na podstawie wyników różnorodnych testów i skal:

- testu CAT (z ang. *COPD Assessment Test*), umożliwiającego ocenę nasilenia duszności, kaszlu, odkrztuszania czy innych objawów wpływających na życie codzienne i ograniczenie aktywności chorego, gdzie wynik ≥ 10 wskazuje na duże nasilenie objawów;
- testu CCQ (z ang. *Clinical COPD Questionnaire*), gdzie wynik $>1-1,5$ wskazuje na duże nasilenie objawów;
- skali mMRC (z ang. *Modified Medical Research Council*), gdzie choremu odpowiadającemu na pytania o okoliczności występowania duszności zostaje przyporządkowany wynik w 5-stopniowej skali. Wynik ≥ 2 należy uznać za wartość różnicującą chorych z łagodną i nasiloną dusznością (*Pierzchała 2017, Śliwiński 2014*).
- skali BCSS (*Breathlessness, Cough, and Sputum Scale*) – w skali tej każdemu z trzech objawów (duszność, kaszel, plwocina) pacjent przed snem przypisuje ocenę w 5-stopniowej skali Likerta (w zakresie od 0 do 4), gdzie wyższy wynik oznacza zwiększone nasilenie (szczegółowe infor-

macje w tabeli poniżej). Całkowity wynik dobowy jest wyrażany jako suma wyników dla poszczególnych części mieszcząca się w przedziale 0 do 12. Średnia zmiana wyniku ogólnego w skali BCSS o $\geq 1,0$ punkt oznacza znaczną poprawę w zakresie odczuwanego nasilenia objawów związaną ze stosowanym leczeniem; zmiana w zakresie $-0,6$ do $-0,7$ umiarkowaną a w zbliżona do $-0,35$ małą, ale wciąż klinicznie istotną (Leidy 2003).

Ocenie na podstawie FEV1 można również poddać **stopień ciężkości obturacji**, zgodnie z zasadami opisanymi w tabeli poniżej (GOLD 2018):

Tabela 3. Stopnie ciężkości obturacji (GOLD 2018).

		% wartości należnej FEV1
GOLD 1	stopień lekki	$\geq 80\%$
GOLD 2	stopień umiarkowany	50-79%
GOLD 3	stopień ciężki	30-49%
GOLD 4	stopień bardzo ciężki	$< 30\%$

Zaostrzenie POChP zdefiniowane jest jako ostre pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego większe od ich normalnej zmienności u chorego z dnia na dzień i prowadzące do zmiany leczenia. Do najczęstszych przyczyn zaostrzeń należą zakażenia układu oddechowego, wzrost zanieczyszczenia powietrza oraz przerwanie leczenia przewlekłego. W diagnostyce różnicowej, jako zdarzenia mogące prowadzić do pogorszenia stanu chorego uwzględnia się również zapalenie płuc, zatorowość płucną, odmę opłucnową lub płyn w jamie opłucnej, niewydolność serca, złamanie żeber, stosowanie leków (Pierzchała 2017).

Ryzyko zaostrzeń choroby ocenia się na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Jeśli chory przebył 0 lub 1 zaostrzeń w ciągu roku to ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów jest małe. Jeżeli wystąpiły przynajmniej 2 zaostrzenia lub chory wymagał hospitalizacji z powodu zaostrzenia to ryzyko jest duże. Uwzględniając nasilenie objawów oraz ryzyko zaostrzeń wyodrębniono 4 grupy chorych na POChP: A, B, C, D. Powyższa klasyfikacja jest podstawą do doboru odpowiedniej terapii (Pierzchała 2017). Tabela poniżej przedstawia definicje poszczególnych grup A, B, C, D chorych na POChP (GOLD 2018).

Tabela 4. Grupy chorych z POChP (GOLD 2018).

		Umiarkowane/ciężkie zaostrzenia w wywiadzie	
		≥2 lub ≥ 1 prowadzące do hospitalizacji	0 lub 1, nieprowadzące do hospitalizacji
Nasilenia objawów	mMRC 0-1 CAT < 10	C	A
	mMRC ≥1 CAT ≥ 10	D	B

Skutki ogólnoustrojowe schorzenia odpowiadają za występowanie kacheksji, zaniku i zaburzeń czynności mięśni szkieletowych, ubytków masy kostnej, pogorszenia nastroju i upośledzenia zdolności poznawczych oraz przewlekłą niedokrwistość. Znaczną utratę masy ciała obserwuje się w szczególności u chorych z przewagą zmian rozedmowych (*Pierzchała 2017*).

2.6 Epidemiologia

POChP jest schorzeniem powszechnie występującym na całym świecie, a chorobowość jest w głównej mierze związana z paleniem tytoniu i rozpowszechnieniem tego nałogu w społeczeństwie. W niektórych krajach istotnym czynnikiem jest również narażenie na inne zanieczyszczenia powietrza. Wg WHO przewlekła obturacyjna choroba płuc zajmuje trzecie miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie (*Pierzchała 2017*).

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na POChP, jednak według Europejskiej Białej Księgi Płuc wydawanej przez *European Respiratory Society* dane te nie są dostępne dla większości krajów europejskich. Według badania prowadzonego w populacji Norwegów w wieku 18-74 lat zapadalność jednoroczna wynosiła około 1%, nie miała związku z płcią badanych, jednak zwiększała się wraz z wiekiem i była 10-krotnie wyższa wśród palaczy niż u osób niepalących (*ERS White Book*).

Ocena rozpowszechnienia POChP w populacji polskiej oparta może być wyłącznie o odnalezione wyniki badań cząstkowych, różniących się metodologią oraz charakterystyką badanej próby, których wyniki zebrano w tabeli poniżej. W Polsce POChP w kategorii GOLD ≥2 stwierdza się u około 9% populacji powyżej 40 rż. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (*Pierzchała 2017*).

Tabela 5. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia POChP w populacji polskiej.

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebności populacji badanej	Rozpowszechnienie	Źródło
Osoby w wieku ≥ 40 lat uczestniczące w programie profilaktycznym na terenie powiatu	14 323 (w tym 5816 osób poddano badaniu spirometrycznemu)	Wg. Kryteriów GOLD*: 20,5% Wg. Kryteriów ERS/ATS [^] : 13,2%	<i>Skucha 2017, Mejza 2018</i>

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebności populacji badanej	Rozpowszechnienie	Źródło
proszowickiego			
Badanie przeprowadzono na podstawie wtórnych danych epidemiologicznych dotyczących rozliczonych przez NFZ w latach 2006–2010 świadczeń opieki zdrowotnej (nowe zachorowania i hospitalizacje pierwszorazowe) z tytułu leczenia POChP ^S w województwie śląskim; osoby w wieku ≥ 19 lat		Surowy współczynnik zachorowań: 945,1–1284,8/100 000 ludności Standaryzowany współczynnik zachorowań: 470,7–656,9/100 000 ludności	<i>Niewiadomska 2017</i>
Mieszkańcy miasta Chorzów (projekt GA2LEN) w wieku ≥ 40 lat	2 800	4,25% [#] (5,2% mężczyźni; 3,3% kobiety)	<i>Zejda 2016</i>
Osoby pozostające pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Bytomiu (Górnicy Zespół Lecznictwa Ambulatoryjnego Fundacji „Unia Bracka” — Przychodnia „Miechowice”) z brakiem przeciwwskazań do wykonania badania spirometrycznego, ≥ 40 r.ż.	1 026	8,1%	<i>Siatkowska 2010</i>
Osoby z astmą i/lub POChP pozostające pod opieką lekarzy różnych specjalizacji (badanie KOMPAS)	13 545	24,5%	<i>Mejza 2009</i>
Osoby pozostające pod opieką placówek podstawowej opieki zdrowotnej w Sierpcu oraz okolicznej wsi (2250 osób dorosłych)	1 960 (1 196 kobiet; 764 mężczyzn)	9,3%	<i>Bednarek 2008</i>
Mieszkańcy powiatów proszowickiego i chrzanowskiego ≥ 40 r.ż. (badanie BOLD)	762 (w tym 526 osób poddanych badaniu spirometrycznemu z wynikami o zadawalającej jakości)	22,1%	<i>Nizankowska-Mogilnicka 2007</i>
Mieszkańcy Zabrze w wieku 19-69 lat.	559	10,2%	<i>Niepsuj 2002</i>
Pacjenci klinik chorób płuc rekrutowani w ramach programu „Poznaj wiek swoich płuc”; wiek ≥ 40 lat, palenie tytoniu w wywiadzie ≥ 10 paczkolet	110 355 (w tym 108 662 poddanych badaniu spirometrycznemu z wynikami o zadawalającej jakości)	20,3% [^]	<i>Zieliński 2006, Zieliński 2009</i>
Osoby pozostające pod opieką lekarzy POZ lub pneumologów wieku 40-65 lat, palący papierosy lub mający objawy sugerujące POChP – przewlekły kaszel lub duszność podczas wysiłku.	325 911 (w tym 45 850 poddanych badaniu spirometrycznemu)	15,5%	<i>Górecka 2005</i>

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebności populacji badanej	Rozpowszechnienie	Źródło
Osoby dorosłe z całej Polski rekrutowane w ramach Narodowego programu wczesnego rozpoznawania i profilaktyki POChP w latach 2000-2002	91 859 (w tym 90 621 osób poddanych badaniu spirometrycznemu z wynikami o zadowalającej jakości)	19,92%	Zieliński 2005
Mieszkańcy prawobrzeżnej Warszawy	676	10,7%	Pływaczewski 2003
Mieszkańcy Krakowa w wieku 19-70 lat	4 335 (w tym 3 047 osób poddanych badaniu spirometrycznemu)	6,7%# (8,5% mężczyźni; 4,9% kobiety)	Krzyżanowski 1986

* FEV1/FVC < 0,7;

^ FEV1/FVC < LLN (dolna granica normy; z ang. *lower limits of normal*);

\$ pod uwagę wzięto kody ICD-10: J.44, J.41, J.42, J.43;

obliczono na podstawie dostępnych danych;

BOLD *Burden of Chronic Obstructive Lung Disease*;

KOMPAS KOMPleksowa opieka nad chorymi na POChP i AStmę w Polsce.

Zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia POChP w wyborze leczenia farmakologicznego należy uwzględniać aktualny stopień odczuwalnej duszności lub innych objawów POChP (stopień obturacji oskrzeli) oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby. W poniższej tabeli zestawiono odnalezione polskie badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych stopni ciężkości choroby.

Tabela 6. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia poszczególnych kategorii zaawansowania POChP.

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebności populacji badanej	Zastosowana klasyfikacja	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni/kategorii	Źródło
Pacjenci z podejrzeniem POChP o podłożu zawodowym leczeni w Instytut Medycyny Pracy imienia prof. dra med. Jerzego Nofera w Łodzi.	150	GOLD 2016	A – 11,3% B – 16,0% C – 18,0% D – 3,3%	Kleniewska 2018
Dane o pacjentach z POChP udostępnione przez lekarzy ogólnych	2 756		A – 16,6% B – 57,0% C – 18,6% D – 2,1%	Nowak 2017
Pacjenci z POChP* zdiagnozowaną ≥ 2 lat, klinicznie ustabilizowani ≥ 6 tygodni przed włączeniem do badania, otrzymujący leczenie zgodnie z zaleceniami GOLD	315	GOLD 2011	A – 19,04% B – 20,00% C – 7,62% D – 53,3%	Grzelewska-Rzymowska 2014
Pacjenci z POChP^ pozostający pod opieką pulmonologa lub alergologa z terenu całej Polski	2 271	GOLD 2011	A – 30,3% B – 17,7% C – 11,3%	Wesołowski 2014

Charakterystyka ogólna populacji włączonej do badania	Liczebności populacji badanej	Zastosowana klasyfikacja	Rozpowszechnienie poszczególnych stopni/kategorii	Źródło
zdiagnozowani ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania			D – 40,7%	
Osoby pozostające pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Bytomiu (Górnictwo Zespół Lecznictwa Ambulatoryjnego Fundacji „Unia Bracka” — Przychodni „Miechowice”) z brakiem przeciwwskazań do wykonania badania spirometrycznego	1 026	GOLD 2006	A – 61,3% B – 35,5% C – 3,2% D – 0%	Siatkowska 2010
Osoby z astmą i/lub POChP pozostające pod opieką lekarzy różnych specjalizacji (badanie KOMPAS)	2 958	GOLD 2006	I – 17% II – 47% III – 26% IV – 6%	Mejza 2009
Osoby pozostające pod opieką placówek podstawowej opieki zdrowotnej w Sierpcu oraz okolicznej wsi (2250 osób dorosłych)	183	GOLD 2006	I – 30,6% II – 51,4% III – 15,3% IV – 2,7%	Bednarek 2008
Mieszkańcy powiatów proszowickiego i chrzanowskiego ≥ 40 r.ż.	116	GOLD 2006	\geq I – 22,1% \geq II – 10,9% III-IV – 1,9%	Niżankowska-Mogilnicka 2007
Pacjenci klinik chorób płuc rekrutowani w ramach programu „Poznaj wiek swoich płuc”; wiek ≥ 40 lat, palenie tytoniu w wywiadzie ≥ 10 paczkolet	108 662	ERS 1995	Łagodna: 10,6% [§] Umiarkowana: 9,4% [§] Ciężka: 8,32% [§]	Zieliński 2006

* POChP definiowana jako: palenie w wywiadzie powyżej 10 paczkolet; FEV1 < 80% wartości należnej, FEV1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela < 0,7;

^ diagnoza potwierdzona badaniem spirometrycznym, wiek ≥ 40 lat, regularnie przyjmujący LABA lub czasowo SABA;

§ obliczone na podstawie dostępnych danych;

KOMPAS KOMPleksowa opieka nad chorymi na POChP i AStmę w Polsce;

LABA długodziałający $\beta 2$ -agonista (z ang. *long-acting $\beta 2$ -agonist*);

SABA krótkodziałający $\beta 2$ -agonista (z ang. *short-acting $\beta 2$ -agonist*).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. POChP jest przyczyną uciążliwych objawów

i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu POChP w 2017 roku wydano 26 582 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 354 864. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2018*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J.44 (*ZUS 2017*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2012	348 578	26 006
2013	365 624	27 214
2014	331 105	24 326
2015	346 964	25 865
2016	344 010	25 570
2017	354 864	26 582

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2017 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10: J.44 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 283 osoby. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 285 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem POChP zostały przedstawione w tabeli poniżej (*ZUS 2018*).

Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: J.44 (*ZUS 2018*).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	283	213	70	-	285	213	71	1
2016	290	214	76	-	269	202	67	-
2015	341	240	100	1	284	198	86	-
2014	299	219	80	-	281	201	80	-
2013	299	223	76	-	296	212	84	-
2012	288	194	94	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	277	185	92	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobrał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2017 ogółem wydano 453 pierwszorazowe i 2168 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest zbliżona w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane POChP (ZUS 2018).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2017	453	372	71	10	2 168	1 814	350	4
2016	461	368	89	4	2 251	1 839	406	6
2015	437	342	86	9	2 754	2 281	464	9
2014	498	409	86	3	3 172	2 638	531	3
2013	509	404	101	4	3 442	2 796	637	9
2012	488	388	99	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	490	390	95	5	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2017	5	4	-	1	136	109	24	3
2016	12	9	3	-	137	103	32	2
2015	14	10	4	-	144	116	24	4
2014	6	3	2	1	141	116	23	2
2013	2	2	-	-	162	124	33	5
2012	5	4	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	6	5	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2017	122	96	18	8	533	451	81	1
2016	138	113	22	3	492	411	78	3

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	99	70	20	9	603	502	97	4
2014	125	97	26	2	672	582	89	1
2013	112	89	20	3	726	598	126	2
2012	124	99	24	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	123	100	18	5	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2017	326	272	53	1	1 499	1 254	245	-
2016	311	246	64	1	1 622	1 325	296	1
2015	324	262	62	-	2 007	1 663	343	1
2014	367	309	58	-	2 359	1 940	419	-
2013	395	313	81	1	2 554	2 074	478	2
2012	359	285	74	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	361	285	76	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem POChP mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: J.44 przyznano 10 osobom, w tym 4 kobietom i 6 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2016, gdzie rentę przyznano 14 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 10. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2018).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	10	6	4	-
2016	14	9	4	1
2015	24	14	10	-
2014	14	6	8	-
2013	11	9	2	-
2012	23	10	13	-
2011	18	10	8	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę D – choroby układu oddechowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę D46 - POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego, na podstawie

której oszacowano koszty związane z leczeniem POChP. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu POChP (NFZ 2018).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 J.44*	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 XX
2016	64563	71695	2063,34	33 870	69 885 325,8
2015	74 372	82 881	2 029,54	39 470	80 105 943,8
2014	73 067	81 854	2 025,00	39 309	79 600 725,0
2013	83 929	94 010	2 057,16	45 295	93 179 062,2

* pod uwagę wzięto sprawozdawane kody ICD-10: J.44.0 - przewlekła zaporowa choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych; J.44.1 - nieokreślona przewlekła zaporowa choroba płuc w okresie zaostrzenia; J.44.8 - inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc; J.44.9 - nieokreślona przewlekła zaporowa choroba płuc.

Według raportu przygotowanego przez firmę Ernst&Young w 2014 r. koszty bezpośrednie leczenia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (wyłącznie kod ICD-10: J.44), obok opieki szpitalnej obejmujące również m.in. koszt podstawowej opieki zdrowotnej czy farmakoterapii wyniosły 441,8 mln złotych, natomiast w wariantcie rozszerzonym (uwzględniającym również rozpoznania ICD-10: J.42 i J.43.9) 452,6 mln złotych (*Ernst&Young 2014*).

Celem pełniejszego zobrazowania ekonomicznych skutków zachorowania na POChP należy również uwzględnić wyniki analizy kosztów pośrednich, zgodnie z którymi strata produkcji w gospodarce Polski w 2014 r. wyniosła między 5 620,2 mln złotych a 6 409,9 mln złotych (dla wariantu podstawowego analizy) (*Ernst&Young 2014*). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Koszty bezpośrednie i pośrednie POChP w Polsce w 2014 r. (*Ernst&Young 2014*).

Kategoria kosztów	Koszty bezpośrednie	
	Wariant podstawowy	Wariant rozszerzony
	Wartość [mln PLN]	Wartość [mln PLN]
Farmakoterapia	297,1	297,1
Podstawowa opieka zdrowotna	21,5	21,5
Opieka szpitalna	96,1	101,3
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	10,1	12,9
Rehabilitacja	6,3	9,0
Domowe leczenie tlenem	6,29	6,32
Świadczenia pielęgnacyjno-opiekuńcze	4,4	4,5

Koszty bezpośrednie				
Łącznie	441,8		452,6	
Koszty pośrednie				
Kategoria kosztów	Wariant podstawowy		Wariant rozszerzony	
	Wartość [mln PLN]	Wartość jako % PKB	Wartość [mln PLN]	Wartość jako % PKB
Absencja chorobowa	97,4	0,006	122,9	0,007
Prezenteizm	od 4 845,7 do 5 635,4	od 0,282 do 0,328	od 4 845,7 do 5 635,4	od 0,282 do 0,328
Niezdolność do pracy	495,6	0,029	54,9	0,031
Przedwczesne zgony	180,9	0,011	185,4	0,011
Absencja opiekunów	0,6	0,000	0,8	0,000
Łącznie	od 5 620,2 do 6 409,9	od 0,327 do 0,373	od 5 695,6 do 6 485,3	od 0,331 do 0,377

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

POChP, jako choroba przewlekła, powoduje wiele następstw psychologicznych oraz społecznych. Zachorowanie na POChP powoduje cierpienie fizyczne i psychiczne, wpływa na pogorszenie jakości życia, ogranicza funkcjonowanie chorego w rodzinie i społeczeństwie a także negatywnie wpływa na ich funkcjonowanie. Brak wsparcia ze strony bliskich wpływa na pogorszenie efektów leczenia i może być przyczyną zaburzeń poznawczych (Kupryś-Lipińska 2014).

W polskim badaniu kwestionariuszowym nad jakością życia przeprowadzonym wśród 10 365 chorych z POChP około 83% respondentów deklaroowało, że choroba ograniczyła ich codzienną aktywność i aktywność sportową, a w 79% przypadków choroba niekorzystnie wpłynęła na życie rodzinne (Kupryś-Lipińska 2014).

Duszność oraz inne problemy spowodowane trudnościami w oddychaniu powodują, że u chorych z zaawansowaną postacią POChP występuje podwyższony poziom lęku i napięcia psychicznego. Część z nich popada w depresję, ma zaniżoną samoocenę oraz charakteryzuje się brakiem wiary w skuteczność leczenia (Kupcewicz 2014).

Na spadek jakości życia chorych z POChP wpływają również zaostrzenia choroby charakteryzujące się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego (Kupcewicz 2014).

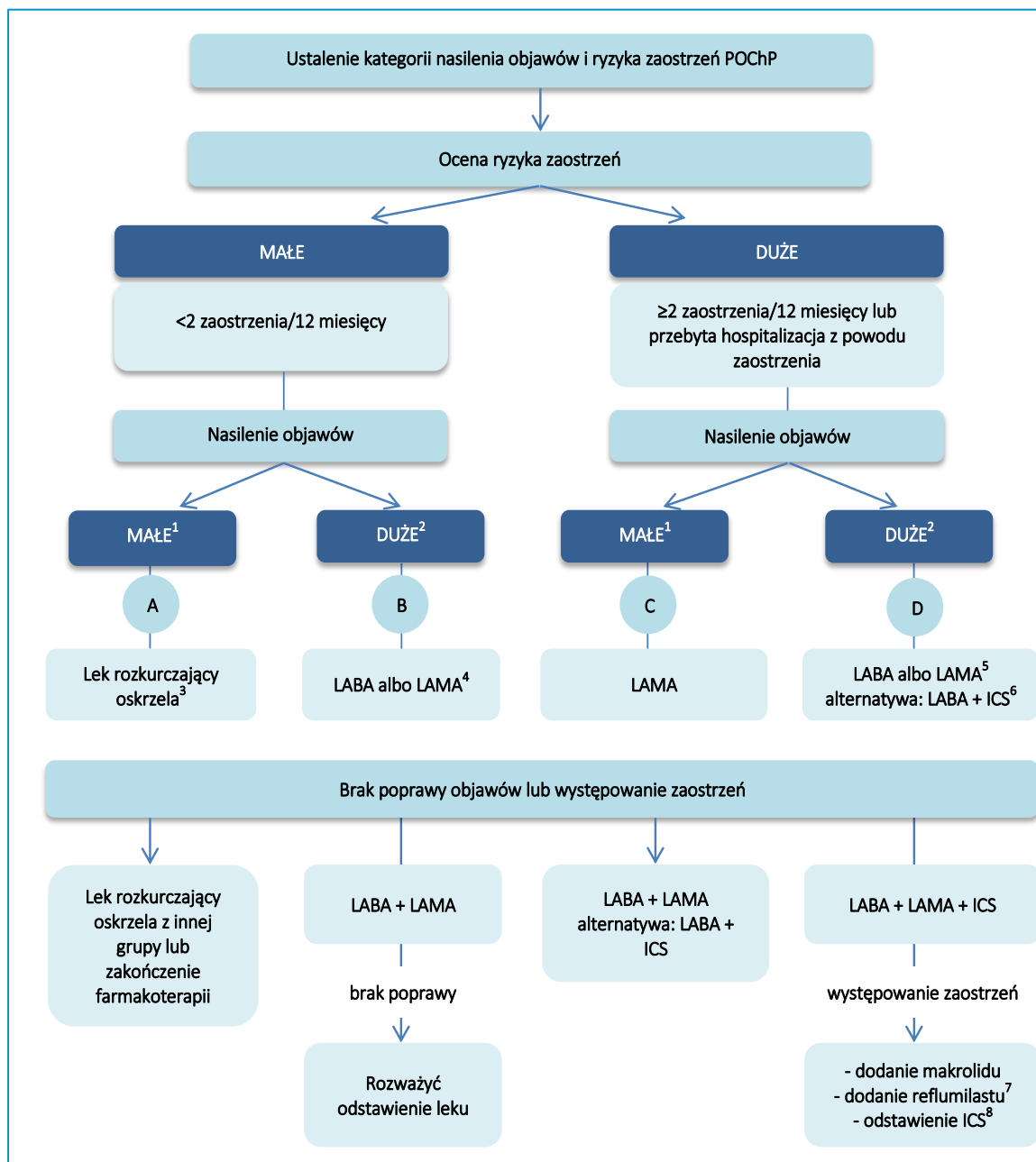
2.9 Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

W celu wybrania właściwego leczenia konieczna jest całościowa ocena POChP, która obejmuje (*Pierzchała 2017*):

- ocenę ciężkości obturacji w spirometrii;
- charakter i nasilenie objawów podmiotowych oraz ryzyka zaostrzeń (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.5);
- współistnienie innych chorób.

Schemat poniżej przedstawia klasyfikację chorych na POChP oraz zalecane leczenie farmakologiczne (*Pierzchała 2017*).

Schemat 1. Klasyfikacja chorych na POChP oraz zalecane leczenie farmakologiczne (Pierzchała 2017).



1 CAT <10 lub mMRC <2;

2 CAT ≥10 lub mMRC ≥2;

3 u chorych, u których objawy występują sporadycznie, można zastosować lek krótko działający przyjmowany doraźnie (β_2 -mimetyk i/lub lek przeciwcholinergiczny), a u pozostałych – lek długo działający (LABA albo LAMA);

4 nie ma danych, które uzasadniałyby stosowanie w leczeniu początkowym długo działającego leku rozkurczającego oskrzela z jednej grupy, a nie z drugiej; wybór zależy od odpowiedzi klinicznej danego chorego;

5 u niektórych chorych wystarczy sam LAMA;

6 szczególnie u chorych z cechami nakładania się astmy i POChP, być może także u osób z eozynofilią we krwi;

7 u chorych z FEV1 <50% wn. I objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, szczególnie u tych, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy byli hospitalizowani z powodu zaostrzeń POChP;

8 odstawienie ze względu na zwiększenie ryzyka zapalenia płuc.

CAT COPD Assessment Test;

FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa;
ICS	glikokortykosteroid wziewny (z ang. <i>inhaled corticosteroid</i>);
LABA	długodziałający β 2-agonista (z ang. <i>long-acting β2-agonist</i>);
LAMA	długo działający lek przeciwcholinergiczny (z ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>);
mMRC	<i>modified Medical Research Council</i> .

2.9.1.1 Leczenie przewlekłe

POChP nie można wyleczyć, a leczenie należy kontynuować do końca życia. Terapia jest kompleksowa i opiera się na (*Pierzchała 2017*) :

- całkowitym zaprzestaniu palenia tytoniu, unikaniu biernego narażenia na dym tytoniowy oraz zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- rehabilitacji: edukacja, ćwiczenia fizyczne, poradnictwo, leczenie żywieniowe;
- leczeniu przewlekłym: farmakologicznym, leczeniu tlenem, wspomaganium wentylacji;
- leczeniu zaostrzeń;
- leczeniu operacyjnym.

W leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc należy również zwrócić uwagę na unikanie narażenia na czynniki nasilające, unikanie stosowania leków uspokajających oraz nasennych. Zwraca się uwagę także na korzyści ze szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (*Pierzchała 2017*).

Celem leczenia farmakologicznego POChP jest zapobieganie objawom oraz łagodzenie, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń. Większość z preparatów jest stosowanych wziewnie, dlatego istotnym elementem terapii jest upewnienie się co do prawidłowej techniki inhalacji leku. W tabeli poniżej podsumowano preparaty stosowane w leczeniu POChP (*Pierzchała 2017*).

Tabela 13. Preparaty stosowane w leczeniu POChP (*Pierzchała 2017*).

Lek	Postać	Dawkowanie
β₂-mimetyki wziewne krótko działające (SABA)		
fenoterol	MDI 100 μ g	doraźnie: 1-2 dawki przewlekłe: 1-2 dawki 4 x dzień
salbutamol	MDI 100 μ g DPI 100 i 200 μ g	doraźnie: 1-2 dawki przewlekłe: 1-2 dawki 3-4 x dzień
	roztwór do nebulizacji 1 i 2 mg/ml	2,5-5,0 mg przez 10 min (do 40 mg/d w ciężkim zaostrzeniu)
β₂-mimetyki wziewne długo działające (LABA)		
formoterol	MDI 12 μ g	1-2 dawki 2 x dzień (maksymalnie 54 μ g/d)
	DPI 4,5; 9 i 12 μ g	

Lek	Postać	Dawkowanie
salmeterol	MDI 25µg DPI 50 µg	1-2 dawki 2 × dzień (maksymalnie 200 µg/d)
Leki przeciwcholinergiczne krótko działające (SAMA)		
ipratropium	MDI 20 µg roztwór do nebulizacji 0,25 mg/ml	1-3 dawki 4 × dzień 0,4-2 ml 3-4 × dzień
Leki przeciwcholinergiczne długo działające (LAMA)		
tiotropium	SMI 2,5 µg	2 dawki 1 × dzień
Preparaty złożone		
fenoterol + ipratropium	50 + 20 µg roztwór do nebulizacji 0,5 + 0,25 mg/ml	1-2 dawki 3-4 × dzień 1-2 ml 3-4 × dzień (doraźnie do 4 ml)
indakaterol + glikopironium	85 + 43 µg	1 × dzień
wilanterol + umeklidynium	22 + 55 µg	1 × dzień
Inne leki rozkurczające oskrzela		
teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu	150-375 mg	2 × dzień doustnie
Glikokortykosteroidy wziewne (ICS)		
beklometazon	MDI 100 i 250µg	50-100 µg 2 × dzień (dawka mała) > 100-200 µg 2 × dzień (dawka średnia) > 200 µg 2 × dzień (dawka duża)
budezonid	MDI 200µg DPI 100, 200 i 400 µg zawiesina do nebulizacji 0,125; 0,25 i 0,5 mg/ml	100-200 µg 2 × dzień (dawka mała) > 200-400 µg 2 × dzień (dawka średnia) > 400 µg 2 × dzień (dawka duża)
cyklezonid	MDI 80 i 160µg	80-160 µg 1 × dzień (dawka mała) > 160-320 µg 1 × dzień (dawka średnia) > 320 µg 1 × dzień (dawka duża)
flutykazon	MDI 50, 125 i 250µg DPI 50, 100, 125, 250 i 500 µg zawiesina do nebulizacji 0,25 i 1 mg/ml	50-125 µg 2 × dzień (dawka mała) > 125-250 µg 2 × dzień (dawka średnia) > 250 µg 2 × dzień (dawka duża)
mometazon	DPI 200, 400 µg	10-220 µg (dawka mała) > 220-440 µg (dawka średnia) > 440 2 (dawka duża)
triamcynolon	-	400-1000 µg (dawka mała) > 1000-2000 µg (dawka średnia) > 2000 µg (dawka duża)
Preparaty złożone LABA + ICS w jednym inhalatorze		
formoterol + budezonid	DPI 4,5 µg/80 µg, 4,5 µg/160 µg, 9 µg/320 µg	1-2 dawki 2 × dzień
salmeterol + flutykazon (propionian)	MDI 25 µg/50, 125 lub 250µg DPI 50 µg/100, 250 lub 500 µg	1-2 dawki 2 × dzień

Lek	Postać	Dawkowanie
formoterol + beklometazon	MDI 6 µg/100 µg	1-2 dawki 2 × dzień
wilanterol + flutykazon (furoinian)	DPI 25 µg/100 µg, 25 µg/200 µg	1 dawka 1 × dzień
Inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (PDE4)		
roflumilast	500 mg	1 × dzień
DPI	inhalator suchego proszku (z ang. <i>dry powder inhaler</i>);	
ICS	glikokortykosteroid wziewny (z ang. <i>inhaled corticosteroid</i>);	
LABA	długodziałający β ₂ -agonista (z ang. <i>long-acting β₂-agonist</i>);	
LAMA	długo działający lek przeciwcholinergiczny (z ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>);	
MDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (z ang. <i>metered dose inhaler</i>)	
PDE4	inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (z ang. <i>phosphodiesterase-4 inhibitor</i>);	
SABA	krótko działający β ₂ -agonista (z ang. <i>short-acting β₂-agonist</i>);	
SAMA	krótko działający lek przeciwcholinergiczny (z ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i>);	
SMI	inhalator typu miękkiej mgły (z ang. <i>soft mist inhaler</i>).	

Wśród innych metod stosowanych w leczeniu POChP należy wymienić domowe leczenie tlenem, które u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową zwiększa przeżywalność i ma korzystny wpływ na hemodynamikę, zdolność wysiłkową oraz stan psychiczny. W grupie chorych na bardzo ciężką postać POChP, zwłaszcza z nasiloną hiperkapnią w ciągu dnia można rozważyć zastosowanie nieinwazyjnego wspomaganie wentylacji w połączeniu z domowym leczeniem tlenem (*Pierzchała 2017*).

2.9.1.2 Leczenie zaostrzeń

U każdego chorego z zaostrzeniem POChP należy zastosować krótko działający β₂-mimetyk (np. salbutamol), którego dawki i częstość podawania dobiera się indywidualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo można zastosować lek przeciwcholinergiczny (bromek ipratropium) lub preparaty złożone zawierające oba leki. Innymi lekami podawanym w zaostrzeniach są prednizon (glikokortykosteroid) lub budezonid w nebulizacji. Rozpoczęcie antybiotykoterapii konieczne jest u chorych, u których występują trzy objawy główne: nasilenie duszności, zwiększenie objętości odkrztuszonej płwociny, zmiana charakteru płwociny na ropny lub dwa z nich, ale jednym z nich jest ropna płwocina lub jeśli konieczne jest zastosowanie wentylacji mechanicznej (inwazyjnej lub nieinwazyjnej). Chorzy z niewydolnością oddechową powinni otrzymywać tlen (*Pierzchała 2017*).

2.9.1.2.1 Metody podania leków w postaci wziewnej

Leczenie wziewne polega na podaniu do układu oddechowego substancji leczniczych w postaci aerozolu. Aerozole te mogą być wytwarzane za pomocą:

- inhalatora ciśnieniowego z odmierzoną dawką (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*);

- inhalatora suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*);
- inhalatora miękkiej mgły (SMI, z ang. *soft mist inhaler*);
- nebulizatora (*Pierzchała 2017*).

Nie każdy rodzaj inhalatora jest odpowiedni dla każdego z pacjentów z uwagi na różnice w ich wykonaniu oraz w technice inhalacyjnej a także z uwagi na czynniki osobnicze (*Laube 2011*). Z tego względu wybór odpowiedniego inhalatora u pacjentów z POChP może sprawiać trudność.

W przypadku inhalatorów ciśnieniowych mamy do czynienia z pojemnikiem z zawiesiną lub roztworem cząstek leku w gazie nośnikowym (hydrofluoroalkanie, HFA) oraz komory dozującej z ustnikiem. Wciśnięcie pojemnika do dozownika powoduje uwolnienie odmierzonej dawki aerozolu, a różnica ciśnień między wnętrzem dozownika a środowiskiem zewnętrznym nadaje przyspieszenie cząstkom – faza rozproszona aerozolu opuszcza inhalator z dużą prędkością (*Pirożyński 2017*). Liczba dostarczanych do organizmu pacjenta cząsteczek leku uzależniona jest głównie od koordynacji wdechu z momentem naciśnięcia dozownika (*Śliwiński 2014a*).

Inhalatory suchego proszku zawierają suchy proszek zawierający zmikronizowane cząstki leku naniesione na cząstki nośnika lub nie. Ponieważ cząstki leku wykazują dużą skłonność do tworzenia agregatów konieczne jest również stosowanie substancji dodatkowych, które zapobiegają ich zlepianiu się. Aerozol w tego typu inhalatorze powstaje wskutek przepływu powietrza przez urządzenie w czasie wdechu pacjenta (*Pirożyński 2017*), a więc proces ten jest zależny od siły wdechu (natężenia przepływu wdechowego, objętości wdechowej) i czasu jego trwania (*Śliwiński 2014a*).

Należy wziąć pod uwagę, że duża część chorych już w momencie diagnozy charakteryzuje się zaawansowaną postacią POChP – poważne ograniczenia przepływu powietrza zwykle połączone są ze zmniejszoną pojemnością wdechową płuc, rozdęciem (hiperinflacją) płuc i zaburzeniem pracy mięśni oddechowych, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia siły wdechu (*Chapman 2005*). Siła wdechu determinuje prędkość cząsteczek aerozolu i wpływa na zwiększone prawdopodobieństwo ich dotarcia do gardła i krtani (*Laube 2011*), a w konsekwencji wpływa na skuteczność leczenia wziewnego. U pacjentów z zaawansowaną POChP bardzo mała część dawki leku lub nawet żadna z jej części może nie dotrzeć do najodleglejszych części płuc, co ma szczególne znaczenie podczas stosowania terapii lekami z grupy glikokortykosteroidów (*Laube 2011*).

W celu zmniejszenia osadzania się cząsteczek leku w górnych drogach oddechowych i zwiększenia szansy na jego przedostanie się do płuc, wg ogólnych zasad pacjenci stosujący inhalatory pMDI powinni inhalować się powoli, koordynując moment wyzwolenia dawki leku z wdechem, a stosujący DPI - jak najgłębiej i jak najmocniej tak, by pokonać wewnętrzne opory przepływu i wygenerować aerozol do inhalacji (Laube 2011). W przypadku inhalatorów typu DPI ważna jest również gwałtowność wytwarzanej siły wdechu, która jest konieczna do rozbicia agregatów cząstek i uwolnienia leku z nośnika (Laube 2011). Biorąc pod uwagę ograniczenia osobnicze występujące u pacjentów z POChP, ilość leku depozytowanego w drogach oddechowych przy zastosowaniu inhalatora typu DPI może ulegać zmniejszeniu (Chapman 2005).

2.9.1.3 Leczenie operacyjne

Metody operacyjne leczenia POChP obejmują bullektomię (wycięcie pęcherzy rozdmownych), operacje zmniejszenia objętości płuc i przeszczepienie płuc (Pierzchała 2017).

2.9.2 Wytyczne kliniczne krajowe

Opublikowane w 2014 r. zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, oparte na wytycznych GOLD z 2011 r. wskazują, iż ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego, a ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i /lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia. Zaleca się by przy pierwszym (i kolejnych) wyborach leczenia farmakologicznego uwzględnić aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, co pozwala podzielić chorych na POChP na cztery grupy (Śliwiński 2014).

W leczeniu farmakologicznie stabilnej postaci POChP można zastosować leki rozszerzające oskrzela (przeciwcholinergiczne – SAMA, LAMA lub z grupy β_2 -agonistów – SABA, LABA lub teofilina), wziewne glikokortykosteroidy, inhibitory fosfodiesterazy 4, a ich działanie może być wspomagane przez podanie antyoksydantów i mukolityków. Dodatkowo, w leczeniu każdej kategorii chorych z POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością, należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranym chorym z rozedmą

można proponować leczenie chirurgiczne (Śliwiński 2014). Zalecenia odnośnie farmakoterapii zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Początkowe leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii POChP wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (Śliwiński 2014).

Kategoria POChP	Pierwszy wybór terapii	Drugi wybór terapii	Leczenie alternatywne ¹
A	SABA doraźnie lub SAMA doraźnie	LABA lub LAMA lub SABA i SAMA	teofilina
B	LABA lub LAMA	LAMA i LABA	SABA i/lub SAMA teofilina
C	LABA + ICS i/lub LAMA	LABA i LAMA lub LAMA + PDE4 lub LABA + PDE4	SABA i/lub SAMA teofilina
D	LABA + ICS i/lub LAMA	LABA + ICS i LAMA lub LABA + ICS i PDE4 lub LABA i LAMA lub LAMA i PDE4	karbocysteina SABA i/lub SAMA teofilina

¹ leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny;

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

LABA długo działający β_2 -agonista (z ang. *long-acting β_2 -agonist*);

LAMA długo działający lek przeciwwcholinergiczny (z ang. *long-acting muscarinic antagonist*);

PDE4 inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (z ang. *phosphodiesterase-4 inhibitor*);

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

SAMA krótko działający lek przeciwwcholinergiczny (z ang. *short-acting muscarinic antagonist*).

Postępowanie farmakologiczne według kategorii ciężkości objawów i ryzyka wystąpienia zaostrzeń:

- Kategoria A (chorzy z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i małym ryzykiem zaostrzenia) – zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (SABA lub SAMA), kombinację leków krótko działających (SABA + SAMA) lub jeden z leków długo działających (LAMA lub LABA);
- Kategoria B (chorzy z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z nasiloną dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia) – zaleca się lek przeciwwcholinergiczny długo działający (LAMA) 1 raz na dobę 1 dawka (glikopironium, tiotropium) lub 2 razy na dobę jedna dawka (aklidyinium) albo β_2 -agonistę długo działającego (LABA) 2 razy na dobę 1 dawka lub ultra długo działającego (uLABA) 1 raz na dobę 1 dawka. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można zastosować jednocześnie LAMA + LABA lub uLABA. W razie braku dostępności leków długo działających można stosować wziewne leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę;

- Kategoria C (chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i niewielką dusznością) – terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub **ICS z lekiem z grupy LABA**, a jeżeli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru). U chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA. Alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długo działające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne;
- Kategoria D (chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i z nasiloną dusznością) – leczeniem pierwszego wyboru, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest terapia skojarzona: **LABA + ICS** lub monoterapia LAMA lub terapia trójlekowa (ICS + LABA + LAMA). Jako leczenie drugiego wyboru dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długo działających leków rozszerzających oskrzela, ICS oraz roflumilastu, a leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie SABA, SAMA, teofiliny i mukolityków (*Śliwiński 2014*).

Eksperti podkreślają, że opanowanie właściwej techniki inhalacji jest jednym z warunków powodzenia leczenia z użyciem wziewnych leków rozszerzających oskrzela (*Śliwiński 2014*).

2.9.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów opisujących zalecenia kliniczne dotyczące leczenia przewlekłego POChP (w wyszukiwaniu nie uwzględniono dokumentów odnoszących się do terapii zaostrzeń POChP) wydanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe.

2.9.3.1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Opublikowane w 2018 r. zalecenia *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) wskazują, że stosowanie leków rozszerzających oskrzela jest kluczowe w leczeniu objawów ustabilizowanej POChP i powszechnie stosowane w celu zapobieganiu ich wystąpienia lub zmniejszeniu ich nasilenia (poziom dowodów A). Eksperti stwierdzają, że SABA lub SAMA stosowane regularnie i doraźnie poprawiają wyniki FEV1 i zmniejszają objawy (poziom dowodów A), jednak wykazano wyższość zastosowania kombinacji leków z tych dwóch grup niż ich monoterapii (poziom dowodów A). Stosowanie LABA lub LAMA poprawia czynność płuc i status zdrowotny, zmniejsza duszność i częstość występowania zaostrzeń (poziom dowodów A), przy czym LAMA lepiej zmniejszają częstość występowania zaostrzeń

(poziom dowodów A) i zmniejszają liczbę hospitalizacji (poziom dowodów B). Leczenie skojarzone LABA i LAMA lepiej wpływa na poprawę FEV1 i zmniejsza nasilenie objawów w porównaniu z monoterapią tymi lekami (poziom dowodów A) a także przyczynia się do większej redukcji częstości występowania zaostrzeń w porównaniu z monoterapią lub leczeniem ICS/LABA (poziom dowodów B). Zastosowanie tiotropium wpływa na poprawę efektywności rehabilitacji oddechowej poprzez zwiększenie wydolności wysiłkowej (poziom dowodów B). Według ekspertów GINA teofilina wykazuje niewielki efekt bronchodylatacyjny w terapii stabilnej POChP (poziom dowodów A) i niewielkie korzyści w łagodzeniu objawów (poziom dowodów B) (*GOLD 2018*).

W odniesieniu do leków przeciwzapalnych eksperci wskazują, że stosowanie **skojarzenia ICS i LABA** jest bardziej efektywne niż monoterapia tymi lekami w zakresie poprawy stanu zdrowia i czynności płuc oraz zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń u chorych z zaostrzeniami i umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP (poziom dowodów A). W wytycznych zaznaczono jednak, że regularne stosowanie ICS zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia płuc, zwłaszcza u pacjentów z ciężką postacią POChP (poziom dowodów A). Stosowanie ICS/LAMA/LABA w terapii trójlekowej poprawia stan zdrowia, czynność płuc i zmniejsza nasilenie objawów (poziom dowodów A) i zmniejsza częstość występowania zaostrzeń (poziom dowodów B) w porównaniu z ICS/LABA lub LAMA w monoterapii. Długotrwałe przyjmowanie doustnych glikokortykosteroidów (OCS, z ang. *oral corticosteroid*) powoduje wiele działań niepożądanych (poziom dowodów A) przy braku udowodnionych korzyści (poziom dowodów C). U chorych z przewlekłym kaszlem, ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i zaostrzeniami w wywiadzie stosowanie PDE4 poprawia funkcjonalność płuc i zmniejsza nasilenie umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (poziom dowodów A) oraz poprawia funkcjonalność płuc i zmniejsza częstość zaostrzeń u pacjentów przyjmujących stałe dawki LABA/ICS (poziom dowodów B). Odnośnie antybiotykoterapii eksperci GOLD wskazują, że długotrwałe leczenie azytromycyną i erytromycyną zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzenia w ciągu roku (poziom dowodów A), jednak stosowanie azytromycyny związane jest z zwiększeniem występowania oporności bakterii (poziom dowodów A) i upośledzeniem słuchu (poziom dowodów B). Regularne stosowanie acetylocysteiny i karbocysteiny zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzenia w wybranych grupach chorych (poziom dowodów B). Spośród innych leków przeciwzapalnych stosowanych w leczeniu przewlekłym POChP eksperci wymieniają symwastatynę, której stosowanie nie zapobiega wystąpieniu zaostrzeń choroby u pacjentów charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem ich wystąpienia, lecz bez wskazań do terapii statynami (poziom dowodów A), zauważając jednocześnie, że wyniki badań obserwacyjnych wskazują na korzyści płynące z jej zastosowania u chorych wymagających przyjmowania statyn z uwagi na wskazania sercowonaczyniowe i metaboliczne.

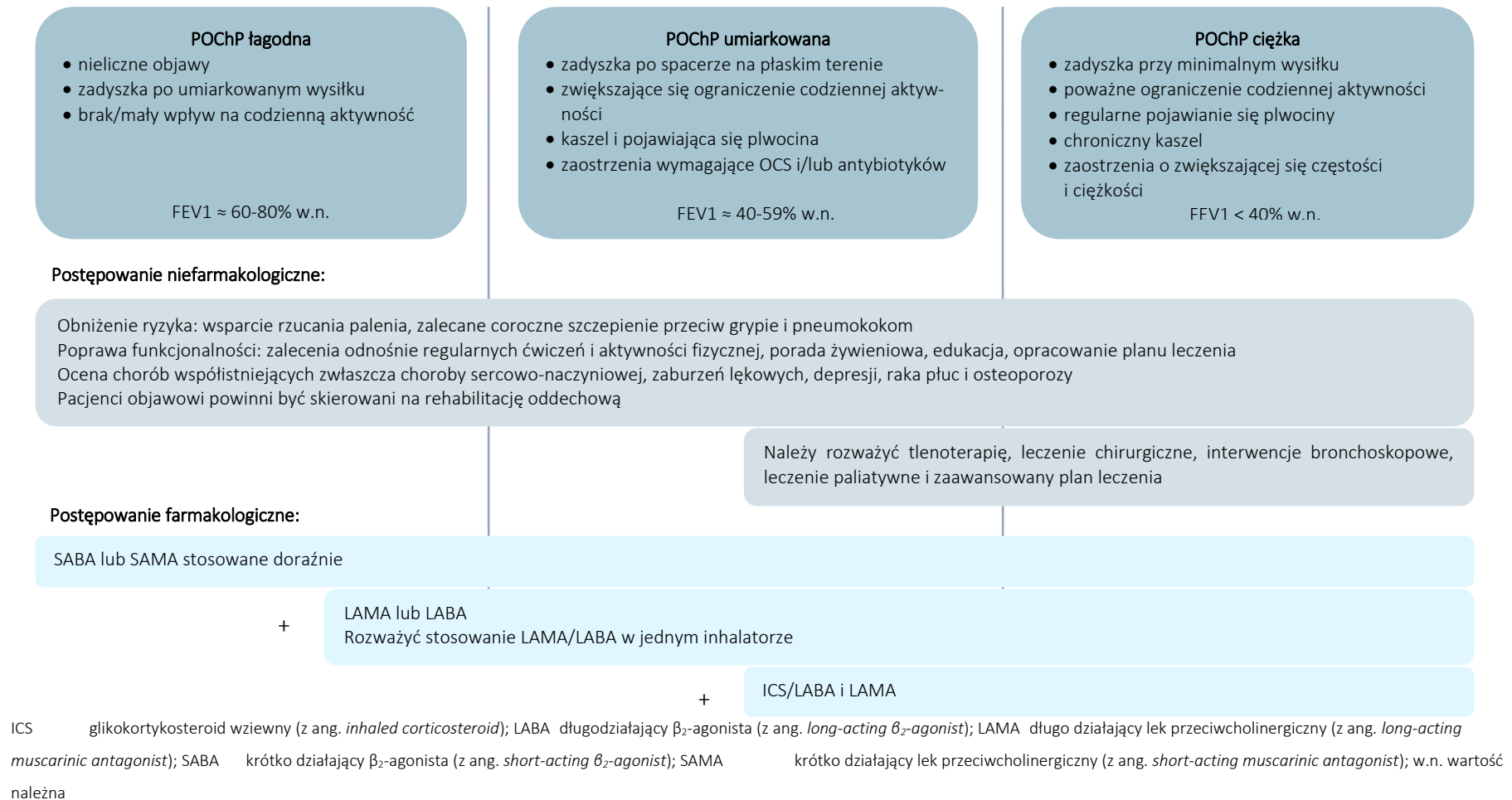
ne (poziom dowodów C). Autorzy wytycznych zwracają również uwagę, że stosowanie dożylnego leczenia α_1 -antytrypsyną może spowolnić postęp rozedmy płuc (poziom dowodów B) u pacjentów z POChP uwarunkowaną niedoborem α_1 -antytrypsyny. Nie ma jednoznacznych dowodów naukowych przemawiających za podawaniem leków przeciwkaszlowych chorym z POChP (poziom dowodów C) a stosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne nie poprawia wyników leczenia i może prowadzić do pogorszenia natlenienia (poziom dowodów B) (*GOLD 2018*).

W dalszej części wytycznych eksperci GOLD poświęcają uwagę zagadnieniom związanym z właściwą techniką inhalacji oraz doбором właściwego typu inhalatora. W wytycznych zwrócono uwagę, że obecnie pacjenci mają dostęp do wielu typów inhalatorów, jednak nie są one identyczne dla wszystkich rodzajów leków, a w badaniach z randomizacją nie wykazano wyższości żadnego z urządzeń/sposobu formulacji leku (m.in. wielkości cząsteczek). Sam **wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany** i uwzględniać dostępność dla chorego, koszt leku oraz przede wszystkim preferencje i możliwości współpracy chorego z inhalatorem. Według ekspertów ze względu na udowodnioną zależność pomiędzy niewłaściwą techniką inhalacji a słabą kontrolą objawów POChP wciąż najważniejszą kwestią pozostaje właściwe przeszkolenie pacjenta co do zasad stosowania wybranego inhalatora oraz okresowa kontrola prawidłowości techniki inhalacji. Również w czasie gdy rozważana jest zmiana leczenia ze względu na jego nieskuteczność należy skontrolować technikę inhalacji i stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence*) (*GOLD 2018*).

2.9.3.2 Lung Foundation Australia and the Thoracic Society of Australia and New Zealand

Zgodnie z wytycznymi australijskimi opracowanymi w 2018 r. podstawowym celem leczenia POChP jest zaprzestanie palenia, poprawa funkcjonowania chorych poprzez łagodzenie objawów za pomocą stosowanego leczenia farmakologicznego i rehabilitacji oddechowej oraz unikaniem czynników zaostrzających i prewencją rozwoju powikłań. Jak podkreślają eksperci przestrzeganie zasad leczenia wziewnego jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby (poziom dowodów II) (*LFA 2018*). W dalszej części dokumentu eksperci opisują szczegółowo poszczególne grupy leków stosowanych w leczeniu POChP. W oddzielnym dokumencie (*LFA 2017*) przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych na POChP zamieszczony poniżej.

Schemat 1. Algorytm postępowania leczniczego u chorych na POChP wg LFA (LFA 2017).



Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

W australijskich wytycznych wiele uwagi poświęcono prawidłowej technice inhalacji, której brak związany jest z pogorszeniem wyników leczenia jak również rodzajem dostępnych inhalatorów. W przypadku inhalatorów MDI (wśród nich wymieniono produkt leczniczy Symbicort Rapihaler w dawce odmierzonej zawierającej 200 mikrogramów budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego) wytyczne zalecają, by korzystać ze spejserów (komór inhalacyjnych), gdyż niektórzy pacjenci mogą mieć trudności z koordynacją momentu wdechu i uwolnienia dawki leku (LFA 2018).

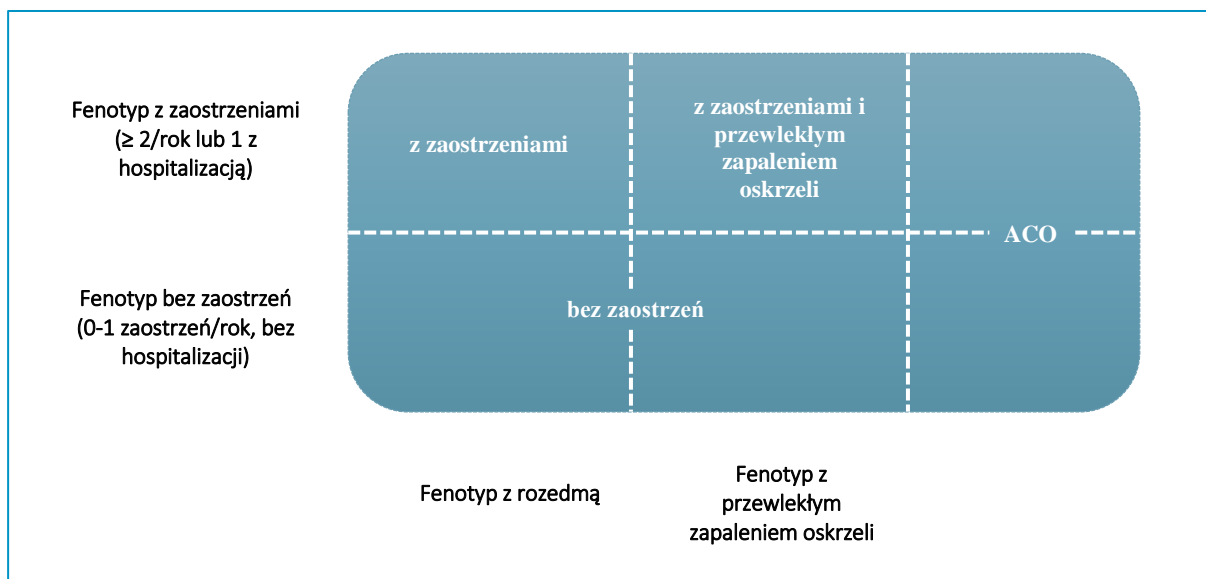
2.9.3.3 Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery

Eksperti opracowujący hiszpańskie wytyczne leczenia chorych na POChP zaproponowali algorytm leczenia oparty o podział pacjentów na grupę o niskim lub wysokim ryzyku dalszego postępu choroby uwzględniający funkcjonalność płuc (wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), nasilenie duszności (w skali mMRC) oraz historię zaostrzeń. W dalszej kolejności, po zaklasyfikowaniu pacjenta do grupy o wysokim ryzyku eksperci zalecają przyporządkowanie jednego z czterech fenotypu klinicznych: bez zaostrzeń, z nakładaniem się POChP i astmy (ACO, z ang. *asthma-COPD overlap*), z zaostrzeniami i rozedmą, z zaostrzeniami i przewlekłym zapaleniem oskrzeli (Miravittles 2017). Szczegóły klasyfikacji przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Ocena ryzyka postępu choroby u pacjentów z POChP wg SEPAR (Miravittles 2017).

	Niskie ryzyko (należy spełnić wszystkie kryteria)	Wysokie ryzyko (należy spełnić ≥ 1 kryterium)
Obstrukcja (% FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela)	$\geq 50\%$	$< 50\%$
Duszność (wg skali mMRC)	0-2	> 2 lub 2 (z zastosowaniem leczenia)
Zaostrzenia (w ciągu poprzedniego roku)	0-1 (bez hospitalizacji)	≥ 2 lub 1 z hospitalizacją
FEV1 mMRC	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; <i>modified Medical Research Council.</i>	

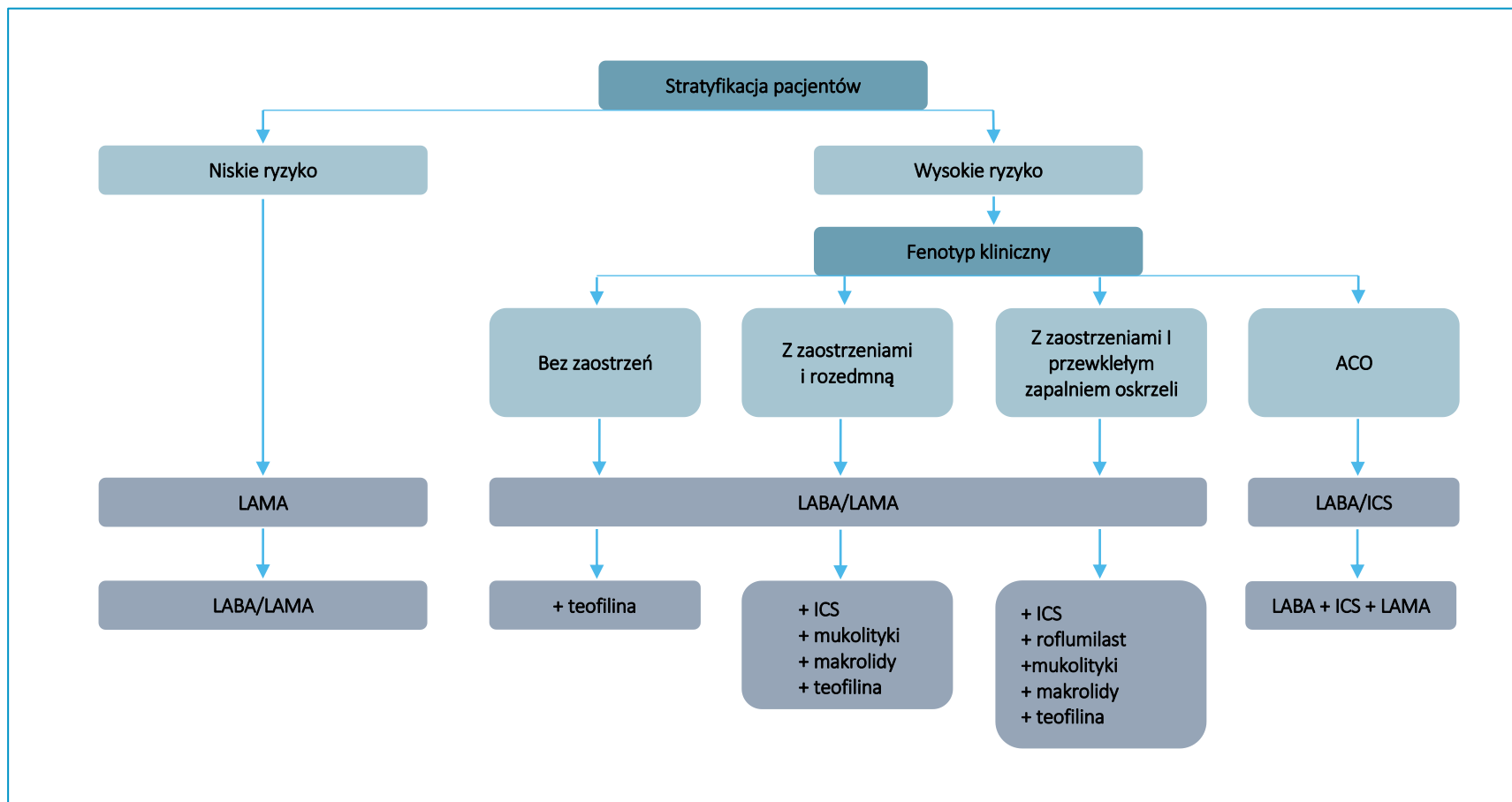
Schemat 3. Fenotypy pacjentów z POChP wg SEPAR (Miravittles 2017).



ACO nakładanie się POChP i astmy (z ang. *asthma-COPD overlap*).

Zgodnie z hiszpańskimi wytycznymi podstawę leczenia POChP stanowią długo działające leki rozszerzające oskrzela, a kolejne leki powinny być dodawane do schematu leczenia uwzględniając fenotyp pacjenta. Leczenie chorych z fenotypem bez zaostrzeń oparte jest o stosowanie długo działających leków rozszerzających oskrzela w monoterapii lub skojarzeniu, natomiast pacjentów z nakładaniem się POChP i astmy o **skojarzenie długo działających leków rozszerzających oskrzela z wzwiewnymi glikokortykosteroidami**. Pacjenci o fenotypie z zaostrzeniami i rozedmą również powinni otrzymywać długo działające leki rozszerzające oskrzela, do których zależnie od nasilenia objawów można dołączyć wzwiewny glikokortykosteroid lub teofilinę. Chorym z fenotypem z zaostrzeniami i przewlekłym zapaleniem oskrzeli obok długo działających leków rozszerzających oskrzela należy podawać wzwiewne glikokortykosteroidy, inhibitory fosfodiesterazy-4, leki mukolityczne lub antyoksydacyjne, a w wyjątkowych przypadkach prewencyjnie antybiotyki (Miravittles 2017). Szczegółowe informacje zamieszczono na schemacie poniżej.

Schemat 4. Schemat leczenia pacjentów z POChP wg SEPAR (Miravittles 2017).



ACO nakładanie się POChP i astmy (ACO, z ang. *asthma-COPD overlap*);
 ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroid*);
 LABA długo działający β 2-agonista (z ang. *long-acting β 2-agonist*);
 LAMA długo działający lek przeciwcholinergiczny (z ang. *long-acting muscarinic antagonist*).

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

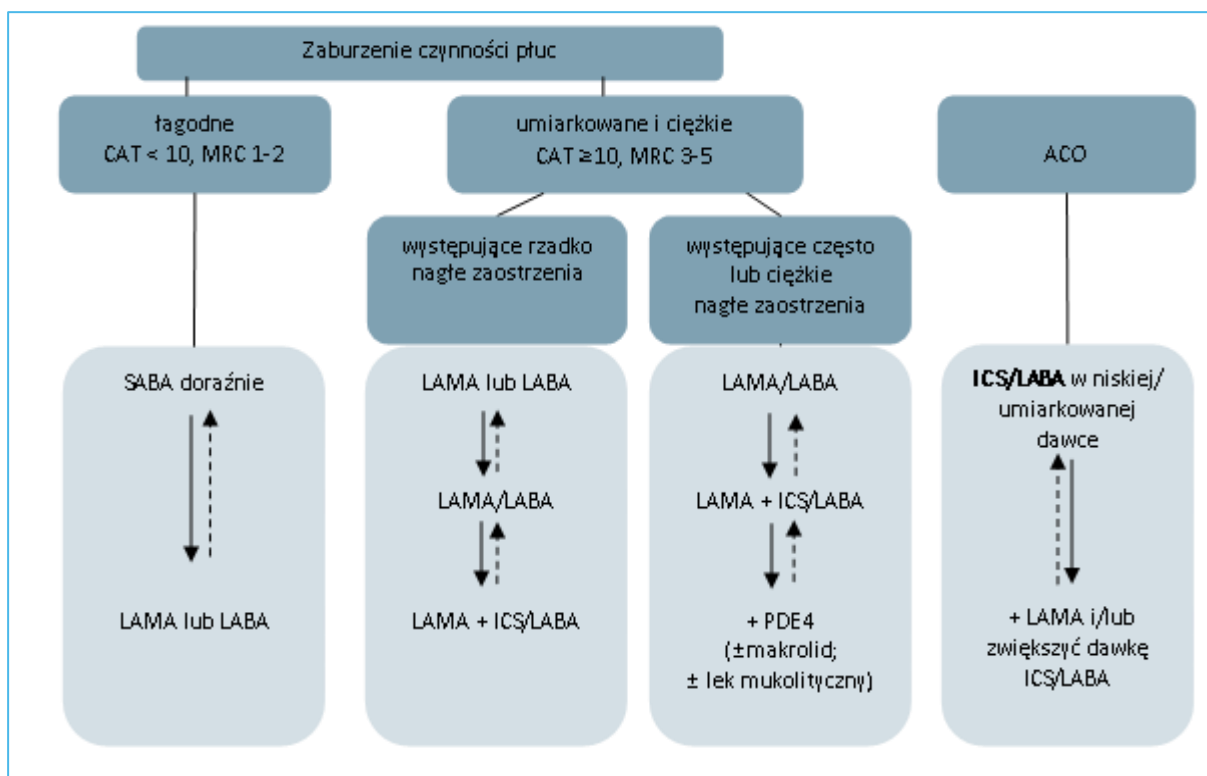
w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

2.9.3.4 Canadian Thoracic Society

Opracowane w 2017 r. wytyczne *Canadian Thoracic Society* wskazują, że w leczeniu przewlekłym pacjentów ze stabilną POChP należy stosować LAMA lub LABA w monoterapii. U pacjentów, którzy doświadczają utrwalonej duszności, nie tolerują wysiłku i/lub charakteryzują się słabym stanem zdrowia pomimo stosowania LAMA lub LABA w monoterapii można rozważyć terapię dwulekową LAMA + LABA. W przypadku terapii dwulekowej preferowane jest stosowanie skojarzenia w pojedynczym inhalatorze. Jeśli pomimo stosowania terapii dwulekowej objawy nasilają się, zwiększa się nietolerancja wysiłku i/lub pogarsza się stan zdrowia należy zintensyfikować leczenie do LAMA + ICS/LABA, lecz jeśli nie przyniesie to oczekiwanych rezultatów można rozważyć powrót do wcześniejszego schematu leczenia. Nie zaleca się stosowania monoterapii ICS u pacjentów ze stabilną POChP (*Bourbeau 2017*).

W przypadku leczenia przewlekłego pacjentów ze stabilną POChP o wysokim ryzyku wystąpienia zaostrzenia zaleca się stosowanie LAMA lub LABA w monoterapii, a jeśli mimo to występują zaostrzenia przejście do terapii dwulekowej LAMA + LABA. W dalszym etapie zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dodanie ICS (z możliwością powrotu do schematu dwulekowego, jeśli odnotowywane zaostrzenia będą bardzo rzadkie i łagodne) lub dodanie leków doustnych (inhibitorów PDE4 lub leków mukolitycznych lub makrolidów). Eksperti podkreślają, że w leczeniu przewlekłym nie należy stosować glikokortykosteroidów systemowych (*Bourbeau 2017*). Szczegółowy algorytm postępowania zamieszczono poniżej.

Schemat 2. Algorytm leczenia przewlekłego POChP wg Canadian Thoracic Society (Bourbeau 2017).



2.9.3.5 Russian Respiratory Society

W odnaleziony, artykule poglądowym Aisanov i współautorzy (Aisanov 2018) referują wytyczne *Russian Respiratory Society* powstałe w 2016 r. będące modyfikacją wytycznych GOLD dostosowującą je do warunków rosyjskich.

W przypadku rozpoczynania leczenia farmakologicznego jako preferowane wytyczne wskazują długo działające leki rozszerzające oskrzela (zamiast leków krótko działających). Stosowanie LABA lub LAMA w monoterapii zalecane jest u chorych o mniejszym nasileniu objawów (mMRC < 2 lub CAT < 10), natomiast skojarzenie tych dwóch grup leków u chorych o dużym nasileniu objawów (mMRC ≥ 2 lub CAT ≥ 10) oraz u pacjentów z nawracającymi zaostrzeniami. Terapia **LABA + ICS** lub LAMA + LABA + ICS powinna być wdrożona u chorych, u których nawracające zaostrzenia pojawiają się pomimo stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela w I linii i u chorych z współwystępującą astmą lub zapaleniem eozynofilowym. W przypadkach gdy terapia dwu- lub trójlekowa nie przynosi oczekiwanej poprawy należy rozważyć rozpoczęcie leczenia opartego o fenotyp pacjenta polegającego na dołączeniu:

- roflumilastu u chorych z poważnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i wcześniejszymi hospitalizacjami,
- leków mukolitycznych u chorych z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i częstymi zaostrzeniami i/lub makrolidów u chorych z częstymi zaostrzeniami infekcyjnymi, zwłaszcza przy współwystępowaniu rozstrzeni płuc (*Aisanov 2018*).

2.9.3.6 The Finnish Medical Society Duodecim

Wytyczne *The Finnish Medical Society Duodecim* z 2015 r. wskazują na cztery główne cele leczenia POChP: kontrolę nad objawami choroby i poprawę jakości życia pacjentów, zapobieganie zaostrzeniom, spowolnienie progresji choroby i zmniejszenie śmiertelności. Leczenie POChP oparte jest zarówno o postępowanie farmakologiczne jak i stosowanie interwencji nefarmakologicznych (zaprzestanie palenia, tlenoterapię, ćwiczenia fizyczne i rehabilitację oddechową, wentylację mechaniczną i leczenie chirurgiczne) (*Kankaanranta 2015*).

Farmakoterapia stabilnej POChP oparta jest na ocenie fenotypu pacjenta, nasileniu występujących objawów oraz ryzyka występowania zaostrzeń. Ogółem pacjentów można podzielić na trzy grupy: o niskim lub wysokim ryzyku wystąpienia zaostrzenia oraz z nakładaniem się astmy i POChP (*Kankaanranta 2015*). Zalecenia dla każdej z grup chorych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Farmakoterapia stabilnej POChP wg The Finnish Medical Society Duodecim (*Kankaanranta 2015*).

Fenotyp pacjentów	Rekomendowane leczenie
Niskie ryzyko wystąpienia zaostrzeń	<p>skąpoobjawowi (CAT < 10 lub mMRC < 2)</p> <p>SABA i/lub SAMA doraźnie</p>
	<p>wieloobjawowi (CAT ≥ 10 lub mMRC ≥ 2)</p> <p>LABA i/lub LAMA stosowane codziennie</p> <p>Można rozważyć dodanie teofiliny do schematu leczenia</p> <p>Rozważyć zmianę diagnozy (np. choroba serca, rak płuca)</p>
Wysokie ryzyko wystąpienia zaostrzeń	<p>LAMA</p> <p>LABA + ICS</p> <p>LAMA + LABA</p> <p>roflumilast (u chorych z częstymi zaostrzeniami, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i FEV1 < 50% w.n.)</p> <p>LABA + LAMA + ICS</p>
Nakładanie się astmy i POChP	<p>Leczenie oparte o wytyczne kliniczne dot. Terapii astmy i POChP, które powinno obejmować przynajmniej:</p> <p>LABA + ICS lub ICS + LABA + LAMA</p>

CAT test oceny POChP (z ang. COPD Assessment Test);

mMRC skala nasilenia duszności mMRC (z ang. *Modified Medical Research Council*).

Fińscy eksperci podkreślają, że u większości chorych w czasie stosowania terapii wziewnej występują nieprawidłowości w technice inhalacyjnej. Użycie inhalatorów suchego proszku (DPI) nie wymaga koordynacji wdechu z momentem wyzwolenia dawki, jednak konieczna jest dostatecznie duża siła wdechu. Jej wytworzenie nie jest konieczne w przypadku **inhalatorów ciśnieniowych z odmierzoną dawką** (pMDI), co w opinii ekspertów sprawia, że są one odpowiednie dla pacjentów na każdym etapie POChP, a w szczególności z ciężką postacią POChP (w razie konieczności eksperci rekomendują dołączenie do inhalatora pMDI komory z zastawką wdechową i asystę osoby trzeciej) (Kankaanranta 2015). Zasady doboru inhalatora przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zasady doboru inhalatora wg The Finnish Medical Society Duodecim (Kankaanranta 2015).

Ocena zdolności pacjenta do koordynacji wdechu i momentu wyzwolenia dawki leku z inhalatora pMDI			
Ocena zdolności pacjenta do wytworzenia wystarczającej siły wdechu pozwalającej na użycie inhalatora DPI			
Dobra koordynacja wdechu		Słaba koordynacja wdechu	
Siła wdechu > 30 l/min	Siła wdechu < 30 l/min	Siła wdechu > 30 l/min	Siła wdechu < 30 l/min
DPI	pMDI	DPI	pMDI + spejser
pMDI	SMI	BA-MDI	SMI*
SMI	nebulizacja*	pMDI + spejser	nebulizacja*
BA-MDI		SMI*	
nebulizacja*		nebulizacja*	

* alternatywnie

BA-MDI inhalator ciśnieniowy z dozownikiem aktywowany wdechem (z ang. *breath-actuated metered dose inhaler*);

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

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

pMDI inhalator ciśnieniowy z odmierzoną dawką (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*);

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

2.9.3.7 Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease, Italian Association of Hospital Pulmonologists, Italian Society of Respiratory Medicine, Italian Society of General Medicine

W opracowanych w 2014 r. przez włoskich ekspertów zaleceniach podkreślono, że leczenie przewlekłej POChP wpływa na poprawę w zakresie objawów, czynności płuc oraz tolerancji na wysiłek, zmniejsza częstość i ciężkość zaostrzeń i przyczynia się do skrócenia czasu hospitalizacji. Podstawę przewlekłego leczenia farmakologicznego stanowi leczenie wziewne a pierwszą linię leczenia LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol) lub LAMA (tiotropium, glikopironium, aklidynium). U pacjentów z POChP, u których występują objawy pomimo regularnego stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela, z FEV1 < 60% wartości należnej po podaniu leku bronchodylatacyjnego i ≥ 2 zaostrzeniami w

ciągu roku zaleca się stosowanie skojarzenia **LABA + ICS** (zastosowanie tych leków w pojedynczym inhalatorze może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń lekarskich). U chorych z tej grupy skuteczna może być również terapia trójlekowa (np. LAMA + LABA + ICS), która poprawia funkcjonalność płuc i jakość życia oraz zmniejsza liczbę hospitalizacji. U pacjentów z POChP z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, z FEV1 < 50% wartości należnej po podaniu leku bronchodylatoryjnego i częstymi zaostrzeniami (np. ≥ 2 w ciągu roku) zaleca się dodanie do schematu leczenia inhibitora PDE4 (roflumilastu) (Bettoncelli 2014).

2.9.3.8 The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi *The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense*, zaaprobowanymi przez *Institute for Clinical Systems Improvement* zaleca się stosowanie SABA jako terapii ratunkowej u pacjentów z potwierdzoną POChP (rekomenacja silna). U pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy mają objawy oddechowe (np.: duszność, kaszel) rekomenduje się stosowanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela (rekomenacja silna). Stosowanie tiotropium jako I linii leczenia można rozważyć (rekomenacja słaba) u pacjentów z potwierdzoną, stabilną POChP, którzy mają objawy oddechowe (np.: duszność, kaszel), a jeśli dodatkowo występuje u nich ciężka niedrożność dróg oddechowych (FEV1 < 50% po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela) lub historia zaostrzeń POChP leczenie to staje się terapią z wyboru (rekomenacja silna). W przypadku pacjentów ze stabilną POChP, u których nie występują zaostrzenia w czasie stosowania SAMA zaleca się kontynuację leczenia (rekomenacja słaba). Jeśli po dodaniu LAMA do SAMA odnotowano poprawę wyników leczenia zaleca się odstawienie SAMA (rekomenacja słaba). Nie zaleca się przepisywania ICS w monoterapii jako I linii leczenia pacjentom z potwierdzoną, stabilną, objawową POChP (rekomenacja silna), jak również **nie zaleca się stosowania LABA bez skojarzenia z ICS u chorych na POChP z współwystępującą astmą** (rekomenacja silna). Pacjentom z potwierdzoną, stabilną POChP, u których występuje duszność pomimo stosowania LABA lub LAMA w monoterapii zaleca się stosowanie skojarzenia leków z tych dwóch grup (rekomenacja silna). Pacjentom stosującym skojarzenie LAMA (tiotropium) i LABA, u których występuje utrwalona duszność lub zaostrzenia sugeruje się dodanie ICS do schematu leczenia (rekomenacja słaba). Nie zaleca się stosowania roflumilastu, długotrwałego stosowania makrolidów czy teofiliny bez uprzedniej konsultacji z lekarzem pulmonologiem (rekomenacja słaba). Z powodu braku jednoznacznych dowodów naukowych nie wydano zaleceń dotyczących sto-

sowania N-acetylocysteiny. Eksperci zalecają ponadto, by u pacjentów z POChP i jednoczesnym wskazaniami do stosowania β -blokerów nie przerywać ich stosowania (rekomendacja słaba) (*Va-DoD 2014*).

Pacjentom stosującym leki w inhalatorze typu MDI, u których występują problemy z koordynacją wdechu z uwolnieniem dawki leki zaleca się używanie komór inhalacyjnych (rekomendacja słaba) (*Va-DoD 2014*).

2.9.3.9 Czech Pneumological and Phthisiological Society

Czescy eksperci rekomendują, aby leczenie stabilnej POChP dobierane było w oparciu o stopień upośledzenia funkcjonowania chorego, kategorię ciężkości choroby i fenotyp chorego. Pod uwagę należy również brać występujące powikłania i choroby współistniejące. Ogółem schemat leczenia POChP można podzielić na cztery kroki (*Koblizek 2013*).

Pierwszy krok obejmuje eliminację czynników ryzyka przyczyniających się do postępu choroby: zaprzestanie palenia tytoniu/unikanie palenia biernego, unikanie ekspozycji na niekorzystne czynniki w środowisku zewnętrznym i gospodarstwie domowym (*Koblizek 2013*).

W ramach drugiego kroku, którego podjęcie zaleca się u wszystkich chorych niezależnie od ich fenotypu, składa się postępowanie niefarmakologiczne (podtrzymywanie aktywności ruchowej, rehabilitacja oddechowa, edukacja i trening z zakresu prawidłowej techniki inhalacji) oraz leczenie farmakologiczne, którego podstawę stanowi stosowanie leków w postaci wziewnej. Stosowanie SAMA (ipratropium) lub SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol) zalecane jest doraźnie lub jako główny lek z wyboru u pacjentów skąpoobjawowych. U pacjentów objawowych z FEV1 60-80% lub < 60% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela można zastosować dwa razy dziennie LAMA (bromek aklidyny) lub LABA (formoterol, salmeterol) lub raz dziennie ultra długo działające leki przeciwcholinergiczne (tiotropium, glikopironium, umenklidynium) lub ultra długo działających β 2-agonistów (indakaterol, olodaterol, wilanterol) (*Koblizek 2013*).

Trzeci krok postępowania terapeutycznego obejmuje leczenie dostosowane do fenotypu chorego:

- fenotyp oskrzelowy – inhibitory PDE4 (roflumilast), leki mukolityczne (N-acetylocysteina, erdo-steina, karbocysteina), antybiotykoterapia (azytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna), rehabilitacja klatki piersiowej (np. techniki oczyszczania dróg oddechowych);

- fenotyp rozedmowy – operacje zmniejszające objętość klatki piersiowej (rozedma górnego płata), bullektomia ($\geq 30\%$ zmniejszenia objętości płuc), bronchoskopowe zmniejszenie objętości płuc (zróżnicowana rozedma, bez dodatkowej wentylacji), leczenie zastępcze preparatami α_1 -antytrypsyny (rozedma homogeniczna i/lub panlobularna), teofilina;
- nakładanie się POChP i rozstrzeni oskrzeli – leki mukolityczne (N-acetylocysteina, erdosteina, karbocysteina, hipertoniczny roztwór soli), antybiotykoterapia (azytromycyna, klarytromycyna, moksyflokscyna i inne w zależności od wyników badań mikrobiologicznych), rehabilitacja klatki piersiowej (np. techniki oczyszczania dróg oddechowych);
- nakładanie się POChP i astmy – **ICS + LABA**, ICS + LABA + LAMA, leki przeciwleukotrienowe;
- fenotyp o częstych zaostrzeniach – inhibitory PDE4 (roflumilast), **ICS + LABA**,
- fenotyp charakteryzujący się kachekcją płucną – rehabilitacja płucna (z treningiem siłowym) + wsparcie żywieniowe (podawanie anaboliów jedynie przy niskich stężeniach testosteronu) (*Koblizek 2013*).

Czwarty krok polega na leczeniu niewydolności oddechowej (w ramach tlenoterapii) oraz opiece paliatywnej. Tlenoterapia może przybierać formę domowego leczenia tlenem, podawania tlenu w czasie rehabilitacji oddechowej lub w czasie lotu samolotem czy nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej prowadzonej w warunkach domowych. Przeszczepienie płuc jest zalecane pacjentom niepalącym o wysokim wskaźniku BODE. Do leczenia paliatywnego kwalifikowani powinni być pacjenci o wysokim wskaźniku BODE i przeciwwskazaniami do przeszczepienia płuca, znajdujący się w terminalnej fazie choroby charakteryzującej się nawracającymi atakami nagłego pogorszenia czynności oddechowych, niewydolnością prawej komory serca, zakażeniami płuc i dekompensacją chorób współistniejących. U pacjentów tych zasadne jest podawanie leków opioidowych, benzodiazepin (*Koblizek 2013*).

2.9.3.10 Swiss Respiratory Society

Według szwajcarskich ekspertów żaden z leków stosowanych obecnie w leczeniu przewlekłym POChP nie wpływa na długoterminowe zatrzymanie progresji choroby (poziom dowodów A). Leki rozszerzające oskrzela powinny być stosowane zarówno w leczeniu doraźnym jak i przewlekłym w celu zapobiegania lub zmniejszeniu nasilenia występujących objawów (poziom dowodów A). Jak zauważają autorzy wytycznych długo działające leki rozszerzające oskrzela stanowią wygodniejszą i skuteczniejszą opcję terapeutyczną w porównaniu do leków o krótkim czasie działania, a wybór pomiędzy β_2 -agonistami a lekami przeciwcholinergicznymi lub ich skojarzeniem powinien być oparty na reakcji pacjenta na

leczenie (ocenie nasilenia objawów i występujących działań niepożądanych). W wytycznych wymieniono tiotropium, salbutamol, terbutalinę, formoterol, salmeterol, indakaterol, teofilinę, roflumilast oraz opisano doustne i wziewne glikokortykosteroidy charakteryzując pokrótce ich profil bezpieczeństwa, nie określając jednak szczegółowo ich miejsca w schemacie leczenia. W opinii autorów wytycznych stosowanie skojarzenia **LABA + ICS** powinno być ograniczone do określonych grup chorych, jako iż nie wpływa na długoterminowe ograniczenie spadku FEV1 lub śmiertelność pacjentów z POChP (poziom dowodów A). **Skojarzenie ICS z LABA w porównaniu do monoterapii tymi lekami jest najbardziej efektywne w odniesieniu do stopnia upośledzenia funkcji płuc, ogólnego stanu zdrowia i zmniejszaniu liczby zaostrzeń u pacjentów z umiarkowaną (poziom dowodów B) do bardzo ciężkiej (poziom dowodów A) postacią POChP.** Z tego względu stosowanie ICS zalecane jest u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i drugim stopniem obturacji wg klasyfikacji GOLD w FEV1 < 60% wartości należnej. Dodanie skojarzenia LABA + ICS do tiotropium stanowi opcję terapeutyczną często stosowaną u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP. **Wybór techniki inhalacji** (MDI, DPI lub nebulizator) powinien być dokonywany w oparciu o ocenę zdolności pacjenta do współpracy z inhalatorem (*Russi 2013*).

2.9.3.11 American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society

Eksperci *American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society* zalecają stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela pacjentom:

- ze stabilną POChP, objawami oddechowymi i FEV1 60-80% wartości należnej (rekomen-dacja słaba, dowody o niskiej jakości);
- ze stabilną POChP, objawami oddechowymi i FEV1 <60% wartości należnej (rekomen-dacja silna, dowody o umiarkowanej jakości). U chorych tych rekomenduje się stosowanie monoterapii LAMA lub LABA (rekomen-dacja silna, dowody o umiarkowanej jakości). Wybór leku powinien uwzględniać preferencje chorego, koszt leku i jego profil bezpieczeństwa. W tej grupie chorych można również rozważyć **leczenie skojarzone (LAMA, LABA lub ICS)** (rekomen-dacja słaba, dowody o umiarkowanej jakości);
- objawami oddechowymi i FEV1 <50% wartości należnej rehabilitację oddechową (silna reko-mendacja, dowody o umiarkowanej jakości). Wdrożenie rehabilitacji oddechowej można roz-

ważyc również u chorych objawowych lub z ograniczoną zdolnością do wysiłku i $FEV_1 > 50\%$ wartości należnej (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości);

- z POChP i nasiloną hipoksemią w spoczynku ($PaO_2 \leq 55$ mmHg lub $SpO_2 \leq 88\%$) należy stosować długotrwałe leczenie tlenem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)(*Qaseem 2011*).

2.9.3.12 National Institute for Health and Care Excellence

W wytycznych praktyki klinicznej *National Institute for Health and Care Excellence* opracowanych w 2010 r. eksperci zalecają aby w leczeniu farmakologicznym ustabilizowanej POChP jako terapię początkową stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela (SABA lub SAMA). W trakcie stosowania kortykosteroidów wziewnych należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju działań niepożądanych (w tym zapalenia płuc niezakończonego zgonem) i przedyskutować je z pacjentem. Pacjentom ze stabilną POChP, u których pomimo stosowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi krótko działających leków rozszerzających oskrzela występują zaburzenia oddychania lub zaostrzenia oraz u tych, u których podjęto decyzję o rozpoczęciu regularnej terapii podtrzymującej opartej na antagonistach receptora muskarynowego należy zaproponować LAMA raz dziennie zamiast stosowanych cztery razy dziennie SAMA(*NICE 2010*).

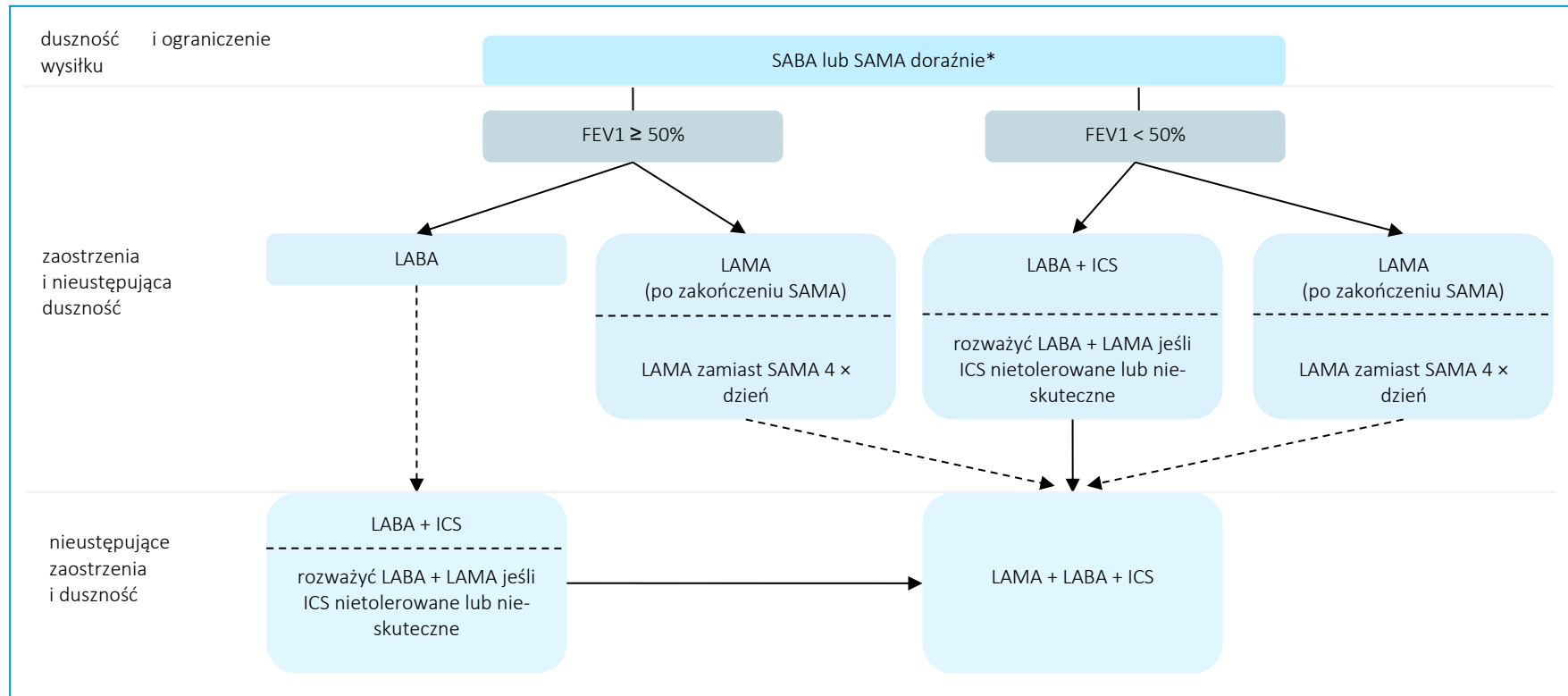
Pacjentom ze stabilną POChP, u których pomimo stosowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi krótko działających leków rozszerzających oskrzela występują zaburzenia oddychania lub zaostrzenia należy zaproponować:

- LABA lub LAMA, jeśli $FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej;
- **LABA + ICS w jednym inhalatorze** lub LAMA, jeśli $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej.

U chorych ze stabilną POChP z $FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej, u których występują objawy duszności lub zaostrzenia pomimo stosowania LABA należy rozważyć **LABA + ICS w jednym inhalatorze** lub LAMA jako leczenie dodane do LABA, gdy ICS jest niewskazane lub nietolerowane. Dodanie LAMA do LABA + ICS powinna być rozważone u pacjentów z dusznością lub zaostrzeniami pomimo leczenia podtrzymującego LABA + ICS, niezależnie od osiągniętej wartości FEV_1 . Podobnie u chorych z dusznością lub zaostrzeniami występującymi pomimo stosowania LAMA, niezależnie od osiągniętej przez nich wartości FEV_1 , należy rozważyć dodanie LABA + ICS w jednym inhalatorze (*NICE 2010*).

Eksperti NICE podkreślają, że większość chorych na POChP po otrzymaniu odpowiedniego przeszkolenia stosuje prawidłową technikę inhalacji (wyjątek stanowią pacjenci z poważnymi zaburzeniami poznawczymi), jednak dobór inhalatora powinien być zindywidualizowany. **W przypadku, gdy chory nie radzi sobie ze stosowaniem leku w inhalatorze określonego typu eksperci zalecają zmianę na inny typ (NICE 2010)**, jednak w dokumencie nie odnaleziono porównania poszczególnych rodzajów inhalatorów jak również rekomendacji co do ich stosowania. Zalecany algorytm postępowania odnoszący się do leków podawanych wziewnie przedstawiono poniżej.

Schemat 3. Algorytm terapii za pomocą leków wziewnych wg NICE (NICE 2010).



- * leczenia SABA może być kontynuowane na każdym z etapów;
 ICS glikokortykosteroid wziewny (z ang. *inhaled corticosteroid*);
 LABA długo działający β_2 -agonista (z ang. *long-acting β_2 -agonist*);
 LAMA długo działający lek przeciwwcholinergiczny (z ang. *long-acting muscarinic antagonist*);
 SABA krótko działający β_2 -agonista (z ang. *short-acting β_2 -agonist*);
 SAMA krótko działający lek przeciwwcholinergiczny (z ang. *short-acting muscarinic antagonist*).
 —> Leczenie zalecane - - - -> Można rozważyć zastosowanie

Stosowanie doustnych kortykosteroidów w ramach leczenia podtrzymującego nie jest zalecane, jednak eksperci NICE zauważają, że u niektórych chorych z zaawansowaną postacią POChP ich odstawienie może powodować wystąpienie zaostrzeń i mogą wymagać ich podawania. W takich przypadkach dawka stosowanych leków powinna być jak najmniejsza. Pacjenci długotrwanie leczeni OCS powinni być monitorowani pod kątem rozwoju osteoporozy i powinni stosować odpowiednią profilaktykę przeciwdziałającą jej rozwojowi (*NICE 2010*).

Doustna teofilina (w postaci o przedłużonym uwalnianiu) powinna być stosowana po krótko i długo działających lekach rozszerzających oskrzela lub u pacjentów niezdolnych do stosowania leków w postaci wziewnej i wymaga monitorowania jej poziomu w osoczu i występujących interakcji. Podając teofilinę osobom starszym należy brać pod uwagę różnice w farmakokinetyce, zwiększone prawdopodobieństwo występowania chorób współistniejących oraz stosowanie innych leków (*NICE 2010*).

Podawanie leków mukolitycznych powinno być rozważone u pacjentów z przewlekłym kaszlem z odpluwaniem i należy je kontynuować, jeśli następuje poprawa w zakresie objawów. Leki z tej grupy nie powinny być stosowane rutynowo w celu zapobiegania zaostrzeniom choroby. Stosowanie leków antyoksydacyjnych (α -tokoferolu i β -karotenu) w monoterapii lub skojarzeniu nie jest zalecane. Podobnie nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych i profilaktycznej antybiotykoterapii (*NICE 2010*).

Jeśli u chorych stosujących monoterapię występują objawy leczenie powinno zostać zintensyfikowane poprzez kojarzenie leków z różnych grup. Według ekspertów NICE efektywne kombinacje obejmują połączenie β_2 -agonistów i teofiliny oraz leków przeciwcholinergicznym i teofiliny (*NICE 2010*).

2.9.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Rozpoczęcie leczenia skojarzonego za pomocą LABA i ICS zalecane jest u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP (Śliwiński 2014, GOLD 2018, LFA 2017, Bettoncelli 2014, Russi 2013, Qaseem 2011, NICE 2010). Należy jednak zauważyć, że w części wytycznych zalecane algorytmy leczenia POChP rozgraniczają różne fenotypy choroby i w takich przypadkach stosowanie skojarzenia LABA + ICS rekomendowane jest u chorych z współwystępującą POChP i astmą (Miravittles 2017, Bourbeau 2017, Aisanov 2018, Kankaanranta 2015, Va-DoD 2014, Koblizek 2013).

W odnalezionych wytycznych podkreśla się, że podstawowe znaczenie dla powodzenia leczenia za pomocą wziewnych leków rozszerzających oskrzela ma opanowanie właściwej techniki inhalacji (Śliwiński 2014, LFA 2017, Kankaanranta 2015), a wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany (GOLD 2018, Russi 2013, Kankaanranta 2015, NICE 2010). Autorzy nielicznych wytycznych w bardziej szczegółowy sposób opisali rodzaje dostępnych inhalatorów oraz ich wady i zalety (LFA 2017, Kankaanranta 2015), a w wytycznych fińskich podkreślono, że według ekspertów inhalatory pMDI są szczególnie odpowiednie dla pacjentów z ciężką postacią POChP, gdyż nie wymagają dużej siły wdechu (przeptyw < 30 l/min).

Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca skojarzenia LABA z ICS	Rekomendacja dotycząca wyboru inhalatora
<i>Polskie Towarzystwo Chorób Płuc</i>	Polska	2014	Terapia pierwszego wyboru u chorych z kategorii C (chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i niewielką dusznością) i kategorii D (chorzy z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli, z wysokim ryzykiem zaostrzenia i z nasiloną dusznością).	Eksperti podkreślają, że opanowanie właściwej techniki inhalacji jest jednym z warunków powodzenia leczenia z użyciem wziewnych leków rozszerzających oskrzela.
<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>	wytyczne międzynarodowe	2018	Stosowanie LABA/ICS zalecane u chorych z umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP z zaostrzeniami. W algorytmie terapeutycznym są wskazane w grupie GOLD C i D.	Eksperti zwracają uwagę, że wybór inhalatora powinien być zindywidualizowany.
<i>Lung Foundation Australia and the Thoracic Society of Australia and New Zealand</i>	Australia	2018	Stosowanie LABA/ICS zalecane u chorych z umiarkowaną do ciężkiej POChP, jako składowa terapii trójlekowej.	Eksperti podkreślają, że niewłaściwa technika inhalacji może być przyczyną niepowodzenia terapii. W wytycznych opisano poszczególne rodzaje inhalatorów.

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca skojarzenia LABA z ICS	Rekomendacja dotycząca wyboru inhalatora
				W przypadku inhalatorów MDI wytyczne zalecają, by korzystać ze spejserów (komór inhalacyjnych).
<i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i>	Hiszpania	2017	Leczenie rekomendowane w I linii terapii u pacjentów z nakładaniem się POChP i astmy.	-
<i>Canadian Thoracic Society</i>	Kanada	2017	Leczenie rekomendowane w I linii terapii u pacjentów z nakładaniem się POChP i astmy.	-
<i>Russian Respiratory Society</i>	Rosja	2016	Leczenie rekomendowane chorych, u których nawracające zaostrzenia pojawiają się pomimo stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela w I linii i u chorych z współwystępującą astmą lub zapaleniem eozynofilowym.	-
<i>The Finnish Medical Society Duodecim</i>	Finlandia	2015	Leczenie rekomendowane u pacjentów o wysokim ryzyku wystąpienia zaostrzenia choroby oraz z nakładaniem się astmy i POChP.	W opinii ekspertów inhalatory pMDI są odpowiednie dla pacjentów z ciężką postacią POChP, gdyż nie wymaga dużej siły wdechu (siłą wdechu < 30 l/min). W wytycznych przedstawiono szczegółowe zasady doboru inhalatora.
<i>Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease, Italian Association of Hospital Pulmonologists, Italian Society of Respiratory Medicine, Italian Society of General Medicine</i>	Włochy	2014	Leczenie rekomendowane u pacjentów, u których występują objawy pomimo regularnego stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela, z FEV1 < 60% wartości należnej po podaniu leku bronchodylatorycznego i ≥ 2 zaostrzeniami w ciągu roku.	-
<i>The Department of Veterans Affairs and the Department of Defense</i>	Stany Zjednoczone	2014	Leczenie rekomendowane u pacjentów z współwystępującą astmą.	Pacjentom stosującym leki w inhalatorze typu MDI, u których występują problemy z koordynacją wdechu z uwolnieniem dawki leki zaleca się używanie komór inhalacyjnych.
<i>Czech Pneumological and Phthysiological Society</i>	Czechy	2013	Leczenie rekomendowane u pacjentów z nakładaniem się astmy i POChP oraz chorych z częstymi zaostrzeniami.	-
<i>Swiss Respiratory Society</i>	Szwajcaria	2013	Leczenie rekomendowane u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postaci POChP.	Autorzy wytycznych podkreślają, że wybór techniki inhalacji (MDI, DPI lub nebulizator) powinien być dokonywany w

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca skojarzenia LABA z ICS	Rekomendacja dotycząca wyboru inhalatora
<i>American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society</i>	wytyczne międzynarodowe	2011	Leczenie może być rozważone u pacjentów ze stabilną POChP, objawami oddechowymi i FEV1 <60% wartości należnej.	oparciu o ocenę zdolności pacjenta
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	Wielka Brytania	2010	<p>Leczenie rekomendowane u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych ze stabilną POChP FEV1 < 50% wartości należnej, u których pomimo stosowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi krótko działających leków rozszerzających oskrzela występują zaburzenia oddychania lub zaostrzenia • chorych ze stabilną POChP ≥ 50% wartości należnej, u których występują objawy duszności lub zaostrzenia pomimo stosowania LABA 	<p>Eksperci zalecają zindywidualizowany dobór inhalatora.</p> <p>W dokumencie nie odnaleziono porównania poszczególnych rodzajów inhalatorów jak również rekomendacji co do ich stosowania</p>

3 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Pomimo istnienia wielu opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu POChP, wśród pacjentów odnotowuje się wciąż istniejące niezaspokojone potrzeby zdrowotne w zakresie skutecznego leczenia. Podstawę leczenia przewlekłego POChP stanowi stosowanie leków wziewnych, więc jego powodzenie w dużej mierze zależy od prawidłowości techniki inhalacji i typu inhalatora, co podkreślają również autorzy wytycznych praktyki klinicznej. Dostępne na rynku produkty lecznicze pozwalają na podanie leku w formie aerozolu za pomocą różnego typu inhalatorów spośród których można wymienić inhalatory DPI (inhalatory suchego proszku) oraz inhalatory pMDI (inhalatory ciśnieniowe z odmierzoną dawką), do której to grupy zaliczany jest produkt leczniczy Symbicort będący przedmiotem tej analizy.

Należy jednak podkreślić, że z uwagi na różnice w ich wykonaniu a także z uwagi na czynniki osobnicze nie każdy rodzaj inhalatora jest odpowiedni dla każdego z pacjentów (*Laube 2011*). W przypadku inhalatorów typu DPI ilość leku finalnie przedostająca się do płuc zależy w największej mierze od siły wdechu pacjenta – im ona większa i im dłużej trwa sam wdech tym więcej cząsteczek leku zawartego w suchym proszku przejdzie w postać aerozolu. Z kolei dla powodzenia terapii za pomocą inhalatorów typu pMDI największe znaczenie ma właściwa koordynacja wdechu z momentem uwolnienia dawki, a sam wdech powinien być spokojny i dostatecznie długi.

Zauważyć należy, że duża część chorych na POChP charakteryzuje się zaawansowaną postacią kliniczną choroby, co przekłada się na znaczne obniżenie sprawności oddechowej. Szczególnie w tej grupie chorych występują trudności z podaniem leków wziewnych za pomocą inhalatorów typu DPI, które wymagają od chorego jak najmocniejszego i jak najbardziej gwałtownego wdechu (*Laube 2011*). Inhalatory typu pMDI nie nakładają na chorego wymagań co do siły wdechu.

Stosowanie skojarzenia budesonid + formoterol w pojedynczym inhalatorze jest praktyką powszechnie rekomendowaną, o udowodnionej efektywności klinicznej i znanym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Obecnie w ramach listy leków refundowanych dla pacjentów dostępne są wyłącznie produkty lecznicze zawierające obie te substancje czynne w formie inhalatora DPI, co pozwala stwierdzić, że brak refundacji inhalatora pMDI (produkt leczniczy Symbicort pMDI) stanowi kolejną niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej największą korzyść z stosowania produktu leczniczego Symbicort (inhalator pMDI) mogą odnieść pacjenci z zaawansowanym upośledzeniem czynności płuc i ograniczoną siłą wdechu (przepływ < 30 l/min) (*Kankaanranta 2015, Chapman 2005*).

4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek Symbicort aerozol inhalacyjny można stosować u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) < 70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającym oskrzela (*ChPL Symbicort 2017*).

Populację docelową dla produktu leczniczego Symbicort aerozol inhalacyjny stanowią będą chorzy na **przewlekłą obturacyjną chorobę płuc**, co jest tożsame z zakresem wskazań refundacyjnych dla innych leków zawierających budesonid i formoterol stosowanych w POChP i finansowanych ze środków publicznych. Należy podkreślić, że w przypadku innych produktów leczniczych zawierających budesonid + formoterol w pojedynczym inhalatorze typu DPI wskazanie refundacyjne obejmuje POChP pomimo różnych wskazań rejestracyjnych dla poszczególnych preparatów pod różnymi nazwami (szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej).

Ponadto należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi skojarzenie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających beta₂-mimetyków jest wskazane u chorych z umiarkowaną do bardzo ciężkiej obturacją oraz zaostrzeniami. Obecne wytyczne GOLD wskazują na stosowanie tego skojarzenia w kategorii pacjentów C i D z dużym ryzykiem zaostrzeń (*GOLD 2018*). Wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Symbicort aerozol inhalacyjny (pMDI) doprecyzowuje jedynie miejsce leku w schemacie postępowania terapeutycznego u chorych na POChP. Postępowanie takie jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi (*GOLD 2018*) i rzeczywistą praktyką kliniczną, należy więc przyjąć iż populacja rejestracyjna i populacja refundacyjna dla leku Symbicort, która w praktyce będzie otrzymywała takie leczenie, są tożsame.

Tabela 19. Porównanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych dla produktów leczniczych objętych obecnie refundacją zawierających budezonid + formoterol.

	Bufomix Easyhaler [^] (ChPL Bufomix Easyhaler 2018)	DuoResp Spiromax (ChPL DuoResp Spiromax 2017)	Symbicort Turbuhaler [^] (ChPL Symbicort Turbuhaler 2018)
Wskazanie rejestracyjne	<p>Produkt leczniczy Bufomix Easyhaler wskazany jest u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i starszej) w regularnym leczeniu astmy w przypadkach, kiedy wskazane jest zastosowanie leczenia skojarzonego (wziewny kortykosteroid i długo działający β_2-mimetyk):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, u których wziewne kortykosteroidy wraz ze stosowanymi doraźnie β_2-mimetykami nie zapewniają wystarczającej kontroli lub • u pacjentów, u których wystarczającą kontrolę zapewniają zarówno wziewne kortykosteroidy, jak i długo działające β_2-mimetyki. 	<p>DuoResp Spiromax jest wskazany do stosowania wyłącznie u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.</p> <p>Astma: DuoResp Spiromax jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, w którym właściwe jest stosowanie leczenia skojarzonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptora β_2-adrenergicznego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z niedostateczną kontrolą wziewnymi kortykosteroidami i przyjmowanymi doraźnie wziewnymi krótko działającymi agonistami receptora β_2-adrenergicznego lub • u pacjentów z odpowiednią już kontrolą zarówno wziewnymi kortykosteroidami, jak i długo działającymi agonistami receptora β_2-adrenergicznego. 	<p>Astma oskrzelowa</p> <p>Symbicort Turbuhaler (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną jest przeznaczony do systematycznego leczenia osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 i starszych) z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednocześnie stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2-adrenergicznych, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów β_2-adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub • objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β_2-adrenergicznych stosowanych osobno.
	Wskazanie refundacyjne (MZ 26/04/2018)	Astma Przewlekła obturacyjna choroba płuc Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

[^] dotyczy produktu leczniczego Bufomix Easyhaler, (160 mikrogramów + 4,5 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji oraz produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler, (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji.

Stosowanie skojarzenia budesonid + formoterol w pojedynczym inhalatorze jest praktyką powszechnie rekomendowaną, o udowodnionej efektywności klinicznej i znanym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wytyczne *European Medicines Agency* podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (*EMA 2009*). W przypadku, gdy ocena biodostępności lub równoważności terapeutycznej w zdefiniowanej populacji docelowej, którą stanowią chorzy na POChP okaże się niemożliwa, planowane jest w analizie klinicznej rozszerzenie populacji na osoby zdrowe celem przeprowadzenia porównawczej oceny biodostępności (profilu farmakokinetycznego) oraz chorych z innymi przewlekłymi chorobami płuc o charakterze obturacyjnym tj. pacjentów z astmą oskrzelową w wieku ≥ 12 lat celem poszerzonej oceny równoważności terapeutycznej.

5 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego Symbicort aerozol inhalacyjny stanowią dorośli chorzy na POChP. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej określonej we wniosku refundacyjnym przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane polskie dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia POChP w populacji osób w wieku od 19 lat.

Kolejne etapy epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej:

1. Ustalenie liczebności populacji dorosłych osób w Polsce w latach 2019-2020
 - a. Przewidywaną ludność Polski w latach 2019-2020 zaczerpnięto z prognoz opracowanych przez Główny Urząd Statystyczny opublikowanych w ramach projektu Dzielne Bazy Danych (*GUS 2018*);
2. Określenie rozpowszechnienia POChP w Polsce:
 - a. W celu określenia rozpowszechnienia POChP w Polsce w populacji osób w wieku powyżej 18 lat wykonano szybki przegląd w wyniku którego zidentyfikowano kilka prac zawierających wskaźniki rozpowszechnienia POChP w populacji polskiej (tabela poniżej);
 - b. Wskaźnik rozpowszechniania POChP w Polsce równy 10,2% wykorzystany w oszacowaniu liczebności populacji docelowej zaczerpnięto z pracy *Niepsuj 2002* – jest to badanie epidemiologiczne przeprowadzone wśród mieszkańców Zabrze w wieku 19-69 lat;
3. W oszacowaniu uwzględniono udział chorych, u których POChP jest zdiagnozowane, wg informacji zawartej w Narodowym Programie Zdrowia na lata 2007-2015 ocenia się, że około 1/3 (ok. 33,3%) chorych jest zdiagnozowana.

W poniższej tabeli przedstawiono epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Tabela 20. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

	2019	2020
Ludność Polski w wieku od 18 lat (<i>GUS 2018</i>)	31 454 275	31 404 918
<i>Chorobowość POChP (Niepsuj 2002)</i>	10,2%	
Liczba chorych na POChP w Polsce	3 208 336	3 203 302
<i>Udział chorych zdiagnozowanych (NPZ 2015)</i>	33,3%	
Liczebność populacji docelowej	1 069 445	1 067 767

Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych wyniosła 1 069 445 osób w 2019 roku oraz 1 067 767 osób w 2020 roku.

6 Opis ocenianej interwencji – Symbicort (budezonid + formoterol), aerozol inhalacyjny

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Symbicort, aerozol inhalacyjny z dnia 27.10.2017 (*ChPL Symbicort 2017*).

Lek ten jest dostępny w Australii i Korei Południowej pod nazwą Symbicort Rapihaler, natomiast w Afryce Południowej, Ameryce Południowej i Szwajcarii jako Vannair.

Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – *Symbicort* (budezonid + formoterol).

Opis ocenianej interwencji – Symbicort® (budezonid + formoterol)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 23260
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	10 czerwca 2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27 października 2017
Grupa farmakoterapeutyczna		leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: adrenomimetyki, środki wziewne

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Opis ocenianej interwencji –Symbicort®(budezonid + formoterol)

Kod ATC	R03AK07
Dostępne preparaty	Symbicort, (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, aerozol inhalacyjny, zawiesina
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Produkt leczniczy Symbicort zawiera formoterol i budezonid, które wykazują różne mechanizmy działania i w sposób addycyjny powodują redukcję zaostrzeń POChP.</p> <p><u>Budezonid</u></p> <p>Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń POChP. Po podaniu budezonidu wziewnie obserwuje się mniejsze nasilenie działań niepożądanych w porównaniu z ogólnoustrojowym podawaniem kortykosteroidów. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów nie został poznany.</p> <p><u>Formoterol</u></p> <p>Formoterol jest selektywnym agonistą receptora β_2-adrenergicznego, który po podaniu wziewnym powoduje u pacjentów szybki i długo utrzymujący się rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, występuje w ciągu 1 minuty do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się co najmniej 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Wchłanianie</p> <p>Po podawaniu produktu leczniczego Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) w dawce 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (po dwie lub cztery inhalacje dwa razy na dobę) przez 5 dni zdrowym uczestnikom badania stężenie budezonidu w osoczu zasadniczo zwiększało się proporcjonalnie do dawki. Wskaźnik kumulacji w grupie, w której stosowano dwie inhalacje dwa razy na dobę, wynosił 1,32 dla budezonidu i 1,77 dla formoterolu. W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę u pacjentów z POChP stosowano 12 inhalacji produktu leczniczego Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) 80 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 960 mikrogramów + 54 mikrograma). Średnie maksymalne stężenie w osoczu budezonidu, wynoszące 3,3 nmol/l, wystąpiło 30 minut po jego podaniu, natomiast średnie maksymalne stężenie w osoczu formoterolu, wynoszące 167 pmol/l, zostało szybko uzyskane w ciągu 15 minut od podania leku. W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 8 inhalacji produkt leczniczy Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 1280 mikrogramów + 36 mikrogramów) i Symbicort Turbuhaler 160 mikrogramów + 4,5 mikrograma (całkowita dawka 1280 mikrogramów + 36 mikrogramów) podano zdrowym ochotnikom. Produkt leczniczy Symbicort (aerozol inhalacyjny, zawiesina) dostarczał porównywalną ilość aktywnego leku do krążenia ogólnoustrojowego, co produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler. Wielkość AUC dla budezonidu zawartego w produkcie leczniczym Symbicort (aerozol inha-</p>

Opis ocenianej interwencji –Symbicort®(budezonid + formoterol)

cyjny, zawiesina) wynosiła 90% wartości AUC leku porównawczego – produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. Wielkość AUC formoterolu zawartego w produkcie leczniczym Symbicort (aerazol inhalacyjny, zawiesina) wynosiła 116% wartości AUC leku

porównawczego – produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. Nie stwierdzono, aby istniały interakcje farmakokinetyczne pomiędzy budezonidem a formoterolem.

Dystrybucja i biotransformacja

Formoterol wiąże się z białkami osocza w około 50%, a budezonid w około 90%. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg w przypadku formoterolu i 3 l/kg w przypadku budezonidu. Formoterol jest unieczynniany w procesie sprzęgania (powstają czynne O-demetylowane i deformylowane metabolity, które są obserwowane głównie w nieczynnej postaci sprzężonej). Budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów (6-beta-hydroksybudezonidu i 16-alfa-hydroksyprednizolonu) wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu. Nie obserwowano jakichkolwiek reakcji metabolicznych, ani jakichkolwiek reakcji wypierania pomiędzy formoterolem a budezonidem. Eliminacja Większa część dawki formoterolu jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji od 8 do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy wynoszący około 1,4 l/min, a okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi średnio 17 godzin. Budezonid jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej. Tylko nieistotna ilość budezonidu wykrywana jest w postaci niezmienionej w moczu. Budezonid charakteryzuje się dużym klirensom ogólnoustrojowym, (wynoszącym około 1,2 l/min), a jego okres półtrwania w osoczu po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny. Farmakokinetyka budezonidu i formoterolu u pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznana. U pacjentów z chorobami wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na budezonid i formoterol.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid i formoterol wykazuje liniową zależność od zastosowanej dawki.

Wskazanie

Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POCHP)

Produkt leczniczy Symbicort jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającym oskrzela.

Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie wziewne.

POCHP - zalecane dawkowanie:

Dorośli: 2 inhalacje dwa razy na dobę.

Informacje ogólne

Szczególne grupy pacjentów:

Opis ocenianej interwencji –Symbicort®(budezonid + formoterol)

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia ekspozycji na formoterol i budezonid, ponieważ obie substancje są metabolizowane głównie w wątrobie.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Symbicort 160 mikrogramów + 4,5 mikrogramów nie ma istotnego zastosowania u dzieci w wieku 11 lat i młodszych, ani u młodzieży w wieku 12 do 17 lat w leczeniu objawowym POChP.

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Symbicort

W momencie wyzwolenia dawki z pojemnika produktu leczniczego Symbicort uwalniany jest z dużą prędkością lek w postaci zawiesiny. Gdy pacjent wykona wdech przez ustnik równocześnie z uruchomieniem inhalatora, substancja lecznicza jest przenoszona z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych. Uwaga: Pacjent powinien być nauczony prawidłowej techniki inhalacyjnej. Ważne jest, aby poinformować pacjenta aby:

- Uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora zawartą w ulotce dołączonej do każdego inhalatora.
- Nie używał inhalatora jeżeli pochłaniacz wilgoci znajdujący się wewnątrz opakowania foliowego wysunął się na zewnątrz woreczka, w którym się znajdował.
- Energicznie wstrząsał inhalatorem przez co najmniej 5 sekund przed każdym użyciem, aby dobrze wymieszać jego zawartość.
- Przygotował inhalator do użycia poprzez wykonanie dwóch rozpyleń w powietrze, gdy inhalator jest nowy, albo nie był używany przez więcej niż tydzień lub został upuszczony.
- Zdjął pokrywę ustnika.
- Trzymał inhalator pionowo.
- Włożył ustnik do ust. Wykonując powolny, głęboki wdech, mocno nacisnął inhalator, aby uwolnić dawkę leku. Pacjent powinien kontynuować wdech i wstrzymać go na około 10 sekund lub przynajmniej tak długo, jak to możliwe. Wykonanie wdechu w tym samym czasie, kiedy wyzwolana jest dawka leku zapewnia dotarcie substancji czynnej do płuc.
- Ponownie wstrząsnął inhalatorem i powtórzył wykonywane czynności.
- Nałożył pokrywę na ustnik po zakończonej inhalacji.
- Wypłukał jamę ustną wodą po wykonaniu inhalacji zalecanej dawki, aby ograniczyć ryzyko rozwoju pleśniawek w jamie ustnej i gardle.
- Czyścić regularnie ustnik inhalatora, co najmniej raz na tydzień, przy użyciu czystej, suchej ściereczki.
- Nie wkładać inhalatora do wody.

Aby uzyskać odpowiednią depozycję płucną substancji czynnych rozpylenie dawki musi być skoordynowane z wdechem. Nie ma dostępnych wystarczających danych wspierających stosowanie komór inhalacyjnych w celu ułatwienia podania leku.

Opis ocenianej interwencji –Symbicort®(budezonid + formoterol)

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Pacjentom należy zalecić, aby zawsze mieli przy sobie inhalator z lekiem do stosowania doraźnego. Pacjentom należy przypomnieć, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Symbicort należy stosować zgodnie z zaleceniami, nawet w okresie bez objawów choroby. Zaleca się, aby leczenia produktem Symbicort nie przerywać bez nadzoru lekarza. Jeżeli pacjent nie zauważy poprawy, powinien skontaktować się z lekarzem. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli POChP jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i u pacjenta w trybie pilnym należy przeprowadzić badanie lekarskie. W takim przypadku należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, np. podanie doustnych kortykosteroidów, lub zastosowanie antybiotykoterapii, jeśli wystąpiła infekcja. Nie są dostępne dane z badań klinicznych oceniających stosowanie produktu leczniczego Symbicort u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV1 wynosiła >50% wartości należytnej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należytnej. Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbicort, ocenić stan pacjenta i wdrożyć leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakichkolwiek wziewnych kortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długotrwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych kortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zahamowanie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej szereg zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). Potencjalne oddziaływanie na gęstość mineralną kości należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów przyjmujących długotrwale duże dawki leku, u których współistnieją czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Długotrwałe badania z wziewnym budezonidem u dzieci stosujących średnio 400 mikrogramów na dobę (dawki odmierzonej) lub z udziałem dorosłych stosujących wziewnie budezonid w dawce dobowej 800 mikrogramów (dawka odmierzona) nie wykazały znaczącego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma danych dotyczących skutków stosowania produktu leczniczego Symbicort w większych dawkach. Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia steroidami podawanymi ogólnie na leczenie produktem Symbicort w przypadku jakichkolwiek podstaw do podejrzeń, że skutek wcześniejszego leczenia steroidami o działaniu ogólnym mogło dojść do zaburzenia czynności nadnerczy. Zastosowanie leczenia budezonidem stosowanym wziewnie zwykle zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na steroidy podawane doustnie, jednak u pacjentów, u których dokonywana jest zmiana leczenia ze steroidów stosowanych doustnie na stosowane wziewnie, istnieje ryzyko utrzymania się przez dość długi czas zmniejszonej rezerwy nadnerczowej. Powrót do właściwego stanu może nastąpić po znacznym upływie czasu po przerwaniu terapii doustnymi steroidami i dlatego zmiana terapii z doustnych steroidów na wziewny budezonid może być związana z ryzykiem wynikającym z zaburzeń czynności nadnerczy przez dłuższy czas. W związku z tym należy regularnie kontrolować czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Długotrwałe leczenie dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie dawkami większymi niż zalecane, może również powodować klinicznie znaczące zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego należy rozważyć dodatkowe zastosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnie w okresach stresu, takich jak ostre infekcje lub zabiegi chirurgiczne. Nagłe zmniejszenie dawki steroidów może</p>

Opis ocenianej interwencji –Symbicort®(budezonid + formoterol)

spowodować ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu ostrego przełomu nadnerczowego mogą być w pewnym stopniu maskowane, ale mogą to być: jadłowstręt, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, obniżony poziom świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia. Leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi nie należy nagle przerywać. Podczas zmiany terapii z doustnej na produkt leczniczy Symbicort zazwyczaj występuje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego steroidów, co może skutkować wystąpieniem objawów alergii i zapalenia stawów, takich jak nieżyt nosa, wyprysk i ból mięśni i stawów. Należy wówczas rozpocząć leczenie objawowe. Należy podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią objawy, takie jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia zakażeń drożdżakowych w obrębie jamy ustnej i gardła należy polecić pacjentowi, aby płukał usta wodą po wykonaniu inhalacji zalecanej dawki. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symbicort z itrakonazolem, rytonawirem, jak również z innymi lekami, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, przerwa między zastosowaniem leków wchodzących w interakcje a przyjęciem produktu leczniczego Symbicort powinna być jak najdłuższa. Produkt leczniczy Symbicort należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonny nadnerczy, cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem i innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc. Sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc. U pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą płuc bądź też grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych, należy ponownie rozważyć potrzebę stosowania glikokortykosteroidów wziewnych. Podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów beta2 adrenergicznych może wystąpić ciężka hipokaliemia. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów β_2 adrenergicznych i innych leków zmniejszających stężenie potasu w surowicy lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne, np. pochodnych ksantynowych, steroidów lub leków moczopędnych, może powodować sumowanie się tych działań. W tych okolicznościach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. U pacjentów z cukrzycą należy rozważyć dodatkowe kontrole stężenia glukozy we krwi, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów β_2 adrenergicznych. Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Zapalenie płuc u pacjentów z POChP U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach. Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Opis ocenianej interwencji –Symbicort®(budezonid + formoterol)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Pacjent powinien być nauczony prawidłowej techniki inhalacyjnej.

6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Symbicort® aerozol inhalacyjny nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 26/04/2018).

7 Rekomendacje agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Symbicort (aerozol inhalacyjny) nie podlegał ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Symbicort (aerozol inhalacyjny) w leczeniu POChP (ICD-10: J44) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Symbicort aerozol inhalacyjny odnaleziono na stronach: HAS, PTAC, SMC, PBAC. Należy zauważyć, że lek ten został zarejestrowany pod nazwami handlowymi Symbicort Rapihaler i Vannair. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu *Symbicort* aerozol inhalacyjny

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • poziom refundacji 30% • w leczeniu objawowym POChP u osób dorosłych ≥ 18 r.ż. z FEV1 <70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz zastrzeżeniami w wywiadzie występującymi po-

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				mimo zastosowanego leczenia bronchodylatacyjnego
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu objawowym u dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką postać POChP (FEV1 ≤ 50% wartości należnej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela) z częstowystępującymi objawami pomimo stosowania długodziałających leków bronchodylatacyjnych oraz nawracającymi zaostrzeniami w wywiadzie
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2016	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> decyzja spowodowana brakiem formalnego wniosku o refundację w leczeniu pacjentów z POChP charakteryzujących się FEV1 50-70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo regularnie stosowanego leczenia bronchodylatacyjnego
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2013	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> w terapii osób dorosłych z POChP o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu (FEV1 ≤ 50% wartości należnej) z często występującymi objawami pomimo stosowania długo działających leków bronchodylatacyjnych i/lub z zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo regularnie stosowanego leczenia bronchodylatacyjnego
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>			
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>			
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>			
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>			

Eksperti francuskiej agencji *Haute Autorité de Santé* wydali pozytywną opinię dotyczące finansowania produktu leczniczego Symbicort Rapihaler® w ramach listy leków refundowanych z refundacją na poziomie 30% w leczeniu objawowym POChP u osób dorosłych ≥ 18 r.ż. z FEV1 <70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo zastosowanego leczenia bronchodylatacyjnego. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical ren-*

du, SMR) Komisja Przejrzystości (*Commission de la Transparence*) wskazywała na fakt, iż POChP jest chorobą prowadzącą do niepełnosprawności, znacznego pogorszenia jakości życia i może prowadzić do zgonu. Choroba ta wymaga nieprzerwanego leczenia objawowego, którego częścią jest stosowanie leku Symbicort Rapihaler®, jednak dostępne są również inne opcje terapeutyczne, w związku z czym Komisja uznała korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania produktu leczniczego Symbicort Rapihaler® za umiarkowaną. W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR) uznano, że stosowanie leku nie przynosi dodatkowych korzyści w populacji docelowej w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną (poziom V wg. ASMR) (*HAS 2016*).

Podobnie eksperci nowozelandzkiego *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* umieścili na swojej stronie internetowej informację o obniżeniu wydatków na lek Vannair® dostępny w ramach listy leków refundowanych ze środków publicznych (*The New Zealand Pharmaceutical Schedule, Section B*) (*PTAC 2016*). Lek ten może być stosowany w leczeniu objawowym u dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką postać POChP ($FEV1 \leq 50\%$ wartości należnej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela) z często występującymi objawami pomimo stosowania długo działających leków bronchodylatacyjnych oraz nawracającymi zaostrzeniami w wywiadzie, z zaznaczeniem iż nie należy stosować tego produktu leczniczego do rozpoczynania terapii POChP (*NZDS 2018*).

Scottish Medicines Consortium z uwagi na brak formalnego wniosku złożonego przez producenta leku wydało negatywną decyzję refundacyjną dla leku Symbicort stosowanego w leczeniu pacjentów z POChP charakteryzujących się $FEV1$ 50-70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo regularnie stosowanego leczenia bronchodylatacyjnego (*SMC 2016*).

Z kolei w opinii *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego Symbicort Rapihaler® w dawce 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budesonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego w terapii osób dorosłych z POChP o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu ($FEV1 \leq 50\%$ wartości należnej) z często występującymi objawami pomimo stosowania długodziałających leków bronchodylatacyjnych i/lub z zaostrzeniami w wywiadzie występującymi pomimo regularnie stosowanego leczenia bronchodylatacyjnego, z zaznaczeniem iż nie należy stosować tego produktu leczniczego do rozpoczynania terapii POChP. Za podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej przemawiają wyniki analizy klinicznej, w której wykazano równoważność produktów leczniczych zawierających budesonid i formoterol w formie DPI i pMDI oraz

wyniki analizy minimalizacji kosztów. Eksperti zalecają umieszczenie leku na liście produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarzy oraz pielęgniarek (*PBAC 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 26 czerwca 2018 r.

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli **procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.**

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.**

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że stosowanie skojarzenia długo działającego β_2 -mimetyku (formoterolu) i wziewnego kortykosteroidu (budezonidu) jest zalecane w leczeniu przewlekłym POChP, u pacjentów u których pomimo zastosowania innych leków rozszerzających oskrzela nie osiągnięto kontroli objawów lub występują zaostrzenia choroby.

Wśród opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc znajdują się produkty lecznicze zawierające w swoim składzie budezonid i formoterol: Symbicort Turbuhaler oraz Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, które zawierają proszek do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*). Produkty lecznicze te zawierają więc ten sam skład substancji czynnej (budezonid i formoterol), ale różnią się formulacją podawanej substancji oraz typem inhalatora od wnioskowanego – w produkcie Symbicort znajduje się aerozol inhalacyjny, zawiesina, który podawany jest za pomocą inhalatora ciśnieniowego w odmierzonej dawce (pMDI, z ang. *pressurized metered-dose inhaler*). Każda dostarczona dawka leku Symbicort (opuszczająca ustnik inhalatora pMDI) zawiera: 160 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budezonidu i 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (BUD/FM pMDI 160/4,5 μg). Jest to równoważne odmierzonej dawce zawierającej 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budezonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego (*ChPL Symbicort 2017*). Również w przypadku leków Symbicort Turbuhaler, DuoRespSpiromax i Bufomix Easyhaler każda dawka dostarczona (dawka leku opuszczająca ustnik inhalatora DPI) zawiera: 160 mikrogramów budezonidu i 4,5 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego (*ChPL Symbicort Turbuhaler 2018, ChPL DuoResp Spiromax 2017, ChPL Bufomix Easyhaler 2018*) (każda dawka odmierzona zawiera 200 mikrogramów

budezonidu i 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego) (*ChPL Symbicort Turbuhaler 2018, ChPL DuoResp Spiromax 2017*).

Produkt leczniczy Symbicort (budezonid i formoterol w postaci aerozolu inhalacyjnego) będzie zastępował inne preparaty budezonidu i formoterolu w postaci suchego proszku do inhalacji refundowane w polskich warunkach (przede wszystkim Symbicort Turbuhaler, a także Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax) i je należy wskazać jako podstawowe komparatory.

Dodatkowo wyłącznie w analizie klinicznej celem poszerzonej oceny biodostępności obok budezonidu z formoterolem DPI w jednym inhalatorze jako komparator można wskazać podanie budezonidu i formoterolu w oddzielnych inhalatorach (pod warunkiem zachowania równoważności dawek oraz stosunku BUD do FM), a w poszerzonej ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa w grupie chorych na POChP jako dodatkowe komparatory można wskazać również formoterol i budezonid podawane za pomocą oddzielnych inhalatorów w monoterapii lub w skojarzeniu, w dawkach odpowiadających dawce zawartej w produkcie leczniczym Symbicort oraz placebo.

Podsumowanie wybranych komparatorów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Komparatory dla produktu leczniczego Symbicort aerozol inhalacyjny.

Komparator	
Komparator główny	budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg /dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (DPI, z ang. <i>dry powder inhaler</i>) (dawka dobową 320/9 µg)
Komparator dodatkowy	Formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę (dawka dobową 9 µg)
	budezonid 160 µg /dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę (dawka dobową 320 µg)
	budezonid 160 µg /dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę + formoterol 4,5 µg /dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę (dawka dobową 320 µg + 9 µg)
	placebo

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Wytyczne *European Medicines Agency* podkreślają, że w przypadku oceny leków wziewnych zawierających te same substancje czynne co dotychczas stosowane, lecz różniących się formą podania, tak jak ma to miejsce w niniejszych analizach, podstawą oceny jest wykazanie podobnej biodostępności na podstawie oceny farmakokinetyki oraz równoważności terapeutycznej (EMA 2009). Z tego powodu też ocena niektórych punktów końcowych może być niemożliwa do przeprowadzenia, jak np. analiza przeżycia całkowitego.

Z uwagi na fakt, iż ocena produktu leczniczego Symbicort prowadzona będzie wobec komparatora głównego jaki stanowi produkt leczniczy zawierający te same substancje czynne (budezonid + formoterol), a różniący się jedynie rodzajem inhalatora (pMDI vs DPI) istotne jest wykazanie porównywalnej biodostępności preparatów na podstawie oceny farmakologicznej. W jej trakcie ewaluacji zostanie poddane pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), średni czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku ($T_{1/2}$), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max}).

Celem leczenia farmakologicznego POChP jest zapobieganie objawom oraz łagodzenie, zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń oraz spowolnienie progresji choroby. Powszechnie stosowanymi miarami oceny progresji chorób pulmonologicznych jest ocena parametrów spirometrycznych. W ocenie efektywności klinicznej produktu leczniczego Symbicort uwzględniona zostanie: średnia procentowa zmiana FEV1 po podaniu leku, średnia zmiana wartości FEV1, odwracalność FEV1 w określonym czasie po podaniu leku, zmiana pojemności wdechowej, zmiana FVC po podaniu leku, zmiana porannego i wieczornego PEF.

Na progresję POChP znaczący wpływ ma również występowanie zaostrzeń, w analizach należy więc uwzględnić również ich ocenę (liczba zaostrzeń, czas do wystąpienia zaostrzenia, ocenę zaostrzeń wymagających hospitalizacji).

Istotnym parametrem jest ocena wpływu stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów. Z tego powodu w analizach uwzględnione zostanie nasilenie objawów w ocenie pacjenta (skala BCSS i jej skła-

dowe), ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SGRQ, ocena postrzegania początku działania leku oceniana samodzielnie przez pacjenta za pomocą kwestionariusza POE (z ang. *Perceptions of the Onset of Effect*).

Istotne jest również przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa leku: oceny zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z miejscowym wpływem stosowania kortykosteroidów wziewnych lub agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem płuc, oceny parametrów laboratoryjnych i oznak życiowych.

10 Zakres analiz

10.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Symbicort* (budezonid + formoterol) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 24. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła obturacyjna choroba płuc (stosowanie leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu w którymkolwiek z ramion) • Poszerzona ocena równoważności terapeutycznej – inne przewlekłe choroby płuc o charakterze obturacyjnym – chorzy na astmę w wieku od 12 lat (pod warunkiem porównania leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu) • Poszerzona ocena biodostępności – zdrowi dorośli ochotnicy (pod warunkiem porównania leku Symbicort w odpowiednim dawkowaniu z BUD/FM DPI w odpowiednim dawkowaniu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci poniżej 12 roku życia chore na astmę • Zdrowe dzieci
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Symbicort: (budezonid 160 µg+ formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, aerazol inhalacyjny, zawiesina, inhalator ciśnieniowy z odmierzaną dawką (pMDI, z ang. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>), w skrócie 	<ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM pMDI w innym dawkowaniu; w badaniach farmakokinetyki dopuszczano inną dawkę niż dobową pod warunkiem zachowania odpowiedniego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	BUD/FM pMDI 160/4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320/9 µg)	stosunku BUD do FM (160/4,5 µg)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • budezonid + formoterol: (budezonid 160 µg + formoterol 4,5 µg)/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, proszek do inhalacji, inhalator suchego proszku (DPI, z ang. <i>dry powder inhaler</i>), w skrócie BUD/FM DPI 160/4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320/9 µg) • W badaniach oceniających chorych na POChP w ramach poszerzonej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa jako komparatory dopuszczono również: • formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie FM (DPI lub pMDI) 4,5 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 9 µg), • budezonid 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320 µg), • budezonid pMDI lub DPI 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę + formoterol pMDI lub DPI 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę, w skrócie BUD (DPI lub pMDI) 160 µg × 2 inh. BID + FM (DPI lub pMDI) 9 µg × 2 inh. BID (dawka dobową 320 µg + 9 µg), • placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • BUD/FM DPI w innym dawkowaniu; w badaniach farmakokinetyki dopuszczano inną dawkę pod warunkiem zachowania odpowiedniego stosunku BUD do FM (160/4,5 µg) i równoważności porównywanych dawek • W ocenie farmakokinetyki dopuszczono porównanie z jednoczesnym zastosowaniem BUD i FM w oddzielnych inhalatorach (pod warunkiem oceny dawek równoważnych i zachowania stosunku BUD do FM)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena biodostępności – profil farmakokinetyki (PK): pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC), czas pozostawania leku w organizmie (MRT), czas półtrwania leku ($T_{1/2}$), czas do maksymalnego stężenia leku (T_{max}), oraz maksymalne stężenie leku w organizmie (C_{max}) • Ocena równoważności terapeutycznej na podstawie oceny parametrów spirometrycznych • Ocena skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, parametry spirometryczne, ocena objawów i zaostrzeń choroby, jakość życia • Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie (<i>serious</i>) AEs (SAEs), zakończenie leczenia z powodu AEs, AEs związane ze stosowanym leczeniem, zgony 	<ul style="list-style-type: none"> • w poszerzonej ocenie równoważności terapeutycznej w przypadku chorych na astmę douszczano ocenę charakterystycznych punktów końcowych dla tej jednostki chorobowej (np. specyficznych skal)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną) • Przeglądy systematyczne: ocena BUD/FM pMDI w dawce 160/4,5 µg × 2 inhalacje BID <ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji POChP w porównaniu do BUD/FM DPI, FM DPI, BUD pMDI, BUD pMDI + FM DPI, placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków • Przeglądy systematyczne oraz punkty końcowe, w których podano wyniki łącznie dla różnych grup i dawek skojarzeń BUD/FM lub w których nie dało się określić jakiej grupy interwencji z po-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji z astmą – porównanie tylko z BUD/FM DPI ▪ porównawcza ocena farmakokinetyki • Publikacje z ostatnich 10 lat (do 2008 roku) 	<p>szczególnych badań dotyczą</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania)

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (budezonid + formoterol) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego *Symbicort* w ramach listy aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego *Symbicort* (budezonid + formoterol w inhalatorze pMDI) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym *Symbicort* (budezonid + formoterol w inhalatorze pMDI) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego *Symbicort* w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach listy aptecznej.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem budezonidu + formoterolu w inhalatorze pMDI. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania

świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

11 Załączniki

11.1 Opis przykładowego komparatora – Symbicort Turbuhaler (budezonid + formoterol)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler z dnia 27.04.2018 (*ChPL Symbicort Turbuhaler 2018*).

Tabela 25. Opis komparatora – *Symbicort Turbuhaler* (budezonid + formoterol).

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	18334
		18333 18981
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2011 r., Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.10.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27 kwietnia 2018
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych: adrenomimetyki, środki wziewne.
	Kod ATC	R03AK07

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

Dostępne preparaty

Symbicort Turbuhaler, (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji.
 Symbicort Turbuhaler, (80 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji.
 Symbicort Turbuhaler, (320 mikrogramów + 9 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji.

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne**

Produkt leczniczy Symbicort zawiera budesonid i formoterol. Budesonid i formoterol wykazują różny mechanizm działania. Podane razem wykazują działanie synergistyczne, co prowadzi do zmniejszenia liczby zaostrzeń astmy. Specyficzne właściwości budesonidu i formoterolu pozwalają na zastosowanie ich połączenia zarówno w leczeniu podtrzymującym i doraźnym, jak też wyłącznie w leczeniu podtrzymującym astmy.

Budesonid

Budesonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych, co skutkuje zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy. Po podaniu budesonidu wziewnie obserwuje się mniejsze nasilenie działań niepożądanych w porównaniu z ogólnoustrojowym podawaniem kortykosteroidów. Dokładny mechanizm działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów nie został poznany.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptora β_2 -adrenergicznego, który po podaniu wziewnym powoduje szybki i długo utrzymujący się rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, występuje w ciągu 1 minuty do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się co najmniej 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Połączenie stałych dawek budesonidu i formoterolu i odpowiadające mu produkty zawierające pojedyncze substancje lecznicze są biorównoważne w zakresie ogólnoustrojowej ekspozycji na budesonid i formoterol. Pomimo to, po zastosowaniu złożonego produktu leczniczego zaobserwowano nieco większe zahamowanie wytwarzania kortyzolu niż po jednoczesnym podaniu produktów leczniczych zawierających pojedyncze substancje lecznicze. Uważa się, że różnica ta nie ma wpływu na bezpieczeństwo kliniczne pacjenta. Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między budesonidem a formoterolem. Parametry farmakokinetyczne dla odnośnych substancji, były porównywalne po podaniu budesonidu oraz formoterolu w postaci produktów pojedynczych oraz po podaniu w postaci produktu złożonego. W odniesieniu do budesonidu po zastosowaniu produktu złożonego następujące parametry farmakokinetyczne miały wartości nieznacznie większe: AUC (powierzchnia pola pod krzywą), szybkość wchłaniania oraz maksymalne stężenie w osoczu. W przypadku formoterolu maksymalne stężenie w osoczu było podobne po podaniu pojedynczego leku oraz po podaniu produktu złożonego. Po podaniu wziewnym budesonid jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 30 minut. W badaniach klinicznych po inhalacji z użyciem inhalatora proszkowego średnia depozycja budesonidu w płucach wynosiła od 32 do 44% dostarczonej dawki. Biodostępność ogólnoustrojowa wynosi około 49% dostarczonej dawki. U dzieci w wieku 6-16 lat depozycja

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

w płucach zmniejsza się w tym samym stopniu, co u pacjentów dorosłych po podaniu takiej samej dawki. Nie określono uzyskanego stężenia w osoczu. Formoterol po podaniu wziewnym jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 10 minut po inhalacji. W badaniach klinicznych średnia depozycja formoterolu w płucach po inhalacji za pomocą inhalatora proszkowego wynosiła od 28% do 49% dostarczonej dawki, a jego biodostępność ogólnoustrojowa wynosi około 61% dostarczonej dawki.

Dystrybucja i metabolizm

Formoterol wiąże się z białkami osocza w około 50%, a budesonid w około 90%. Objętość dystrybucji wynosi około 4 l/kg dla formoterolu i 3 l/kg dla budesonidu. Formoterol jest unieczynniany w procesie sprzęgania (powstają czynniki O-demetylowane i deformylowane metabolity, które są obserwowane głównie w nieczynnej postaci sprzężonej). Budesonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega biotransformacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów (6 β -hydroksybudesonidu i 16 β -hydroksyprednizolonu) wynosi mniej niż 1% aktywności budesonidu. Nie obserwowano jakichkolwiek reakcji metabolicznych czy też jakichkolwiek reakcji wypierania pomiędzy formoterolem a budesonidem.

Eliminacja

Większa część dawki formoterolu jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana przez nerki. Po inhalacji, od 8 do 13% dostarczonej dawki formoterolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Formoterol ma duży klirens ogólnoustrojowy wynoszący około 1,4 l/min, a okres półtrwania wynosi średnio 17 godzin. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie budesonidu jest CYP3A4. Metabolity budesonidu są wydalane z moczem w postaci niezmienionej lub sprzężonej. Tylko nieistotna ilość budesonidu wykrywana jest w postaci niezmienionej w moczu. Budesonid charakteryzuje się dużym klirensiem ogólnoustrojowym, wynoszącym około 1,2 l/min, a okres półtrwania w osoczu po podaniu dożylnym wynosi średnio 4 godziny. Farmakokinetyka budesonidu i formoterolu u pacjentów z niewydolnością nerek jest nieznaną. Ekspozycja na budesonid i formoterol może być zwiększona u pacjentów z chorobami wątroby.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na budesonid i formoterol wykazuje liniową zależność z zastosowaną dawką.

Astma oskrzelowa

Symbicort Turbuhaler (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną jest przeznaczony do systematycznego leczenia osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 i starszych) z astmą oskrzelową, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β 2-adrenergicznych, gdy:

- leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i krótko działającymi wziewnymi agonistami receptorów β 2-adrenergicznych stosowanymi doraźnie nie zapewnia odpowiedniej kontroli objawów choroby lub
- objawy choroby są odpowiednio kontrolowane za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających agonistów receptorów β 2-adrenergicznych stosowanych osobno.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**Wskazanie**

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

Dawkowanie i sposób podawania

Symbicort Turbuhaler (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną jest wskazany do objawowego leczenia pacjentów dorosłych, w wieku 18 lat i powyżej, z POChP z natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i zaostrzeniem choroby w wywiadzie mimo systematycznej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela.

Droga podania: podanie wziewne.

Dawkowanie - astma

Symbicort Turbuhaler nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia astmy. Dawkowanie leków wchodzących w skład produktu leczniczego Symbicort należy ustalać indywidualnie, zależnie od stopnia ciężkości choroby. Należy zwrócić na to szczególną uwagę zarówno w momencie rozpoczynania leczenia produktem złożonym, jak i podczas ustalania dawki podtrzymującej. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie budezonidu i (lub) formoterolu w dawkach innych niż dostępne w inhalatorze ze złożonym produktem leczniczym Symbicort, leczenie należy uzupełnić przepisując odpowiednie dawki wziewnych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych i (lub) glikokortykosteroidów. Dawkę należy dobrać do ustalenia najmniejszej dawki, która zapewnia skuteczne opanowanie objawów choroby. Stan pacjenta powinien być regularnie oceniany przez lekarza, tak by stosowana dawka produktu leczniczego Symbicort pozostawała optymalna. Jeżeli uzyskano długotrwałe opanowanie objawów choroby podczas stosowania najmniejszej zalecanej dawki, następnym krokiem może być próba zmiany leczenia na leczenie samym tylko glikokortykosteroidem wziewnym. Symbicort może być stosowany w leczeniu na dwa różne sposoby:

- A. Leczenie podtrzymujące: Symbicort jest stosowany systematycznie jako leczenie podtrzymujące, a dodatkowy szybko działający lek rozszerzający oskrzela jest stosowany doraźnie.
- B. Leczenie podtrzymujące oraz doraźne: Symbicort jest stosowany systematycznie jako leczenie podtrzymujące oraz doraźnie w odpowiedzi na występujące objawy.

A. Leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Symbicort

Należy zalecić pacjentowi, aby przez cały czas miał przy sobie szybko działający lek rozszerzający oskrzela do zastosowania w razie konieczności.

Zalecane dawkowanie:

- Dorośli (w wieku od 18 lat): 1-2 inhalacje dwa razy na dobę. U niektórych pacjentów może być konieczne zwiększenie dawki maksymalnie do 4 inhalacji dwa razy na dobę.
- Młodzież (w wieku 12-17 lat): 1-2 inhalacje dwa razy na dobę.

W praktyce, jeżeli podczas leczenia opanowano objawy choroby stosując schemat dawkowania dwa razy na dobę, dobieranie najmniejszej skutecznej dawki może polegać na stosowaniu produktu Symbicort raz na dobę, jeżeli w opinii lekarza dla utrzymania opanowania objawów konieczne jest podawanie długo działających leków rozszerzających oskrzela w połączeniu z kortykosteroidem wziewnym. Zwiększenie częstości przyjmowania szybko działających leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli astmy. W takim przypadku należy rozważyć zmianę sposobu leczenia astmy.

Dzieci (w wieku 6 lat oraz starsze): Dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat dostępny jest produkt o mniejszej mocy, (80 mikrogramów + 4,5 mikrogra-

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

ma)/dawkę inhalacyjną.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat: Ze względu na ograniczone dane produkt leczniczy Symbicort nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

B. Leczenie podtrzymujące i doraźne produktem leczniczym Symbicort

Pacjent przyjmuje produkt leczniczy Symbicort codziennie w leczeniu podtrzymującym oraz dodatkowo w razie potrzeby w odpowiedzi na występujące objawy. Należy zalecić pacjentowi, aby przez cały czas miał przy sobie produkt leczniczy Symbicort do zastosowania w razie konieczności. Podtrzymujące i doraźne leczenie produktem leczniczym Symbicort należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów, u których:

- kontrola objawów astmy jest niewystarczająca i często konieczne jest stosowanie leków rozszerzających oskrzela,
- zaostrzenia astmy występujące w przeszłości wymagały interwencji medycznej.

U pacjentów, którzy często przyjmują duże dawki produktu leczniczego Symbicort doraźnie, należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych zależnych od dawki.

Zalecane dawkowanie:

- Dorośli i młodzież (12 lat i starsi): Zalecana dawka podtrzymująca to 2 inhalacje na dobę, przyjmowane jako 1 inhalacja rano i 1 inhalacja wieczorem lub jako 2 inhalacje przyjmowane jednocześnie, rano lub wieczorem. U niektórych pacjentów odpowiednia może być dawka podtrzymująca wynosząca 2 inhalacje dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia objawów pacjent powinien przyjąć doraźnie 1 dodatkową inhalację. Jeśli po kilku minutach objawy nie ustąpią, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę dodatkową. Nie wolno przyjmować jednorazowo więcej niż 6 inhalacji.

Zazwyczaj nie jest konieczne przyjmowanie więcej niż 8 inhalacji na dobę, jednak przez ograniczony okres można przyjmować do 12 inhalacji na dobę. Pacjentom, którzy przyjmują więcej niż 8 inhalacji produktu leczniczego na dobę, należy kategorycznie zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym. Należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć zmianę leczenia podtrzymującego.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Produkt leczniczy Symbicort nie jest zalecany w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u dzieci.

Dawkowanie – POChP

Dorośli: 2 inhalacje dwa razy na dobę.

Informacje ogólne

Szczególne grupy pacjentów:

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Symbicort u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężką marskością wątroby może dojść do zwiększenia ekspozycji na formoterol i budesonid, ponieważ obie substancje są metabolizowane głównie w wątrobie.

Sposób podawania

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

Instrukcja prawidłowego stosowania produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler: Lek zawarty w inhalatorze Symbicort Turbuhaler jest z niego uwalniany podczas wdechu wykonywanego przez pacjenta. Oznacza to, że podczas wdechu przez ustnik substancja lecznicza jest przenoszona z powietrzem wdychanym przez pacjenta do dróg oddechowych.

Uwaga: Ważne jest, aby pouczyć pacjenta

- aby uważnie przeczytał instrukcję użycia inhalatora w ulotce dla pacjenta, załączonej do każdego inhalatora Symbicort Turbuhaler.
- o konieczności wykonywania natężonego i głębokiego wdechu przez ustnik w celu zapewnienia dostarczenia do płuc optymalnej dawki leku.
- aby nigdy nie wykonywał wydechu przez ustnik inhalatora.
- o konieczności zamknięcia inhalatora Symbicort Turbuhaler po użyciu.
- o konieczności wypłukania jamy ustnej wodą po każdej inhalacji dawki podtrzymującej, w celu zmniejszenia ryzyka grzybicy jamy ustnej i gardła. W przypadku wystąpienia grzybicy jamy ustnej i gardła pacjent powinien wypłukać jamę ustną wodą także po przyjęciu dawki produktu leczniczego stosowanej doraźnie.

Ze względu na bardzo małą ilość proszku pacjent może nie wyczuć smaku ani zapachu leku po inhalacji produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nie należy nagle przerywać stosowania produktu leczniczego. Jeżeli pacjent nie zauważa poprawy lub przyjmuje dawkę produktu leczniczego Symbicort większą niż zalecana dawka maksymalna, powinien skontaktować się z lekarzem. Nagłe i postępujące pogorszenie kontroli astmy lub POChP jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i u pacjenta w trybie pilnym należy przeprowadzić badanie lekarskie. W takim przypadku należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki kortykosteroidów, np. podanie doustnych kortykosteroidów, lub zastosowanie antybiotykoterapii, jeśli wystąpiła infekcja. Pacjentom należy zalecić, aby przez cały czas mieli przy sobie wziewny lek rozszerzający oskrzela do stosowania doraźnego, tj. produkt leczniczy Symbicort (pacjenci z astmą stosujący produkt leczniczy Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym) lub osobny szybko działający lek rozszerzający oskrzela (wszyscy pacjenci stosujący produkt leczniczy Symbicort wyłącznie w leczeniu podtrzymującym). Należy poinformować pacjenta, że dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Symbicort należy stosować zgodnie z zaleceniami, nawet w okresie bez objawów astmy. Nie badano stosowania produktu leczniczego Symbicort w leczeniu zapobiegającym wystąpieniu objawów, np. przed wysiłkiem. Dodatkowe inhalacje produktu leczniczego Symbicort należy stosować w razie wystąpienia objawów astmy, lecz nie są one przeznaczone do regularnego stosowania zapobiegawczo, np. przed wysiłkiem. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Kiedy objawy astmy pozostają pod kontrolą, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler. Ważne jest regularne kontrolowanie stanu pacjentów w okresie stopniowego zmniejszania dawki. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego Symbicort. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Symbicort podczas zaostrzenia, znacznego lub ostrego pogorszenia przebiegu astmy. Podczas leczenia produktem Symbicort mogą

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

wystąpić ciężkie działania niepożądane związane z przebiegiem astmy oraz zaostrzenia. Należy poinstruować pacjentów rozpoczynających leczenie, aby w przypadku braku opanowania objawów astmy lub wystąpienia pogorszenia po rozpoczęciu leczenia produktem Symbicort kontynuowali leczenie i skontaktowali się z lekarzem. Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Symbicort Turbuhaler (160 mikrogramów + 4,5 mikrograma)/dawkę inhalacyjną u pacjentów z POChP, u których przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wartość FEV1 wynosiła >50% wartości należącej, a po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <70% wartości należącej. Tak jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, co objawia się nasileniem świstów oskrzelowych i duszności bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symbicort, ocenić stan pacjenta i wdrożyć leczenie alternatywne, jeśli jest to konieczne. Paradoksalny skurcz oskrzeli reaguje na szybko działające wziewne leki rozszerzające oskrzela i należy go leczyć natychmiast. Objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas stosowania jakichkolwiek wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie, gdy są one stosowane długoterwale w dużych dawkach. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów po zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów jest znacznie mniejsze niż po zastosowaniu glikokortykosteroidów doustnych. Do możliwych objawów ogólnoustrojowych zalicza się: zespół Cushinga, objawy zbliżone do zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę i jaskrę oraz rzadziej szereg zaburzeń psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchową, zaburzenia snu, niepokój, depresję lub agresję (szczególnie u dzieci). Potencjalne oddziaływanie na gęstość mineralną kości należy brać pod uwagę szczególnie u pacjentów przyjmujących długoterwale duże dawki leku, u których współistnieją czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Długoterwale badania z udziałem dzieci stosujących wziewnie budesonid w średniej dawce dobowej 400 mikrogramów (dawka odmierzona) oraz pacjentów dorosłych stosujących wziewnie budesonid w dawce dobowej 800 mikrogramów (dawka odmierzona) nie wykazały istotnego wpływu na gęstość mineralną kości. Nie ma danych dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego Symbicort w większych dawkach. Należy zachować szczególną ostrożność podczas zmiany leczenia glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie na leczenie produktem leczniczym Symbicort w przypadku jakichkolwiek podstaw do podejrzeń, że skutek wcześniejszego leczenia glikokortykosteroidami o działaniu ogólnym mogło dojść do zaburzenia czynności nadnerczy. Zastosowanie leczenia budesonidem stosowanym wziewnie zwykle zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na glikokortykosteroidy podawane doustnie, jednak u pacjentów, u których dokonywana jest zmiana leczenia z glikokortykosteroidów stosowanych doustnie na stosowane wziewnie istnieje ryzyko utrzymywania się przez dość długi czas zmniejszonej rezerwy nadnerczowej. Powrót do właściwego stanu może nastąpić po znacznym upływie czasu po przerwaniu terapii doustnymi steroidami i dlatego zmiana terapii z doustnych steroidów na wziewny budesonid może być związana z ryzykiem wynikającym z zaburzeń czynności nadnerczy przez dłuższy okres czasu. W związku z tym należy regularnie kontrolować czynność osi HPA. Długoterwale leczenie dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, szczególnie dawkami większymi niż zalecane, może również powodować klinicznie znaczące zahamowanie czynności nadnerczy. Dlatego, należy rozważyć dodatkowe zastosowanie glikokortykosteroidów podawanych ogólnie w okresach stresu, takich jak ostre infekcje lub zabiegi chirurgiczne. Nagłe zmniejszenie dawki steroidów może spowodować ostry przełom nadnerczowy. Objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu ostrego przełomu nadnerczowego mogą być w pewnym stopniu maskowane, ale mogą to być: anoreksja, ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie, ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości, drgawki, niedociśnienie tętnicze i hipoglikemia. Leczenia uzupełniającego steroidami ogólnoustrojowymi lub wziewnym budesonidem nie należy nagle przerywać. Podczas zmiany terapii z doustnej na Symbicort zazwyczaj występuje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego steroidów, co może skutkować wystąpieniem objawów alergii i zapalenia stawów, takich jak zapalenie błony śluzowej nosa, egzema, ból mięśni i stawów. Należy rozpocząć leczenie objawowe. Należy

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

podejrzewać możliwość niewystarczającego działania glikokortykosteroidów, jeśli w rzadkich przypadkach wystąpią objawy, takie jak: zmęczenie, ból głowy, nudności i wymioty. W takich przypadkach niekiedy konieczne jest tymczasowe zwiększenie dawki doustnych glikokortykosteroidów.

W celu zminimalizowania ryzyka zakażeń grzybiczych jamy ustnej i gardła należy poinformować pacjenta o konieczności wyplukania jamy ustnej wodą po każdej inhalacji dawki podtrzymującej. W przypadku wystąpienia pleśniawek w obrębie jamy ustnej i gardła pacjent powinien wyplukać jamę ustną wodą także po przyjęciu dawki produktu leczniczego stosowanej doraźnie. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Symbicort z itrakonazolem, rytonawirem, jak również z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, przerwa między ich zastosowaniem, a przyjęciem produktu leczniczego Symbicort powinna być jak najdłuższa. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symbicort w leczeniu podtrzymującym i doraźnym u pacjentów stosujących leki, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP 3A4. Symbicort należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, cukrzycą, niewyrównaną hipokaliemią, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, podzastawkowym zwężeniem aorty nieznanego pochodzenia, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, tętniakiem i innymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienna serca, tachyarytmie czy ciężka niewydolność serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, ponieważ sam formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc. U pacjentów z czynną lub przebytą gruźlicą płuc, grzybiczym lub wirusowym zakażeniem dróg oddechowych należy rozważyć potrzebę stosowania glikokortykosteroidów wziewnych oraz ewentualnie zmianę ich dawki. Podczas stosowania dużych dawek agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych może wystąpić ciężka hipokaliemia. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych i innych leków zmniejszających stężenie potasu w surowicy lub zwiększających ich działanie hipokaliemiczne, tj. pochodnych ksantynowych, glikokortykosteroidów lub leków moczopędnych, może powodować sumowanie się tych działań. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z niestabilną astmą, którzy stosują zmienne dawki leków rozszerzających oskrzela, u pacjentów z ostrą, ciężką astmą, u których ryzyko wystąpienia objawów związanych z hipokaliemią może być zwiększone przez niedotlenienie oraz w innych sytuacjach, w których występuje zwiększone prawdopodobieństwo hipokaliemii. W tych przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy. U pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy w surowicy, podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych. Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów. Symbicort Turbuhaler zawiera laktozę jednowodną (< 1 mg/dawkę inhalacyjną). Taka ilość laktozy zazwyczaj nie powinna mieć znaczenia klinicznego u pacjentów z nietolerancją laktozy. Laktoza wchodząca w skład produktu leczniczego zawiera małe ilości białek mleka, które mogą powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

Dzieci

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci, które przyjmują długotrwale wziewne glikokortykosteroidy. W razie wystąpienia spowolnienia wzrostu należy rozważyć zmianę sposobu leczenia w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidu wziewnego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki, przy której astma jest właściwie kontrolowana. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze stosowania glikokortykosteroidu i możliwe ryzyko spowolnienia wzrostu. Dodatkowo należy rozważyć skonsultowanie sposobu leczenia z pediatrą pulmonologiem. Ograniczone dane z długotrwałych badań wskazują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym osiąga spodziewany wzrost w okresie dojrzałości.

Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler

Jednak na początku leczenia obserwowano niewielkie, przemijające spowolnienie wzrostu (około 1 cm), występujące zazwyczaj w pierwszym roku leczenia.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach. Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Pacjent powinien być nauczony prawidłowej techniki inhalacyjnej.

11.2 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Symbicort Turbuhaler jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie płuc. Dwa inne preparaty zawierające budesonid i formoterol objęte refundacją w tych wskazaniach to Bufomix Easyhaler oraz DuoResp Spiromax (MZ 26/04/2018).

11.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zawierające budesonid + formoterol

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu POChP zawierające budesonid + formoterol (MZ 26/04/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	127,18	110,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,90
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	54,24	66,23	55,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,90
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną 1 inh.po 60 daw. z opakowaniem	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich	94,09	112,17	110,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,47

Symbicort® aerozol inhalacyjny (budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ochronnym	dawkach						
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg 1 inhalator (120 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	127,18	110,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,90
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg 1 inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	112,17	110,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,47
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną 1 inh.po 60 daw	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	64,36	76,86	55,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,82
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę Inhalacyjną 1	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożo-	110,40	129,30	110,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,60

Symbicort® aerozol inhalacyjny (budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	inh.po 60 daw.	ne z kortykosteroidami w wysokich dawkach						
<i>Budesonidum + Formoterolum</i>	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną 1 inh.po 60 daw	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	75,10	53,90	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,40

Symbicort® aerozol inhalacyjny
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 przewlekłych chorób dolnych dróg oddechowych (ICD-10).	15
Tabela 2. Wskaźniki POChP (GOLD 2018).	18
Tabela 3. Stopnie ciężkości obturacji (GOLD 2018).	23
Tabela 4. Grupy chorych z POChP (GOLD 2018).	23
Tabela 5. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia POChP w populacji polskiej.	24
Tabela 6. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia poszczególnych kategorii zaawansowania POChP.	26
Tabela 7. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J.44 (ZUS 2017).	28
Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: J.44 (ZUS 2018).	28
Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane POChP (ZUS 2018).	29
Tabela 10. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2018).	30
Tabela 11. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu POChP (NFZ 2018).	31
Tabela 12. Koszty bezpośrednie i pośrednie POChP w Polsce w 2014 r. (Ernst&Young 2014).	31
Tabela 13. Preparaty stosowane w leczeniu POChP (Pierzchała 2017).	35
Tabela 14. Początkowe leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii POChP wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (Śliwiński 2014).	40
Tabela 15. Ocena ryzyka postępu choroby u pacjentów z POChP wg SEPAR (Miravittles 2017).	45
Tabela 16. Farmakoterapia stabilnej POChP wg The Finnish Medical Society Duodecim (Kankaanranta 2015).	50
Tabela 17. Zasady doboru inhalatora wg The Finnish Medical Society Duodecim (Kankaanranta 2015).	51
Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	60
Tabela 19. Porównanie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych dla produktów leczniczych objętych obecnie refundacją zawierających budesonid + formoterol.	65
Tabela 20. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.	67
Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – Symbicort (budesonid + formoterol).	69
Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Symbicort aeorozol inhalacyjny.	76
Tabela 23. Komparatory dla produktu leczniczego Symbicort aeorozol inhalacyjny.	81
Tabela 24. Kryteria PICOS.	84
Tabela 25. Opis komparatora – Symbicort Turbuhaler (budesonid + formoterol).	89
Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu POChP zawierające budesonid + formoterol (MZ 26/04/2018).	98

Spis Ilustracji

Schemat 1. Klasyfikacja chorych na POChP oraz zalecane leczenie farmakologiczne (<i>Pierzchała 2017</i>).	34
Schemat 2. Algorytm postępowania leczniczego u chorych na POChP wg LFA (<i>LFA 2017</i>).	44
Schemat 3. Fenotypy pacjentów z POChP wg SEPAR (<i>Miravitlles 2017</i>).	46
Schemat 4. Schemat leczenia pacjentów z POChP wg SEPAR (<i>Miravitlles 2017</i>).	47
Schemat 5. Algorytm leczenia przewlekłego POChP wg Canadian Thoracic Society (<i>Bourbeau 2017</i>).	49
Schemat 6. Algorytm terapii za pomocą leków wziewnych wg NICE (<i>NICE 2010</i>).	58

Piśmiennictwo

- Aisanov 2018** Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevskiy A, Chuchalin A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravitlles M. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:183-187.
- Bednarek 2008** Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-407.
- Bettoncelli 2014** Bettoncelli G, Blasi F, Brusasco V, Centanni S, Corrado A, De Benedetto F, De Michele F, Di Maria GU, Donner CF, Falcone F, Mereu C, Nardini S, Pasqua F, Polverino M, Rossi A, Sanguinetti CM. The clinical and integrated management of COPD. An official document of AIMAR (Interdisciplinary Association for Research in Lung Disease), AIPO (Italian Association of Hospital Pulmonologists), SIMER (Italian Society of Respiratory Medicine), SIMG (Italian Society of General Medicine). *Multidiscip Respir Med.* 2014;9(1):25.
- Brożek 2015** Brożek B, Damps-Konstańska I, Schiller M, Krajnik M. Czynniki wpływające na prognozowanie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP). *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2015; 9(1): 39-45.
- Chapman 2005** Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary practice. *European Respiratory Review* 2005; 14: 117-122.
- Chazan 2013** Chazan R. Nowe możliwości terapeutyczne w POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 154-161.
- ChPL Bufomix Easyhaler 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bufomix Easyhaler.
Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2018 r.
- ChPL DuoResp Spiromax 2017** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.pdf
- ChPL Symbicort 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Symbicort.
Dostępne online pod adresem:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- ChPL Symbicort Turbuhaler 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Symbicort Turbuhaler.
Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- EMA 2009** Guidelines on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for the use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2018 r.
- ERS White Book** ERS White Book.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.

- GOLD 2018** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report.
- Górecka 2005** Górecka D, Zieliński J. Wczesne rozpoznawanie i profilaktyka POChP w Polsce; stan obecny i perspektywy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 112–115.
- Górecka 2009** Górecka D. Wskaźniki prognostyczne w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Przew Lek* 2006; 2: 67–70.
- Grzelewska-Rzymowska 2014** Grzelewska-Rzymowska I, Patora-Mikołajczyk J, Górski P. Stratification of patients with COPD according to the 2011 GOLD report. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 415–421.
- GUS 2018** Główny Urząd Statystyczny. Platforma Analityczna SWAiD – Dziedziczne Bazy Danych. Dostępne online pod adresem:
<https://stat.gov.pl/banki-i-bazy-danych/platforma-analityczna-swaid-dziedziczne-bazy-wiedzy/>
 Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence Avis. 30 novembre 2016. Budésonide, fumarate de formotérol dihydraté SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Dostępne online pod adresem:
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2732146/fr/Symbicort-rapihaler?xtmc=&xtcr=4
 Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- ICD-10** Międzynarodowy Statystyczny Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. World Health Organization.
- Jassem 2009** Jassem E, Górecka D. Ciężka i terminalna postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 411–416.
- Kankaanranta 2013** Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, Peisa T, Meinander T, Lehtimäki L. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(4):291–307.
- Kleniewska 2018** Kleniewska A, Walusiak-Skorupa J, Lipińska-Ojrzanowska A, Szcześniak K, Wiszniewska M. Spirometric And Hygienic Criteria In Recognition Of Occupational COPD In Poland – A Retrospective Analysis Of Medical Records.
- Koblizek 2013** Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(2):189–201.
- Krzyzanowski 1986** Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Factors Associated with the Change in Ventilatory Function and the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 13-Year Follow-up of the Cracow Study. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1011–1019.
- Kupcewicz 2014** Kupcewicz E, Abramowicz A. Assessment of quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Hygeia Public Health* 2014;49(4):805–812.
- Kupryś-Lipińska 2014** Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 82–95.
- Laube 2011** Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the

new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308-1331.

- Leidy 2003** Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest.* 2003;124(6):2182-2191.
- LFA 2017** Lung Foundation Australia. Stepwise Management of Stable COPD. Dostępne online pod adresem: https://lungfoundation.com.au/wp-content/uploads/2017/10/LFA-Stepwise-Management-of-COPD_0817_WEB.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- LFA 2018** Lung Foundation Australia. COPD Guidelines: COPD-X Plan. Version 2.53. March 2018. Dostępne online pod adresem: <https://copdx.org.au>
Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- Mejza 2009** Mejza F, Niżankowska-Mogilnicka E, Kurzawa R, Górski P, Wirkijowski B, Jaeschke R. Out-patients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients in Poland — results of the KOMPAS study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 507–516.
- Mejza 2018** Mejza F, Nastałek P, Mastalerz-Migas A, Doniec Z, Skucha W. Coexistence of Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Lung Disease. W: *Adv. Exp. Medicine, Biology- Neuroscience and Respiration*, Springer, New York, 2018.
- Miravittles 2017** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Antonio Riesco J, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesE-POC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324–335.
- MZ 26/04/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- NFZ 2018** Dostępne online pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=MgGWTodyOUQ%3d>
Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- NICE 2010** National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101>
Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- Niepsuj 2002** Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, Ziara D, Polońska A, Cieśliski J, Rauer R, Dworniczak S, Kamiński J, Jastrzebski D, Krzywiecki A, Gabryś J, Oklek K. Chronic obstructive pulmonary disease in inhabitants of Zabrze. *Wiad Lek.* 2002;55 Suppl 1:354–359.
- Niewiadomska 2017** Niewiadomska E, Kowalska M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Epidemiology in Silesian Voivodeship. *Przegl Epidemiol* 2017;71(2):237–250.

- Niżankowska-Mogilnicka 2007** Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, Vollmer WM, Skucha W, Harat R, Pajak A, Gasowski J, Frey J, Nastalek P, Twardowska M, Janicka J, Szczeklik A. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region – results from the BOLD Study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2007; 117(9): 402–409.
- Nowak 2017** Nowak M, Jankowski M, Brożek GM, Skoczyński S, Rzepka-Wrona P, Pierzchała E, Zejda JE, Pierzchała W. Profile of adults suffering from COPD in Poland. *Wiad Lek.* 2017;70(1):9-15.
- NPZ 2015** Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015.
Dostępne online pod adresem:
http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/country_docs/Poland/nhp_polen.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- NZDS 2018** New Zealand Data Sheet Vannair.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/v/Vannairinh.pdf>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- PBAC 2013** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Budesonide with eformoterol fumarate dihydrate, oral pressurised inhalation, 50 micrograms – 3 micrograms per dose, 100 micrograms – 3 micrograms per dose, 200 micrograms – 6 micrograms per dose, Symbicort Rapihaler®- July 2013.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/budesonide-eformoterol>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- Pierzchała 2017** Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. W: *Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna.*
- Pirożyński 2017** Pirożyński M, Brębowicz A, Padjas A. Wziewne stosowanie leków w chorobach układu oddechowego. W: *Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna.*
- Pływaczewski 2003** Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zieliński J. Prevalence of COPD in Warsaw population. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003;71(7-8):329–335.
- PTAC 2016** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Decision to widen access to budesonide with eformoterol (Symbicort Turbuhaler and Vannair).
Dostępne online pod adresem:
<https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-02-03-budesonide-eformoterol/>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- Qaseem 2011** Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schünemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179–191.
- Russi 2013** Russi EW, Karrer W, Brutsche M, Eich C, Fitting JW, Frey M, Geiser T, Kuhn M, Nicod L, Quadri F, Rochat T, Steurer-Stey C, Stolz D. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss respiratory society. *Respiration.* 2013;85:160–74.

- Siatkowska 2010** Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chronic obstructive pulmonary disease patients in the general practice. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 112–120.
- Skucha 2017** Skucha W, Mejza F, Nastalek P, Doniec Z. Pulmonary prevention program in the Proszowice county: description and results. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85: 239–245.
- Śliwiński 2014** Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2014; 82,3: 227–263.
- Śliwiński 2014a** Śliwiński P, Chazan R, Dąbrowiecki P, Jahnz-Różyk K, Mróz R, Pirożyński M. Wpływ doboru inhalatora i cząstki na skuteczność terapii wziewnej w POChP. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 300–310.
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Advice No 1198/16: budesonide/formoterol inhalation powder (Symbicort Turbohaler®) and pressurised inhalation, suspension (Symbicort®). Dostępne online pod adresem:
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/budesonide-formoterol-Symbicort-nonsubmission-119816/>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.
- Va-DoD 2014** VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Dostępne online pod adresem:
<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/copd/>
Data ostatniego dostępu: 19 czerwca 2018 r.
- Wesołowski 2014** Wesołowski S, Boros PW, Dębowski T. Chronic obstructive pulmonary disease in Poland: distribution of patients according to the new GOLD 2011 classification. Cross-sectional survey. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 511–517.
- Zieliński 2005** Zieliński J, Bednarek M, Górecka D. National Program of Early Detection and Prevention of COPD in the years 2000–2002. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 116–121.
- Zieliński 2006** Zielinski J, Bednarek M, Górecka D, Viegi G, Hurd SS, Fukuchi Y, Lai CK, Ran PX, Ko FW, Liu SM, Zheng JP, Zhong NS, Ip MS, Vermeire PA. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J.* 2006; 27(4): 833–52.
- Zieliński 2009** Zieliński J. Early diagnosis of COPD — rationale, methods and effects. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 77–81.
- ZUS 2018** Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem:
<http://psz.zus.pl/kategorie/platnicy-skladek/ubezpieczenia-emerytalne-i-rentowe>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2018 r.