

**Trimbow<sup>®</sup> (beklometazon dipropionianu  
+ formoterol fumaranu dwuwodny +  
glikopironium) w leczeniu  
umiarkowanej lub ciężkiej POChP**

*Analiza problemu decyzyjnego*

Warszawa, czerwiec 2018

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel /fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

[REDACTED]  
Market Access Manager  
Chiesi Poland Sp. z o.o.  
Al. Jerozlimskie 134  
02-305 Warszawa

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>6</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	6
2.2 Etiologia i patogenеза .....	6
2.2.1 Czynniki rozwoju POChP .....	6
2.2.2 Mechanizm uszkodzeń płuc w POChP .....	7
2.2.3 Zmiany w drożnych drogach oddechowych .....	7
2.2.4 Ograniczenie przepływu powietrza .....	8
2.2.5 Przyczyny zaostrzeń w przebiegu POChP .....	8
2.3 Rozpoznawanie .....	9
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	15
2.5.1 Epidemiologia .....	15
2.5.2 Obciążenie chorobą .....	18
2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	20
2.6.1 Cel leczenia .....	20
2.6.2 Leczenie farmakologiczne .....	21
2.6.3 Niezaspokojone potrzeby w leczeniu stabilnej POChP .....	26
2.6.4 Modyfikacja przebiegu choroby .....	28
2.6.5 Miejsce terapii trójkowej i leków złożonych .....	28
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	29
2.8 Wybór populacji docelowej .....	31
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>33</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	33
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	34
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	34
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	34
3.1.4 Mechanizm działania .....	35
3.1.5 Przeciwwskazania .....	36
3.1.6 Przedawkowanie .....	36
3.1.7 Działania niepożądane .....	37
3.1.8 Kompetencje personelu .....	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	39
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Trimbow <sup>®</sup> .....	39
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Trimbow <sup>®</sup> .....	41

3.5	Rekomendacje refundacyjne .....	42
3.5.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	42
3.5.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	42
<b>4</b>	<b>Technologie opcjonalne</b> .....	<b>43</b>
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	43
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	44
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie</b> .....	<b>62</b>
	<b>Spis rysunków</b> .....	<b>64</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>65</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>66</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>n. d.</b>	nie dotyczy
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa piętnuszekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
<b>ICS</b>	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>LABA</b>	długo działające leki B2-adrenergiczne (ang. <i>long acting B2-agonists</i> )
<b>LABD</b>	długo działające leki rozszerzające oskrzela (ang. <i>long acting bronchodilators</i> )
<b>LAMA</b>	długo działający lek przeciwoholinergiczny (ang. <i>long acting antimuscarinic</i> )
<b>mMRC</b>	skala oceny duszności (ang. <i>modified Medical Research Council</i> )
<b>PD E4</b>	inhibitor fosfodiesterazy cAMP typu 4
<b>POChP</b>	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
<b>SABA</b>	krótko działające leki B2-adrenergiczne (ang. <i>short acting B2-agonists</i> )
<b>SABD</b>	krótko działające leki rozszerzające oskrzela (ang. <i>short acting bronchodilators</i> )
<b>SAMA</b>	krótko działający lek przeciwoholinergiczny (ang. <i>short acting antimuscarinic</i> )
<b>wn.</b>	wartość należna

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Trimbow<sup>®</sup> (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) [REDACTED]

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Trimbow<sup>®</sup> w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego leku w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest wieloczynnikową i zagrażającą życiu chorobą, utrudniającą lub uniemożliwiającą normalne oddychanie. [Haughney 2014, WHO 2016] POChP charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego związanymi z trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na szkodliwe cząstki lub gazy. [Szczeklik 2016, GOLD 2018] W szczególności to drobne oskrzeliki są głównym miejscem obturacji (zwięźnienia) w POChP. [Hogg 1968; Van Brabant 1983; Yanai 1992]

Do głównych objawów POChP należą utrzymująca się duszność, przewlekły kaszel i przewlekłe odkaszczanie plwociny. Ponadto, pacjenci mogą doświadczać zaostrzeń choroby, tj. nagłego pogarszania się objawów, często wymagających dodatkowych interwencji (zaostrzenia ustępujące samoistnie określa się jako łagodne, umiarkowane zaostrzenia wymagają dodatkowych leków, głównie sterydów lub antybiotyków, ciężkie zaostrzenia wymagają hospitalizacji). [GOLD 2018]

### 2.2 Etiologia i patogenеза

Utrzymujące się ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, będące charakterystyczną cechą POChP, spowodowane jest zarówno chorobą drobnych dróg oddechowych (np. przewlekłym zapaleniem oskrzeli) jak i zniszczeniem miąższu płucnego (np. rozedma). Udział poszczególnych czynników jest różny u poszczególnych chorych. [GOLD 2018]

#### 2.2.1 Czynniki rozwoju POChP

POChP rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych. Najważniejszymi czynnikami rozwoju POChP są [Szczeklik 2016, GOLD 2018]:

- palenie tytoniu (do 80% przypadków), także biernie palenie. POChP rozwija się u 15 - 50% palaczy tytoniu;
- narażenie na organiczne i nieorganiczne pyły, związki chemiczne, opary i zanieczyszczenie powietrza w miejscu pracy lub wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń (w tym w następstwie spalania drewna, roślinnych odpadów rolniczych, węgla, itp.);
- czynniki osobnicze (np. genetycznie uwarunkowany niedobór  $\alpha$ 1-antytrypsyny, mała masa urodzeniowa, astma, ciężkie infekcje układu oddechowego infekcje w tym przebyta gruźlica płuc).

Często wskazuje się wiek jako czynnik ryzyka rozwoju POChP, choć nie jest pewne czy starzenie się jest czynnikiem w samym w sobie czy jedynie odbiciem i sumą działania innych czynników ryzyka w ciągu życia. [GOLD 2018]

Rola zanieczyszczenie powietrza w aglomeracjach miejskich jako czynnika rozwoju POChP jest niejasna, choć wydaje się być niewielka w stosunku do palenia tytoniu (u dorosłych). Jednocześnie, wysoki poziom zanieczyszczenia jest szkodliwy u osób z chorobami serca i płuc, a także wpływa negatywnie na funkcję płuc u dzieci (zmniejszenie FEV1). [GOLD 2018]

Skutkiem wdychania dymu papierosowego i innych szkodliwych cząstek jest powstanie stanu zapalnego w płucach – proces ten jest normalną odpowiedzią na tego typu czynniki, zaś u pacjentów z POChP dochodzi do jego modyfikacji, czego konsekwencją jest zjawisko „pułapki powietrznej” i postępujące ograniczenia przepływu powietrza. [GOLD 2018]

### **2.2.2 Mechanizm uszkodzeń płuc w POChP**

Uszkodzenie płuc w POChP jest wynikiem [Szczeklik 2016]:

1. przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu płuc i naczyń płucnych, z udziałem makrofagów i limfocytów T, a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby), w znacznie mniejszym stopniu eozynofiliów (u niektórych chorych, zwłaszcza w okresach zaostrzeń);
2. proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz w miąższu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru  $\alpha$ -antytrypsyny);
3. stresu oksydacyjnego.

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej sekwencji [Szczeklik 2016]:

1. nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego (występuje u części chorych – jeśli występuje, to wynika ze zwiększenia liczby komórek kubkowych i powiększenia gruczołów podśluzówkowych w odpowiedzi na przewlekłe drażnienie dróg oddechowych przez dym papierosowy i inne szkodliwe substancje);
2. ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
3. rozdęcie płuc;
4. zaburzenia wymiany gazowej;
5. rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

Nadmierne wydzielanie śluzu, będące przyczyną wilgotnego kaszlu jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i nie musi się wiązać z ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. [Szczeklik 2016]

Rozedma to zwiększenie przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych. U palaczy tytoniu typowo występuje rozedma środka zrazika, zmiany rozedmowe obejmują głównie górne płaty płuc; mogą się łączyć i tworzyć większe pęcherze. Rozedma całego zrazika zwykle wiąże się z niedoborem  $\alpha$ -antytrypsyny i częściej występuje w płatach dolnych [Szczeklik 2016].

### **2.2.3 Zmiany w drobnych drogach oddechowych**

Głównym miejscem obturacji (zwięzienia) w POChP są drobne oskrzeliki (mierzące <2 mm wewnętrznej średnicy). [Hogg 1968, Van Brabant 1983, Yanaj 1992] Biorąc pod uwagę,



że opór przepływu w rurach jest odwrotnie zależny od redukcji promienia podniesionej do potęgi 4 lub 5, można szacować, że utrata połowy drobnych oskrzelików powinna jedynie podwoić ogólny opór obwodowy ze względu na ich równoległe ułożenie. [McDonough 2011]

Jednakże, opór obwodowy mierzony u pacjentów z POChP jest zwiększony od 4-40-krotnie. [Hogg 1968] To sugeruje, że wzrost oporu w drogach oddechowych związany jest nie z utratą, a raczej ogólnym zwężeniem drobnych oskrzelików. [McDonough 2011] Ponadto, progresja w POChP wiąże się ze wzrostem objętości tkanki w ścianie oskrzelików i gromadzeniem się zapalnego, śluzowego wysięku w ich świetle. [Hogg 2004]

## 2.2.4 Ograniczenie przepływu powietrza

Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest wynikiem zwiększenia oporu (obturacji) w małych oskrzelach i oskrzelikach oraz wzrostu podatności płuc wskutek zmian rozedmowych. Zmniejszenie sprężystości płuc pociąga za sobą zmniejszenie przepływu powietrza podczas spokojnego wydechu i powoduje konieczność użycia mięśni wydechowych, co zwiększa koszt energetyczny oddychania. [Szczeklik 2016]

Bezpośrednie przyczyny obturacji [Szczeklik 2016]:

1. utrata przyczepów przegród międzypęcherzykowych do zewnętrznych ścian oskrzelików i małych oskrzeli, co sprzyja zapadaniu się ich podczas wydechu;
2. zmiany zapalne w ścianie oskrzelików i zwłóknienie okołoskrzelikowe;
3. wypełnienie światła oskrzeli przez komórki zapalne, śluz i wysięk;
4. skurcz mięśni gładkich oskrzeli.

Następstwem utrudnienia wydechu jest uwięzienie powietrza w płucach (zjawisko pułapki powietrznej) i rozdęcie płuc, nasilające się głównie podczas wysiłku fizycznego (rozdęcie dynamiczne), gdy czas wydechu jest zbyt krótki do wystarczającego usunięcia powietrza (pojemności wdechowej) z płuc. W pęcherzykach płucnych ciśnienie po zakończeniu wydechu jest wówczas wyższe niż ciśnienie atmosferyczne. Rozpoczęcie wdechu w takich warunkach wiąże się wówczas z dodatkową pracą mięśni oddechowych, konieczną, aby pokonać podwyższone ciśnienie w pęcherzykach płucnych (tzw. wewnętrzne ciśnienie końcowowydechowe [auto-PEEP]). Rozdęcie płuc powoduje zmniejszenie pojemności wdechowej i zwiększa pracę oddechową, co objawia się dusznością i zmniejszeniem tolerancji wysiłku fizycznego. Uważa się, że u wielu chorych rozdęcie płuc rozwija się wcześniej w przebiegu choroby i jest głównym mechanizmem duszności wysiłkowej w POChP. [Szczeklik 2016].

## 2.2.5 Przyczyny zaostrzeń w przebiegu POChP

Do najczęstszych przyczyn zaostrzeń POChP należą zakażenia układu oddechowego, wzrost zanieczyszczenia powietrza oraz przerwanie leczenia przewlekłego. Pogorszenie stanu chorego na POChP mogą też powodować zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma opłucnowa lub płyn w jamie opłucnej, niewydolność serca, złamanie żeber, a także niektóre leki (β-blokery nieselektywne, leki uspokajające lub nasenne). [Szczeklik 2016]

## 2.3 Rozpoznawanie

POChP należy podejrzewać u każdego pacjenta (szczególnie powyżej 40 roku życia), u którego występują utrzymująca się duszność, przewlekły kaszel, przewlekłe odksztuszanie płuciny i/lub narażenie na czynniki ryzyka tej choroby. W tym kontekście do postawienia diagnozy niezbędne jest badanie spirometryczne – stosunek FEV1/FVC  $< 0,70$  (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza, a zatem i POChP. [Szczeklik 2016, GOLD 2018]

Wytyczne GOLD do oceny nasilenia objawów podmiotowych zalecają test CAT (ang. *COPD Assessment Test*; daje wyniki w zakresie od 0 do 40, wynik  $\geq 10$  wskazuje na duże nasilenie objawów) oraz test CCQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*; wyniki  $> 1-1,5$  wskazują na duże nasilenie objawów, wartości progowe nie zostały jeszcze ustalone). Można także użyć skali mMRC (ang. *modified Medical Research Council*), przy czym służy ona wyłącznie do oceny duszności (wynik  $\geq 2$  wskazuje na duże nasilenie). Skale mMRC i test CAT dobrze korelują z innymi wskaźnikami stanu zdrowia i ryzykiem zgonu. [Szczeklik 2016]

Połączenie oceny objawów podmiotowych oraz spirometrycznej kategorii obturacji wg GOLD oraz oceny ryzyka zaostrzeń pozwala na wyodrębnienie 4 grup chorych (ABCD) na POChP, co stanowi podstawę indywidualizowanego leczenia. [Szczeklik 2016, GOLD 2018] Narzędzie oceny ABCD przedstawiono w Tab. 1.

**Tab. 1. Narzędzie ABCD oceny stanu chorych na POChP [GOLD 2018]**

Ocena objawów i historii zaostrzeń		Ocena objawów (jedna ze skal)	
		mMRC 0-1 CAT $< 10$	mMRC $\geq 2$ CAT $\geq 10$
Historia zaostrzeń	0 lub 1 (nieprowadzące do hospitalizacji)	A	B
	$\geq 2$ lub $\geq 1$ prowadzące do hospitalizacji	C	D

### Badania czynnościowe [Szczeklik 2016, GOLD 2018]

1. spirometria – badanie konieczne do rozpoznania i podstawowe w monitorowaniu POChP. Wg wytycznych GOLD kryterium rozpoznania POChP jest wartość wskaźnika FEV1/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela na poziomie 0,7. Na podstawie wskaźnika FEV1 klasyfikuje się ciężkość obturacji.

**Tab. 2. Klasyfikacja nasilenia ograniczenia przepływu powietrza w POChP (w oparciu o FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).**

Stopień ograniczenia przepływu powietrza	Nasilenie	Klasyfikacja
FEV1 $\geq 80\%$ wn.	lekka	GOLD 1
$50\% \leq$ FEV1 $< 80\%$ wn.	umiarkowana	GOLD 2
$30\% \leq$ FEV1 $< 50\%$ wn.	ciężka	GOLD 3

Stopień ograniczenia przepływu powietrza	Nasilenie	Klasyfikacja
FEV1 < 30% wn.	bardzo ciężka	GOLD 4

Jednakże, przyjęcie jako kryterium stałego punktu odcięcia <0,7 prowadzi do zbyt częstego rozpoznawania POChP u osób w podeszłym wieku i do rzadszego rozpoznawania POChP u dorosłych do 45 rż. U chorych z rozstępem płuc stwierdza się zmniejszenie pojemności wdechowej (IC).

Istnieje jedynie słaba korelacja pomiędzy FEV1, objawami i upośledzeniem stanu pacjenta. Z tego względu zawsze wymagana jest ocena objawów. [GOLD 2018]

2. pletyzmografia – zwiększenie objętości zalegającej (RV), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), całkowitej pojemności płuc (TLC) oraz stosunku objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) w przypadku rozstęcia płuc i/lub rozedmy.
3. badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – zmniejszenie DL<sub>CO</sub> w zaawansowanej rozedmie; pomocne u chorych z dusznością, która wydaje się nieproporcjonalna do stopnia obturacji dróg oddechowych;
4. ocena tolerancji wysiłku, która koreluje z ogólnym stanem zdrowia i rokowaniem:
  - a. testy marszowe – np. test 6-minutowego marszu lub wahadłowy test marszowy (stopniowany lub wytrzymałościowy);
  - b. sercowo-płucną próbę wysiłkową z użyciem bieżni lub cykloergometru;
  - c. monitorowanie aktywności za pomocą akcelerometrów lub innych urządzeń.

#### **Badania obrazowe [Szczeklik 2016]**

1. RTG klatki piersiowej – obniżenie i poziome ustawienie przepony, zwiększenie przejrzystości płuc, na RTG bocznym zwiększenie wymiaru przednio-tylnego i objętości zamostkowej przestrzeni powietrznej; w przypadku nadciśnienia płucnego – zmniejszenie lub brak rysunku naczyniowego na obwodzie płuca, poszerzenie tętnic płucnych, powiększenie prawej komory;
2. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości – pomocne w przypadku wątpliwości diagnostycznych, pozwala rozpoznać typ rozedmy, nasilenie i lokalizację zmian rozedmowych oraz wykryć towarzyszące rozstrzenie oskrzeli;

#### **Badania laboratoryjne [Szczeklik 2016]**

1. morfologia krwi obwodowej – zwiększenie liczby erytrocytów (hematokryt >55%) u chorych z hipoksemią; u części chorych niedokrwistość choroby przewlekłej (normochromiczna, normocytowa);
2. pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej – w niewydolności oddechowej zmniejszenie SaO<sub>2</sub>, hipoksemia, hiperkapnia i kwasica oddechowa. Badania te wykonuje się w celu oceny ciężkości zaostrzeń POChP oraz oceny przewlekłej niewydolności oddechowej;

3. posiew płwociny w przypadku jej ropnego charakteru może ujawniać drobnoustroje odpowiedzialne za zaostrzenie POChP i ich wrażliwość na leki;
4. badania w kierunku niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny – u chorych na POChP w wieku <45 lat (zwłaszcza niepalących tytoniu) lub z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym.

### Inne badania [Szczeklik 2016]

W zaawansowanej POChP stwierdza się w EKG i echokardiografii cechy serca płucnego.

### Rozpoznanie różnicowe [Szczeklik 2016, GOLD 2018]

Szereg chorób daje podobne objawy jak POChP. Należą do nich przede wszystkim astma, rozstrzenie oskrzeli, lewokomorową niewydolność serca, gruźlica, rak płuca; rzadziej zarostowe zapalenie oskrzelików, guza lub ciało obce w drogach oddechowych, nadciśnienie płucne, tracheobronchomalację.

Z kolei w rozpoznaniu różnicowym zaostrzenia POChP należy uwzględnić m.in. zatorowość płucną, odmę opłucnową, lewokomorową niewydolność serca, zaostrzenie w przebiegu rozstrzeni oskrzeli, zaostrzenie astmy oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych.

W Tab. 3. zestawiono najważniejsze elementy charakterystyki chorób dających zbliżone objawy jak POChP, pozwalające na przeprowadzenie rozpoznania różnicowego.

**Tab. 3. POChP i rozpoznanie różnicowe.**

<b>Diagnoza</b>	<b>Główne elementy charakterystyki</b>
POChP	Początek w średnim wieku Objawy powoli postępujące Palenie tytoniu (także w przeszłości) lub ekspozycja na inne rodzaje dymu
Astma	Początek w młodym wieku (często w dzieciństwie) Różnice w objawach z dnia na dzień Pogorszenie objawów w nocy/wczesnym rankiem Obecność alergii, nieżyty nosa lub egzemy Występowanie astmy w rodzinie Otyłość
Zastoinowa niewydolność serca	Prześwietlenie wskazuje powiększenie sylwetki serca, odmę płucną Badania czynności płuc wskazują na ograniczenie objętości, nie przepływu powietrza
Rozstrzenie oskrzeli	Duże ilości ropnej wydzieliny Często związane z infekcją bakteryjną Rozszerzenie oskrzeli, pogrubienie ścian oskrzeli na zdjęciu RTG
Gruźlica	Początek w dowolnym wieku Prześwietlenie wykazuje zajęcie płuc Potwierdzenie mikrobiologiczne Duże lokalne rozpowszechnienie gruźlicy
Zarostowe zapalenie oskrzelików	Początek w młodszym wieku, szczególnie u osób niepalących Możliwe reumatoidalne zapalenie stawów lub ekspozycja na dym papirusowy Obserwowany po przeszczepie płuca lub szpiku kostnego

Diagnoza	Główne elementy charakterystyki
	Badanie metodą tomografii komputerowej wykonane podczas wydechu wskazuje na ognisko hipodensyjne
Rozlane zapalenie oskrzelików	Obserwowane głównie u osób pochodzenia azjatyckiego Większość chorych to niepalący mężczyźni Obecność przewlekłego zapalenia zatok u niemal wszystkich chorych Obecność rozszanych, nie-wielkich zmian o charakterze guzków w płucach na zdjęciu RTG

Powyzsze czynniki sa charakterystyczne dla poszczegolnych chorob, ale nie zawsze wystepuja. Np. u osoby, ktora nigdy nie palila, moze rozwinac sie POChP.

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Większość chorych to wieloletni palacze tytoniu – jedynie 10-20% przypadków to osoby nigdy nie palące tytoniu, najczęściej kobiety. [Szczeklik 2016]

Objawy podmiotowe są nieswoiste i wykazują niewielkie wahania w ciągu dnia i z dnia na dzień (inaczej niż w astmie): przewlekły kaszel, przewlekłe odkrztuszanie płwociny, duszność (początkowo wysiłkowa, później również spoczynkowa). Chorzy na ciężką POChP mogą się skarżyć na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju lub inne objawy depresji lub lęku. [Szczeklik 2016]

Objawy przedmiotowe również są nieswoiste, a ich występowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od przewagi zapalenia oskrzeli lub rozedmy. We wczesnym okresie POChP można nie stwierdzić żadnych nieprawidłowości, zwłaszcza w czasie spokojnego oddychania. W chorobie zaawansowanej stwierdza się wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata), zmniejszoną ruchomość oddechową przepony, wypuk nadmiemie jawny, ściszony szmer pęcherzykowy oraz wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego, niekiedy świsty i furczenia. W ciężkiej POChP stwierdza się używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez „zasnurowane usta”, a w części przypadków także sinicę centralną. W przypadku występowania serca płucnego występują objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej. Często stwierdza się także utratę masy ciała, co ma niekorzystne znaczenie rokownicze. [Szczeklik 2016]

### Przebieg naturalny

POChP ma charakter postępujący, szczególnie gdy nie zostaną wyeliminowane czynniki uszkadzające płuca (głównie palenie tytoniu). Objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli często znacznie wyprzedzają ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, ponadto nie u wszystkich chorych z takimi objawami rozwija się POChP. Obecność przewlekłego zapalenia oskrzeli wiąże się z przyspieszonym pogarszaniem się czynności płuc, większym ryzykiem rozwoju POChP u młodych osób palących tytoń i większym ryzykiem zgonu u chorych na lekką lub umiarkowaną POChP. U wiele osób nie ma objawów klinicznych, mimo że  $FEV_1/FVC$  wynosi  $<0,70$ . [Szczeklik 2016]

O dalszym przebiegu choroby decyduje prawdopodobnie napęd oddechowy. U chorych z małym napędem oddechowym („sini dmuchacze”) wentylacja płuc jest niedostateczna, co prowadzi do hipoksemii i hiperkapnii, często rozwija się u nich także przewlekła niewydolność prawokomorowa, a przyczyną zgonu jest niewydolność serca. Chorzy tacy jednak odczuwają mniejszą duszność i dobrze tolerują wysiłek fizyczny w przeciwieństwie do chorych z dużym napędem oddechowym („różowych sapaczy”), u których skład gazów jest dłużej prawidłowy dzięki hiperwentylacji, co jednak okupione jest dużym wysiłkiem oddechowym. Podczas nawracających zaostrzeń może dojść do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej i w konsekwencji śmierci. [Szczekliki 2016]

Zagrożenie zgonem w POChP określa wskaźnik BODE (określa przeżywalność 4-letnią), uwzględniający poza FEV<sub>1</sub> także BMI, nasilenie duszności (w skali mMRC) i wydolność wysiłkową (dystans 6-minutowego marszu). Sugeruje to, że przebieg naturalny POChP zależy nie tylko od utraty FEV<sub>1</sub>. [Szczekliki 2016]

### **Powikłania i choroby współistniejące**

Wśród powikłań POChP wymienia się nadciśnienie płucne i niewydolność prawej komory serca, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, a także depresję i zaburzenia lękowe. [Szczekliki 2016]

Zaburzenia wymiany gazowej występujące w POChP prowadzą do hipoksemii i hiperkapnii. Hipoksemia jest następstwem zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, co jest spowodowane niejednorodnością wentylacji (pęcherzyki wentylowane szybko, wolno i niewentylowane) i perfuzji (pęcherzyki perfundowane i niewentylowane, tworzące nieanatomiczny przeciek żylny). Hiperkapnia jest zawsze spowodowana hipowentylacją pęcherzykową wskutek niewystarczającej pracy oddechowej w następstwie zmian w mechanice oddychania, które nie są zrównoważone przez ośrodkowy napęd oddechowy. Stan ten odpowiada całkowitej niewydolności oddychania, gdyż hiperkapnii zawsze towarzyszy hipoksemia [Szczekliki 2016].

Nadciśnienie płucne występuje w zaawansowanej POChP i związane jest ze skurczem małych tętnic płucnych wskutek niedotlenienia. Ostatecznie prowadzi do rozrostu błony środkowej ściany tętnic, a następnie przerostu lub rozrostu komórek mięśni gładkich. W naczyniach występuje odpowiedź zapalna (podobna do tej obserwowanej w drogach oddechowych) oraz dysfunkcja komórek śródbłonna. Dodatkowym czynnikiem przyczyniającym się do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym może być utrata włóściwek płucnych w rozedmie. Postępujące nadciśnienie płucne może prowadzić do przerostu prawej komory i ostatecznie do prawokomorowej niewydolności serca. [Szczekliki 2016]

Skutki ogólnoustrojowe POChP są następstwami przewlekłego procesu zapalnego, niedotlenienia, postępującego ograniczenia aktywności fizycznej oraz działań niepożądanych przyjmowanych leków. Wymienia się wśród nich kacheksję, zanik i zaburzenie czynności mięśni szkieletowych, ubytek masy kostnej, pogorszenie nastroju i upośledzenie zdolności poznawczych oraz przewlekłą niedokrwistość [Szczekliki 2016].

Choroby współistniejące przyczyniają się do ciężkości stanu chorego oraz pogorszenia rokowania. Z POChP często współwystępują choroby sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca [POChP pogarsza rokowanie], zaburzenia rytmu serca, udar mózgu), częściej niż w populacji ogólnej występują też cukrzyca i zaburzenia

lękowo-depresyjne. Często występuje również osteoporoza, zwiększone jest ryzyko zachorowania na raka płuca, a współistniejący refluks żołądkowo-przełykowy zwiększa ryzyko zaostrzeń POChP. Obecność rozstrzeni oskrzeli z kolei wiąże się z dłuższym czasem trwania zaostrzeń i większym ryzykiem zgonu [Szczeklik 2016].

### Zaostrzenia

Zaostrzenia definiowane są jako gwałtowne pogarszanie się objawów ze strony układu oddechowego, co skutkuje koniecznością dodatkowej terapii. Zdarzenia te klasyfikowane są jako łagodne (leczone za pomocą krótko działających leków rozszerzających oskrzela, SABD), umiarkowane (leczone za pomocą SABD i antybiotykami, możliwe również dodanie doustnych kortykosteroidów) i ciężkie (wymagające hospitalizacji lub przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym). Ciężkie zaostrzenia mogą być związane z ostrą niewydolnością oddechową. [GOLD 2018]

Ryzyko zaostrzeń można oceniać na 3 sposoby [Szczeklik 2016]:

1. na podstawie spirometrycznej kategorii obturacji wg GOLD:
  - a. GOLD 1 i GOLD 2 ( $FEV_1 \geq 50\%$  wn.) – ryzyko małe;
  - b. GOLD 3 i GOLD 4 ( $FEV_1 < 50\%$  wn.) – ryzyko duże;
2. na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy:
  - a. 0 lub 1 – ryzyko małe;
  - b.  $\geq 2$  – ryzyko duże;
3. na podstawie hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy (przebyta hospitalizacja świadczy o dużym ryzyku).

Czynnikiem ryzyka zaostrzeń może być również większa liczba eozynofili w krwi (szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie). [GOLD 2018]

W badaniu przeprowadzonym w Polsce, na 445 pacjentach z POChP o różnym nasileniu (2 lata obserwacji) obserwowano przeciętnie 1,3, 1,4, 1,7 oraz 3,4 zaostrzenia w przypadku choroby łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej i bardzo ciężkiej. Częstość zaostrzeń w grupie z bardzo ciężką chorobą była istotnie statystycznie większa w stosunku do pozostałych grup ( $p < 0,01$ ). Stwierdzono również odwrotną korelację pomiędzy liczbą zaostrzeń i funkcjonalną jakością życia u pacjentów z umiarkowaną i ciężką POChP. [Rubinsztajn 2016]

### Rokowanie

Niezależnie od leczenia, rokowanie może poprawić zaprzestanie palenia tytoniu dzięki zwolnieniu tempa utraty  $FEV_1$ . Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaostrzenia oraz obecność powikłań, w szczególności serca płucnego. [Szczeklik 2016]

Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi około 50%, zaś przy występującej hiperkapnii około 47% w ciągu 24 miesięcy. Dane te wskazują, iż pacjenci nie wracają do poprzedniego, stabilnego stanu sprzed zaostrzenia, lecz odczuwają skutki zwiększonego stanu zapalnego

dróg oddechowych, przyspieszonego pogarszanie funkcji płuc czy zwiększonego zasiedlenia bakteryjnego, przez co stają się bardziej podatni na kolejne zaostrzenia. Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa. [Szczeklik 2016, Blasi 2014]

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

POChP należy do głównych przyczyn przewlekłej chorobowości i umieralności na świecie. Szacuje się, że w 2015 r. POChP spowodowało około 3 miliony zgonów, co odpowiada około 5% umieralności globalnej. [WHO 2016] Liczba osób dotkniętych POChP wzrasta – do 2030 r. POChP może stać się 3 główną przyczyną umieralności i 7 w kategorii obciążenia chorobą, chyba że zostaną podjęte działania mające na celu ograniczenie czynników ryzyka. [Khakban 2016]

Znaczenie epidemiologiczno-społeczne POChP jest zapewne niedoszacowane, ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych, błędne diagnozowanie oraz niespójne wykorzystywanie klasyfikacji ICD przy określaniu przyczyn zgonów w związku z POChP.

### 2.5.1 Epidemiologia

#### 2.5.1.1 Zapadalność

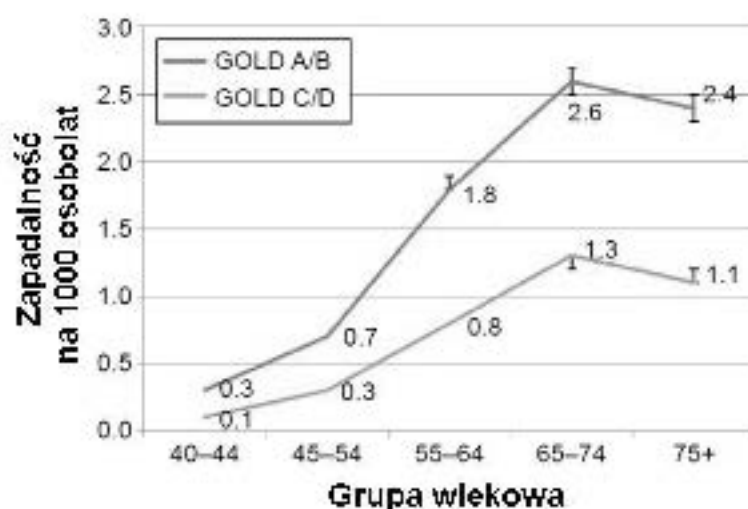
Trudno określić dokładną zapadalność na POChP, gdyż chorzy często oceniają swój stan zdrowia lepiej niż w rzeczywistości, a także nie zwracają uwagi na nieprawidłowości, gdy nie wpływają one ograniczająco na ich styl życia lub życie rodzinne. [Kupryś-Lipińska 2014]

Badanie populacyjne przeprowadzone w Norwegii wykazało, że skumulowana, ważona wielkością populacji zapadalność na klinicznie zdiagnozowaną POChP (bez względu na stopień nasilenia choroby) wynosiła 6,1% w czasie 9 lat, co daje roczną zapadalność na poziomie około 0,7%. Dla poszczególnych grup określonych przez wytyczne GOLD, 9-letnia skumulowana zapadalność na łagodną, umiarkowaną i ciężką postać POChP wyniosła odpowiednio 1,6%, 3,7% i 0,8%. [Johannsen 2005] W okresie 25 lat (1976 do 2004) badanie funkcjonalności płuc przeprowadzone w ogólnej populacji Danii, zapadalność na ciężką/bardzo ciężką postać POChP wynosiła 3,6% (brak różnic pomiędzy płciami). [Løkke 2006]

Badanie przeprowadzone w ostatnich latach (2009-2013) w Wielkiej Brytanii pozwala szacować, że ogólna 5-letnia zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wynosiła 2,2 na 1000 osobolat, co przekłada się na 1,5 na 1000 osobolat dla grup A/B i 0,7 na 1000 osobolat dla grup C/D wg wytycznych GOLD. We wszystkich grupach zapadalność była najwyższa w kategorii wiekowej 65-74 lat. Zapadalność (niestandaryzowana) była wyższa dla mężczyzn niż kobiet w obu wyróżnionych grupach: 1,7 i 1,4 na 1000 osobolat w grupie A/B oraz 0,8 i 0,6 na 1000 osobolat w grupie C/D. Zapadalność na POChP w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Rys. 1. [Raluy-Callado 2015]



Rys. 1. Zapadalność na POChP w poszczególnych grupach wiekowych.



Źródło: Raluy-Callado 2015

### 2.5.1.2 Rozpowszechnienie

Ostatnie szacunki ogólnej chorobowości POChP wahają się w zakresie od 1,7% w Wielkiej Brytanii do 19,4% w Kolumbii. [Haughney 2014, Ciapponi et al, 2014] Badania z Finlandii, Bangladeszu, Wietnamu i Ameryki Łacińskiej wskazują, że POChP jest częstsze wśród mężczyzn i w starszych grupach wiekowych. [Lâm 2014, Alam 2015, Ciapponi 2014, Fabricius 2011] Występowanie takich czynników jak palenie tytoniu, astma, niski poziom edukacji, praca fizyczna, korzystanie z paliw stałych oraz lokalizacja wiejska również wpływają na większą chorobowość. [Alam 2015]

Mało jest danych dotyczących chorobowości POChP w podziale na grupy GOLD. Dane z krajów Ameryki Łacińskiej i Karaibów, gdzie występowanie POChP określa się jako wysokie, wskazują na niskie (0,9%) rozpowszechnienie ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci choroby (odpowiednio 0,7% i 0,2%) w populacji ogólnej. Z kolei w subpopulacji podwyższonego ryzyka (osoby palące, narażone na dym pochodzący ze spalania biomasy lub pyły czy chemikalia), rozpowszechnienie ciężkiej lub bardzo ciężkiej postaci POChP oszacowano na 8,6% (odpowiednio 6,2% i 2,4% dla ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci choroby). [Ciapponi 2014]

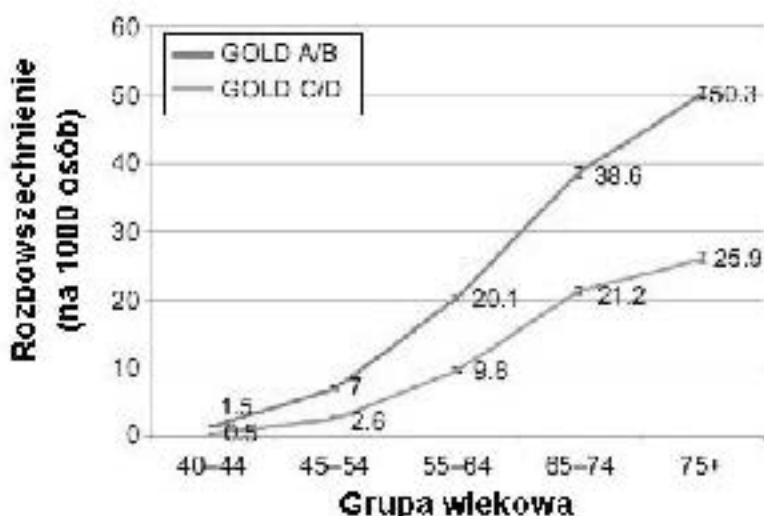
Wyniki badania NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych w latach 2007-2010, w którym przebadano 9024 osoby, mówią o rozpowszechnieniu POChP (definiowanego spirometrycznie) na poziomie 13,5%. W tak zdefiniowanej populacji u jedynie 0,7% pacjentów stwierdzono ciężką obturację. [Ford 2013] Podobne wartości pochodzą z Finlandii, gdzie w badaniu przeprowadzonym w populacji ogólnej (n=628), u 0,6% uczestników zdiagnozowano ciężką postać POChP. [Kainu 2013]

Z kolei analiza danych pochodzących z 22 badań, przeprowadzonych w 7 krajach Europy i Stanach Zjednoczonych w populacjach z POChP (15 632 pacjentów, 70 184 osobolat), mówi o rozpowszechnieniu ciężkiej lub bardzo ciężkiej postaci POChP na poziomie 39% (odpowiednio 28% i 11% dla ciężkiej i bardzo ciężkiej POChP). Biorąc pod uwagę kryteria

GOLD z 2011 r., klasyfikujące chorych z uwagi na ograniczenie przepływu powietrza, rozpowszechnienie poszczególnych kategorii POChP wynosiło: A – 37,8%, B – 18,6%, C – 12,5% oraz D – 31,0% [Soriano 2015]

Badanie przeprowadzone w ostatnich latach (2009-2013) w Wielkiej Brytanii pozwala szacować, że 5-letnia chorobowość, standaryzowana z uwagi na wiek i płeć wynosi 33,0 na 1000 osobolat, co odpowiada wielkości równej 21,9 na 1000 osobolat w przypadku kategorii A/B oraz 11,1 na 1000 osobolat dla kategorii C/D. W obu grupach rozpowszechnienie wzrastało wraz z wiekiem i było większe w grupie mężczyzn niż kobiet. Rozpowszechnienie POChP w różnych grupach wiekowych przedstawiono na Rys. 2. [Raluuy-Callado 2015]

**Rys. 2. Rozpowszechnienie POChP w poszczególnych grupach wiekowych**



Źródło: Raluuy-Callado 2015

### 2.5.1.3 Śmiertelność

Okolo 3 miliony osób zmarło w 2012 r. z powodu POChP w 2015 r., co stanowiło 5% zgonów na świecie. [WHO 2016] Co więcej, wskaźniki śmiertelności różnią się znacznie pomiędzy osobami w tym samym wieku z POChP i bez tego schorzenia – śmiertelność w grupie z POChP jest prawie 10 razy większa niż u osób bez POChP. [Alfonso 2011]

Z kolei analiza danych pochodzących z 22 badań, przeprowadzonych w 7 krajach Europy i Stanach Zjednoczonych w populacjach z POChP (15 632 pacjentów, 70 184 osobolat), mówi o zależności pomiędzy nasileniem choroby a śmiertelnością (ogółem), przy zwiększeniu ryzyka zgonu odpowiednio 5,7- i 3,5-krotnie dla bardzo ciężkiej i ciężkiej choroby w stosunku do postaci łagodnej POChP. Współczynniki śmiertelności w zależności od nasilenia ciężkości choroby przedstawiono w Tab. 4. [Soriano 2015]

**Tab. 4. Śmiertelność w przeliczeniu na 1000 osobołat.**

Nasilenie choroby	Mężczyźni (n=10 751)	Kobiety (n=4881)	Razem (n=15 632)
Łagodne (GOLD 1)	25,5	13,8	21,1
Umiarkowane (GOLD 2)	45,6	26,9	39,3
Ciężkie (GOLD 3)	83,5	46,8	73,2
Bardzo ciężkie (GOLD 4)	130,8	96,8	121,1

Źródło: Soriano 2015

Do niedawna obserwowano tendencje wzrostowe śmiertelności (w czasie 30-40 lat). [Rycroft 2012] Ostatnio jednak stwierdza się mniej zgonów wśród mężczyzn w niektórych krajach, przy stabilizacji lub dalszym wzroście śmiertelności wśród kobiet. Zjawisko to łączone jest z różnicami związanymi z paleniem tytoniu pomiędzy płciami.

## 2.5.2 Obciążenie chorobą

POCHP stanowi znaczne obciążenie dla chorych, społeczeństw oraz opieki zdrowotnej. Przewiduje się, że znaczenie tej choroby wzrośnie w najbliższych dekadach, w związku ze zwiększeniem ekspozycji na czynniki ryzyka oraz starzeniem się społeczeństw. [ERS 2013]

W celu określenia obciążenia POChP wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. [WHO DALY 2015] Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) są najbardziej wszechstronną miarą zdrowia ludności i łączą stopień niepełnosprawności i śmiertelności związanej z chorobą w jedną wartość.

Dane z badania Global Burden of Disease (GBD) wskazują, że w 2015 r. w Polsce, POChP związane było z utratą 211,6 tys. lat życia (YLL, ang. *years of life lost*), 41,0 tys. lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD, *years lost due to disability*) oraz 252,6 tys. DALY. [GHE 2015]

Jak wszystkie choroby przewlekłe, POChP związane jest zarówno z bezpośrednimi kosztami medycznymi (koszty rozpoznania, leczenia, profilaktyki, rehabilitacji), jak i kosztami pośrednimi. Koszty pośrednie wynikają z niepełnosprawności (przede wszystkim z nieobecności w pracy) oraz śmiertelności powodowanych przez POChP. Szacuje się, że całkowite koszty związane z POChP w 2012 r. w Stanach Zjednoczonych wynosiły około 50 miliardów USD, w tym 30 miliardów USD kosztów bezpośrednich i 20 miliardów USD kosztów pośrednich. Istnieje bezpośredni związek pomiędzy ciężkością POChP a kosztami opieki nad pacjentem. [Guarascio 2013]

Szacowane bezpośrednio i pośrednio koszty POChP w Europie w 2011 r. wynosiły odpowiednio 23,3 i 25,1 miliarda EUR. Ponadto, biorąc pod uwagę stratę 1873 tys. DALY, co można przełożyć na 93 miliardy EUR, rzeczywisty koszt POChP w Europie wynosił 141,4 miliarda EUR. [ERS 2013]

Trzy najważniejsze czynniki, wpływające na ekonomiczne i społeczne koszty POChP, to nasilenie choroby oraz obecność zaostrzeń i chorób współistniejących. Zatem,

priorytetem powinny być działania (interwencje) mające na celu opóźnienie progresji choroby, zapobiegające zaostrzeniom i redukujące ryzyko wystąpienia chorób współistniejących. [Lopez 2016]

### **Zaostrzenia i choroby współistniejące**

Zaostrzenia wymagające hospitalizacji są znaczącym czynnikiem prognostycznym krótszego przeżycia, bez względu na stopień nasilenia POChP. [GOLD 2018] Stan pacjentów gwałtownie się pogarsza po drugim ciężkim zaostrzeniu, obserwuje się również zwiększoną śmiertelność w kolejnych tygodniach. [Suissa 2012] Ryzyko zgonu zwiększa się wraz z częstością ciężkich zaostrzeń, szczególnie jeśli wymagają hospitalizacji. [Soler-Cataluna 2005] U wszystkich pacjentów z ciężką i bardzo ciężką POChP stwierdza się niższą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) po wystąpieniu zaostrzenia, co sugeruje utrzymujący się wpływ tych zdarzeń na stan chorych, także po okresie ich bezpośredniej, klinicznej manifestacji. [Solem 2013] Prewencje zaostrzeń tj. redukcja ich częstotliwości i nasilenia stanowi jeden z fundamentalnych celów w leczeniu POChP. Zaostrzenia (m.in. częstość zaostrzeń, odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem, czas do wystąpienia zaostrzenia) stanowią główny klinicznie istotny punkt końcowy stosowany do oceny skuteczności leków o działaniu przeciwzapalnym w leczeniu POChP. [GOLD 2018]

Występowanie chorób współistniejących zwiększa się wraz z ciężkością POChP. Wyjątkiem są choroby sercowo-naczyniowe oraz metaboliczne, które występują rzadziej u pacjentów z bardzo ciężką chorobą, być może ze względu na wysoką śmiertelność związaną z tym stadium choroby. [Dal Negro 2015]

Metody oceny HRQoL, zarówno specyficzne dla POChP jak i ogólne, biorące pod uwagę fizyczne, psychologiczne i społeczne czynniki, pozwalają na określenie obciążenia związanego z POChP, wykraczającego poza parametry funkcjonowania płuc. Zmniejszenie HRQoL u pacjentów z POChP związane jest przede wszystkim z dużym nasileniem duszności, niepełnosprawnością fizyczną, depresją i stanami lękowymi, a także zaostrzeniami. [Jones 2011]

### **Obciążenie społeczne**

Zarówno funkcjonowanie fizyczne jak i aktywność społeczna maleją wraz z nasileniem POChP. [Lin 2014] Ponadto, pacjentów z ciężką POChP charakteryzuje wysoki absenteizm (7,1%) oraz duża niepełnosprawność w zakresie pracy i aktywności (37,1% i 38,5%). [Dhamane 2015]

Badanie przeprowadzone w Szwecji wskazuje, że głównym czynnikiem kosztów pośrednich bez względu na nasilenie POChP jest spadek produktywności z powodu wcześniejszego przejścia na emeryturę. Co więcej, rozkład kosztów nie jest jednorodny – choć pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP stanowili jedynie 3% populacji w badaniu, generowali 14% kosztów. [Jansson 2013]

Szacuje się, że około 40% chorych na POChP w wieku produkcyjnym przedwcześnie wycofuje się z rynku pracy, co prowadzi do strat na poziomie pacjenta rzędu 200 tys GBP (wartości z 2011 r.). Chorzy zaprzestają pracy w wieku około 54 lat, co ma duże znaczenie społeczne i ekonomiczne, szczególnie w krajach, w których wiek emerytalny jest wyższy. [Fletcher 2011]

## Koszty leczenia zaostrzeń

Koszty leczenia zaostrzeń są znaczne i rosną wraz z nasileniem POChP, szczególnie w przypadku pacjentów hospitalizowanych (zwykle 3 lub 4 stopień GOLD). Badanie przeprowadzone w Skandynawii wskazuje, że ponad 75% pacjentów hospitalizowanych miało ciężką lub bardzo ciężką postać choroby, 24% wymagało dłużej terminowej terapii tlenowej, 45% miało współistniejące choroby sercowo-naczyniowe a 11% cukrzycę. [Janson 2006] Liczba hospitalizacji związanych z POChP wciąż rośnie, pomimo spadających współczynników palenia papierosów. [Khakban 2017]

W analizie porównawczej kosztów leczenia zaostrzeń w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych oszacowany koszt leczenia zaostrzenia w warunkach szpitalnych wyniósł 4137,9 PLN i był 6 razy wyższy od całkowitego kosztu leczenia zaostrzenia w warunkach ambulatoryjnych (446,9 PLN). [Jahnz-Rózyk 2008] Inna analiza przeprowadzona w warunkach polskich mówi o koszcie leczenia ciężkiego zaostrzenia w POChP na poziomie 2444 PLN (dane z 2015 r.). [Bandurska 2015]

Poprawa w zakresie FEV1 i SGRQ jest kluczowa w zapobieganiu zaostrzeń. Istnieje związek między poprawą tych parametrów a ryzykiem zaostrzeń. [Toy 2010, Martin 2016]

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

### 2.6.1 Cel leczenia

Celem leczenia jest zmniejszenie objawów (także poprawa tolerancji ćwiczeń fizycznych oraz polepszenie ogólnego stanu zdrowia) oraz zapobieganie progresji choroby, zaostrzeniom i redukcja ryzyka zgonu. [GOLD 2018] Wytyczne GOLD definiują te cele w dwóch kategoriach - zmniejszenia nasilenia objawów i redukcji ryzyka - patrz Rys. 3. Pierwszy z tych elementów jest przedmiotem leczenia doraźnego, podczas gdy drugi dotyczy redukcji ryzyka przyszłych objawów (prewencji).

**Rys. 3. Cele leczenia wg GOLD 2018.**



Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie zależy głównie od ciężkości choroby i obejmuje [Szczekliak 2016]:

1. całkowite zaprzestanie palenia tytoniu (jest to jedyny sposób zwolnienia postępu choroby), unikanie narażenia na biernie palenie oraz zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i biernie palenie;
2. rehabilitację, obejmującą m. in. edukację, ćwiczenia fizyczne oraz poradnictwo i leczenie żywieniowe;
3. leczenie przewlekłe:
  - a. leczenie farmakologiczne – opisane poniżej;
  - b. leczenie tlenem – u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową długotrwałe podawanie tlenu (domowe leczenie tlenem) zwiększa przeżywalność, a ponadto ma korzystny wpływ na hemodynamikę (m.in. dzięki zmniejszeniu hematokrytu) wydolność wysiłkową i stan psychiczny;
  - c. wspomaganie wentylacji – u chorych na bardzo ciężką POChP (grupa D), szczególnie tych z nasiloną hiperkapnią pomimo optymalnej farmakoterapii można rozważyć zastosowanie nieinwazyjnego wspomagania wentylacji łącznie z terapią tlenową;
4. leczenie zaostrzeń – u każdego chorego należy zastosować krótko działający  $\beta_2$ -mimetyk i GKS – prednizon. Dodatkowo można zastosować lek przeciwocholinergiczny. Niektórzy chorzy wymagają także zastosowania antybiotykoterapii, hospitalizacji lub przyjęcia na oddział intensywnej terapii;
5. leczenie operacyjne – w wybranych grupach chorych wykonuje się wycięcie pęcherzy rozemnowych (bullektomia) oraz operacje zmniejszenia objętości płuc. Chorych spełniających ściśle określone kryteria (ustalone przez GOLD – wskaźnik BODE 7-10 i  $\geq 1$  z następujących: przebyte zaostrzenie z ostrą hiperkapnią, nadciśnienie płucne i/lub serce płucne pomimo tlenoterapii, FEV1 <20% wn. i DL<sub>CO</sub> <20% wn. lub jednorodnie rozmieszczenie rozemnowy) zaleca się umieszczenie na liście oczekujących na przeszczep płuc.

Wskazane są również określone szczepienia.

## 2.6.2 Leczenie farmakologiczne

**W niniejszej pracy przyjęto konwencję nazewnictwa leków, w którym rozdzielanie substancji za pomocą symbolu „/” oznacza połączenie lekowe w jednym inhalatorze, natomiast rozdzielanie za pomocą symbolu „+” oznacza osobne inhalatory.**

Celem leczenia farmakologicznego jest redukcja objawów, częstości i nasilenia zaostrzeń, a także poprawa stanu pacjenta i tolerancji wysiłku fizycznego a także prewencja przyszłych zaostrzeń, hospitalizacji, terapii ratunkowych etc. Brak jednoznacznych dowodów klinicznych, wskazujących na możliwość długoterminowego oddziaływania na procesy zachodzące w płucach przez jakąkolwiek grupę leków. Ze względu na różnice pomiędzy nasileniem objawów i zaostrzeń i stopniem ograniczenia przepływu powietrza, metody leczenia dopasowuje się do potrzeb poszczególnych pacjentów. [GOLD 2018] Istotnym celem

definiowanym przez wytyczne GOLD jest redukcja ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Warto podkreślić, że zaostrzenia wiążą się z koniecznością częstszych hospitalizacji, zatem prewencja zaostrzeń będzie prowadzić również do zmniejszenia częstości hospitalizacji.

W leczeniu POChP stosuje się przede wszystkim wziewne leki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy – w zależności od stanu pacjenta i historii zaostrzeń (kategorii ABCD) stosowana jest monoterapia lub terapia złożona (w tym w formie preparatów złożonych) lekami B2-adrenergicznymi i przeciwcholinergicznymi, uzupełniona wziewnym kortykosteroidem (jeśli zachodzi taka potrzeba, tj. u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą z zaostrzeniami). Stosowanie pochodnych ksantyny nie jest zalecane ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa. W szczególnych przypadkach (nawracające zaostrzenia w grupie chorych z kategorii D) można zastosować również roflumilast (niesteroidowy lek przeciwzapalny, inhibitor fosfodiesterazy cAMP typu 4 – PDE4) lub makrolidy (szczególnie atrakcyjne są erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna). [GOLD 2018, Mammen 2012]

### 2.6.2.1 Leki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy wziewne

Leki rozszerzające oskrzela pozwalają na zwiększenie FEV1 i/lub zmianę innych parametrów spirometrycznych. Ich mechanizm działania opiera się na zmianie napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych. Wyróżnia się dwie klasy leków rozszerzających oskrzela: leki B2-adrenergiczne i przeciwcholinergiczne (blokujące receptory muskarynowe). Bez względu na klasę leków zależność dawka-odpowiedź jest stosunkowo płaska – zwiększanie dawki leku B2-adrenergicznego lub przeciwcholinergicznego o rząd wielkości może być korzystne w leczeniu epizodów ostrych, ale niekoniecznie w chorobie stabilnej. Leki rozszerzające oskrzela w POChP są stosowane przez pacjentów w trybie regularnym w celu zapobiegania lub redukcji objawów. Obserwuje się zależność toksyczności od dawki. [GOLD 2018] Wyróżnia się krótko i długo działające leki rozszerzające oskrzela. Regularne stosowanie leków krótko działających nie jest zalecane (dlatego [tak jak leki złożone, w których skład wchodzi] zostały pominięte w poniższym zestawieniu. Zestawienie powszechnie stosowanych w leczeniu stabilnej POChP leków przedstawiono w Tab. 5. [GOLD 2018] W tabeli nie uwzględniono Trimbow\*, gdyż został on zarejestrowany w sierpniu 2017 r. (wytyczne GOLD 2018 przygotowywane były w 2016 r.).

**Tab. 5. Długo działające leki powszechnie stosowane w leczeniu POChP i ich stałe połączenia, w tym z kortykosteroidami wziewnymi.**

Lek	Rodzaj inhalatora i dawka (µg)*	Okres działania (h)	Status w Polsce †
Leki B2-adrenergiczne (LABA)			
Airformoterol	(tylko nebulizator)	12	Niedostępny
Formoterol	4,5-9 (MDI i DPI)	12	Refundowany, 4,5-12 µg
Indakaterol	75-300 (DPI)	24	Refundowany, 150-300 µg
Olodaterol	2,5, 5 (SMI)	24	Dostępny (2,5 µg), refundowany tylko w połączeniu z tiotropium
Salmeterol	25-50 (MDI i DPI)	12	Refundowany, 25-50 µg
Leki przeciwcholinergiczne (LAMA)			

Lek	Rodzaj inhalatora i dawka (µg)*	Okres działania (h)	Status w Polsce †
Bromek akliidyny	400 (MDI i DPI)	12	Dostępny (ok 300 - 350 µg), nie refundowany
Bromek glikopironium	15,6 and 50 (DPI)	12-24	Refundowany (44 µg)
Bromek tiotropium	18 (DPI), 2,5 i 5 (SMI)	24	Refundowany (2,5 - 18 µg)
Bromek umeklidyniowy	62,5 (DPI)	24	Refundowany (55 µg)
Stałe połączenia LABA/LAMA			
Formoterol /bromek akliidyny	12/400 (DPI)	12	Dostępny, nie refundowany
Formoterol /bromek glikopironium	9,6/14,4 (MDI)	12	Niedostępny
Indakaterol / bromek glikopironium	27,5/15,6 i 110/50 (DPI)	12-24	Refundowany
Olodate rol /tiotropium	5/5 (SMI)	24	Refundowany
Wilanterol /bromek umeklidyniowy	25/62,5 (DPI)	24	Refundowany
Stałe połączenia LABA/ICS			
Formoterol /beklometazon	6/100 (MDI i DPI)	–	Refundowany
Formoterol /budezonid	4,5/160 (MDI), 4,5/80, 9/320 (DPI), 9/160(DPI)	–	Refundowany
Formoterol /mometazon	10/200, 10/400 (MDI)	–	Niedostępny
Salmeterol /flutykazon	5/100, 50/250, 5/500 (DPI), 21/45, 21/115, 21/230 (MDI)	–	Refundowany
Wilanterol /flutykazon	25/100 (DPI)	–	Dostępny, nie refundowany

\*Zgodnie z informacjami z GOLD 2018. W Polsce mogą być dostępne inne prezentacje – leki złożone występują w innych dawkach, ale ze względu na dużą różnorodność nie przytoczono tych informacji w tabeli. †W oparciu o Obwieszczenie MZ i [www.bil.aptek.pl](http://www.bil.aptek.pl) (dostęp: 2017.08.30)  
DPI – inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); MDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*); SMI – inhalator mgiełkowy (ang. *soft mist inhaler*)

### 2.6.2.2 Terapia złożona

Terapia złożona z leków rozszerzających oskrzela, opartych na różnych mechanizmach działania może zwiększać działanie rozszerzające oskrzela przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych w stosunku do terapii opartej na zwiększaniu dawki jednego leku. [Cazzola 2010, GOLD 2018] Istnieje wiele dostępnych opcji terapeutycznych, oferujących związki z różnych grup w jednym urządzeniu.

Dowody wskazują, że [GOLD 2018]:

- LABA i LAMA znacząco poprawiają funkcję płuc; pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie duszności, stanu zdrowia; redukcją liczbę zaostrzeń (klasa dowodów A);



- Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą poprawę w zakresie FEV1 i zredukowanie objawów w stosunku do monoterapii (klasa dowodów A);
- Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą redukcję zaostrzeń w stosunku do monoterapii (klasa dowodów B) lub terapii złożonej z LABA i ICS (klasa dowodów B);
- Połączenie ICS i LABA skuteczniej niż każdy z leków z osobna poprawia funkcję płuc i stan zdrowia pacjenta oraz redukuje liczbę zaostrzeń u chorych z zaostrzeniami i umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP (klasa dowodów A);
- Terapia potrójna, złożona z ICS, LAMA i LABA poprawia funkcję płuc, pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie duszności i stanu zdrowia oraz redukuje liczbę zaostrzeń w stosunku do terapii złożonej ICS i LABA lub monoterapii LAMA (klasa dowodów B).

Warto w tym miejscu dodać informacje pochodzące z omawianego w analizie klinicznej badania TRIBUTE, który wykazał wyższość terapii potrójnej prowadzonej z użyciem produktu Trimbow® (LABA/LAMA/ICS) w stosunku do terapii skojarzonej LABA/LAMA (Ultribo).

Rozpoczęcie terapii trójlekowej (wziewnej), złożonej z LABA, LAMA i ICS może nastąpić poprzez różne podejścia [Brusselle 2015]. Terapia taka może poprawiać funkcję płuc oraz wyniki raportowane przez pacjenta. [Welte 2009, Singh 2008, Jung 2012, Hanania 2012] Dodanie LAMA do terapii LABA+ICS poprawia funkcję płuc i wyniki raportowane przez pacjenta, w szczególności w zakresie ryzyka zaostrzeń. [Singh 2008, Frith 2015, Siler 2016, Singh 2016]

### 2.6.2.3 Algorytmy leczenia

GOLD 2018 proponuje algorytmy leczenia farmakologicznego dopasowane do stanu pacjenta opisanego systemem ABCD. Zwraca się uwagę na brak bezpośrednich dowodów, uzasadniających obecne rekomendacje terapeutyczne w grupach C i D – wytyczne te mogą ulec zmianie, gdy pojawią się nowe dowody. [GOLD 2018]

#### Grupa A

- Wszystkim pacjentom z grupy A powinien zostać zaproponowany lek rozszerzający oskrzela, wybrany na podstawie efektywności w zakresie duszności. Może to być lek krótko lub długo działający;
- Leczenie powinno być kontynuowane o ile stwierdzi się korzyść w zakresie kontroli objawów;

#### Grupa B

- Terapię należy rozpocząć od długo działającego leku rozszerzającego oskrzela. Zalecane są długo działające wziewne leki rozszerzające oskrzela, gdyż są skuteczniejsze niż leki krótko działające;
- Brak dowodów, by stwierdzić wyższość którejś z klas długo działających leków rozszerzających oskrzela w zakresie kontroli objawów w tej grupie pacjentów. Decyzje należy podejmować indywidualnie, w oparciu o odczucia pacjenta;

- U pacjentów z utrzymującą się dusznością pomimo monoterapii zaleca się terapię złożoną z 2 leków rozszerzających oskrzela;
- U pacjentów z ciężką dusznością leczenie można rozpocząć od podania 2 leków rozszerzających oskrzela;
- Jeśli uzupełnienie terapii drugim lekiem rozszerzającym oskrzela nie zwiększa kontroli objawów, zaleca się powrót do monoterapii;
- U pacjentów z tej grupy stwierdza się choroby współwystępujące, które mogą wpływać na objawy i rokowanie.

### **Grupa C**

- Terapia początkowa powinna opierać się na jednym długo działającym leku rozszerzającym oskrzela. Zaleca się rozpoczęcie terapii od LAMA, ze względu na dostępne dowody wskazujące na większą skuteczność takich leków w zapobieganiu zaostrzeń w tej grupie pacjentów;
- Chorzy z utrzymującymi się zaostrzeniami mogą odnieść korzyść z dodania drugiego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela (LABA+LAMA) lub z leczenia złożonego LABA+ICS. Biorąc pod uwagę, że ICS zwiększa ryzyko zapalenia płuc u niektórych pacjentów, pierwszym wyborem powinno być LABA+LAMA. Warto w tym miejscu podkreślić, że rekomendacja GOLD opiera się na opinii ekspertów i nie jest poparta badaniami klinicznymi. Jednocześnie Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy EMA w dokumencie EMA/197713/2016 z 18 marca 2016 roku potwierdził, że pacjenci z POChP leczeni wziewnymi kortykosteroidami są narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia płuc, niemniej Komitet podkreślił, że korzyści wynikające z wdychanych kortykosteroidów nadal przewyższają ryzyko. [PRAC]

### **Grupa D**

- Zaleca się rozpoczęcie leczenia od terapii podwójnej LABA+LAMA;
- U niektórych pacjentów, u których w dalszym ciągu występują zaostrzenia pomimo leczenia LABA+LAMA, zaleca się dwa alternatywne podejścia:
  - o Przejście na terapię trójlekową LABA+LAMA+ICS;
  - o Zmianę terapii na LABA+ICS, lecz jeśli nie uzyskuje się korzyści w zakresie zaostrzeń/objawów, można uzupełnić terapię LAMA.
- U pacjentów leczonych LABA+LAMA+ICS, u których wciąż występują zaostrzenia, zaleca się rozważenie następujących opcji:
  - o Uzupełnić terapię o roflumilast, u pacjentów z FEV<sub>1</sub> <50% wn. i przewlekłym zapaleniem oskrzeli, szczególnie jeśli byli co najmniej raz hospitalizowani z powodu zaostrzenia w ciągu ostatniego roku;
  - o Dodać makrolid (najlepsze dowody dostępne są dla azytromycyny). Należy wziąć pod uwagę rozwój oporności w podejmowaniu decyzji;

- o Zaprześcić stosowania ICS. Zalecenie to uzasadniają brak skuteczności i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym zapalenia płuc), a także dowody wskazujące na brak istotnych niekorzystnych zdarzeń związanych z takim postępowaniem.

### 2.6.3 Niezaspokojone potrzeby w leczeniu stabilnej POChP

Pacjenci z POChP są często źle diagnozowani lub ich stan nie jest wystarczająco dobrze opisany, co skutkuje nieoptymalnym leczeniem, a w konsekwencji również zaostrzeniami i progresją choroby. [Samaria 2014] Łagodne lub umiarkowane POChP może być „przegapiane” przez chorych, jeśli nie wpływa istotnie na ich styl życia lub życie rodzinne. [Kupryś-Lipińska 2014] Co więcej, nawet 34% pacjentów zgłaszających się do szpitala w związku z zaostrzeniem jest niezdiagnozowana, choć jedna trzecia z nich ma ciężką POChP. [Bastin 2010]

POChP jest nie tylko chorobą nieuleczalną, ale również słabo kontrolowaną przez dostępne leki, które nie pozwalają na całkowite wyleczenie stanów zapalnych ani nie zapobiegają niszczeniu tkanki płuc czy pogarszaniu się ich funkcjonowaniu. [Kaplan 2013]

#### 2.6.3.1 Technika inhalacji

W przypadku leków wziewnych opanowanie prawidłowej techniki postępowania się inhalatorem ma olbrzymie znaczenie. Leki wziewne mogą być podawane poprzez nebulizatory lub inhalatory (także aktywowane wdechem) ciśnieniowe z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*, MDI), proszkowe (ang. *dry powder inhaler*, DPI) czy mgiełkowe (ang. *soft mist inhaler*, SMI), jednak nie wszystkie leki są dostępne dla każdego z typów inhalatorów. Częstki  $>5 \mu\text{m}$  osadzają się przede wszystkim w części ustnej gardła, a więc żeby dostarczyć leki do dolnych dróg oddechowych i płuc należy wytworzyć cząstki o znacznie mniejszej średnicy (im drobniejsze cząstki tym „głębsze” ich osadzanie się). Dla leków dostarczanych do dolnych dróg oddechowych identyfikuje się cząstki drobne ( $2-5 \mu\text{m}$ ) oraz bardzo drobne lub tzw. super drobne cząstki (ang. *extra-fine*) o rozmiarze  $<2 \mu\text{m}$ . Rozmiar cząstek determinuje całkowitą frakcję wchłoniętą i ilość oraz miejsce zdeponowania leku (super drobne cząstki są zdeponowane bardziej obwodowo). [GOLD 2018]

Zła technika inhalacji i niskie natężenie przepływu wdechowego ( $<35 \text{ L/m in}$ ) mogą wpływać na dostarczanie leku, szczególnie w przypadku zaostrzenia POChP. [Sulaiman 2015] Analiza przeprowadzona przez Yu et al. wskazuje, że duża liczba wziewnych terapii oraz skomplikowanie inhalatorów wiążą się z niskim przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, prowadząc w konsekwencji do zwiększonego zużycia zasobów i częstszych zaostrzeń. Pacjenci korzystający z kilku urządzeń w mniejszym stopniu stosują się do zaleceń leczenia niż ci, którzy mają jeden inhalator. [Yu 2011]

Badania obserwacyjne wskazują na związek pomiędzy złą techniką inhalacji a kontrolą objawów u pacjentów z POChP. Czynnikiemami złej techniki inhalacji są starszy wiek, stosowanie wielu urządzeń i brak wcześniejszej edukacji w zakresie właściwej techniki. [Rootmensen 2010, GOLD 2018]

Różne urządzenia wymagają odmiennej techniki inhalacji [Bosnic-Anticevich 2017]:

- inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*, MDI) – wymagają dobrej koordynacji i stałej, powolnej inhalacji;
- inhalatory proszkowe (ang. *dry powder inhaler*, DPI) – wymagają gwałtownej i mocnej inhalacji, a liczba błędów wzrasta wraz z wiekiem.

Pacjenci z POChP, korzystający z wielu urządzeń, ale o tej samej technice inhalacji osiągają lepsze rezultaty niż ci, którzy również korzystają z wielu urządzeń, ale o innych technikach. [Bosnic-Anticevich 2017]

### 2.6.3.2 Przestrzeganie zasad leczenia

Terapia złożona uważana jest wygodniejszą dla pacjentów ze względu na łatwość podania, postrzeganie takiej terapii jako prowadzącej do większego przestrzegania zasad leczenia oraz większej kontroli choroby. [Nannini 2007, Nannini 2010] W ciężkiej i bardzo ciężkiej POChP, ICS+LABA jest najczęściej stosowanym leczeniem, przepisywanym około jednej trzeciej pacjentów. [Ingebrigtsen 2015]

Pacjenci, którzy przerywają terapię POChP charakteryzują się dłuższą historią palenia, uzyskiwaniem mniejszych korzyści z leczenia i niższą jakością życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). [Decramer 2011] Dane dotyczące znaczenia nasilenia POChP w przestrzeganiu zasad terapii są sprzeczne [Gross 2012, Decramer 2011], choć wiadomo, że u pacjentów, którzy przerywają terapię, stwierdza się dużą liczbę zaostrzeń. [Wei 2014]

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, dobre przestrzeganie zasad terapii ( $\geq 80\%$  wykorzystania leków) LABA + ICS stwierdzono u 81%, 80% i 77% pacjentów odpowiednio z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką POChP. Dobre przestrzeganie zasad leczenia związane było z ponad 40% redukcją częstości hospitalizacji w tej populacji o różnej ciężkości POChP. Co więcej, analiza krzywej Kaplana-Meiera wskazuje, że wśród pacjentów, którzy stosowali się do założeń terapii prawdopodobieństwo zgonu wynosiło 11,3%, zaś wśród pacjentów, którzy zasad nie przestrzegali 26,4%. [Vestbo 2009]

Po zastosowaniu korekcji ze względu na zmienne zakłócające (region, wiek, płeć, status palacza, FEV1, BMI, wynik w skal i MRC, wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów, przebyty zawał mięśnia sercowego i wcześniejsze leczenie), na podstawie wieloczynnikowego modelu Coxa wykazano, że dobre przestrzeganie zasad terapii wiązało się z 60% spadkiem ryzyka zgonu w dowolnym momencie 3-letniego okresu obserwacji w badaniu (HR 0,40, 95% CI 0,35–0,46;  $p < 0,001$ ), bez względu na rodzaj stosowanego leczenia. Podobne wyniki uzyskano wykorzystując model, który uwzględniał również stan zdrowia określony przez SGRQ (HR 0,41, 95% CI 0,35–0,48;  $p < 0,001$ ). Ponadto, gdy powtórzono model Coxa dla danych dotyczących zgonów jakie stwierdzono jedynie w czasie okresu leczenia, związek między przestrzeganiem zasad terapii a śmiertelnością był jeszcze większy, przy 75% spadku ryzyka zgonu (HR 0,25, 95% CI 0,20–0,30;  $p < 0,001$ ). [Vestbo 2009]

Dostępne dane wskazują również, że stosowanie się do zasad terapii wiąże się z 9% spadkiem średnich rocznych kosztów leczenia pacjenta z POChP. Z kolei brak przestrzegania zasad wiąże się z 5% wzrostem tych kosztów. [Perez 2013]

## 2.6.4 Modyfikacja przebiegu choroby

Modyfikację przebiegu POChP można zdefiniować jako „poprawę lub stabilizację parametrów strukturalnych lub funkcjonalnych w wyniku redukcji tempa progresji choroby w zakresie tych parametrów, obserwowanej w czasie stosowania interwencji i która może się utrzymać nawet przy przerwaniu stosowania interwencji”. Zgodnie z tą definicją, interwencja farmakologiczna może być uznana za modyfikującą przebieg choroby, o ile pozwala na stałą i stabilną poprawę w zakresie strukturalnych i funkcjonalnych parametrów POChP. [Halpin 2009]

Zaostrzenia mogą być traktowane jako strukturalny parametr POChP, gdyż są spowodowane strukturalnymi zmianami powstałymi w odpowiedzi na infekcje wirusową lub bakteryjną dróg oddechowych. [Kaplan 2013] Zatem, ograniczenie lub zapobieganie zaostrzeniom jest potencjalnie istotnym elementem modyfikacji przebiegu POChP, szczególnie u pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią choroby, gdzie zdarzenia takie są częste. Z kolei FEV<sub>1</sub>, pozwalający na określenie ograniczenie przepływu powietrza u pacjentów z POChP, może być uznawany za funkcjonalny parametr POChP. [Halpin 2009, Kaplan 2013]

Utrzymująca się poprawa w zakresie FEV<sub>1</sub> może być uzyskana za pomocą środków farmakologicznych, jednak jedynym znanym obecnie czynnikiem modyfikującym spadek FEV<sub>1</sub> zaprzestanie palenia. [GOLD 2018]

## 2.6.5 Miejsce terapii trójlekowej i leków złożonych

Wytyczne GOLD 2018 zalecają stosowanie potrójnej terapii ICS+LABA+LAMA w leczeniu drugiej linii u pacjentów z grupy D. Dowody wskazują, że dodanie LAMA do podawanej już terapii LABA/ICS przynosi poprawę w zakresie funkcjonowania płuc i wyników raportowanych przez pacjenta, w szczególności ryzyka zaostrzeń. [GOLD 2018]

Wzrasta liczba dowodów wskazujących, że terapia trójlekowa jest skuteczna w kontroli bardzo ciężkiej POChP (np. z częstymi zaostrzeniami). Jednocześnie, w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej terapia potrójna jest często stosowana u pacjentów z mniej ciężką POChP. [Cazzola 2014]

Terapia złożona jest wygodniejsza dla pacjentów, w związku z czym przyjmuje się, że wiąże się ona z większym przestrzeganiem zasad leczenia, co wiąże się z większą kontrolą choroby. [Nannini 2010, Nannini 2007] Stosowanie leków złożonych oferuje większą wygodę stosowania, a więc potencjalnie także lepsze przestrzeganie zasad leczenia, w porównaniu z lekami podawanymi w osobnych urządzeniach. [Tashkin 2013]

Stopień złożoności inhalatorów, zaufanie co do skuteczności, a także konieczność częstego powtarzania instrukcji obsługi mogą wpływać na preferencje pacjenta co do konkretnego typu inhalatora. [Mirchow 2015] Pacjenci, którzy opanowali sposób korzystania z jednego z typów inhalatorów, częściej wyrażają chęć kontynuowania leczenia za pomocą tego właśnie urządzenia. [Schulte 2008]

Łatwość korzystania z inhalatorów oraz satysfakcja pacjenta mogą wzmocniać długoterminową efektywność zużycia zasobów medycznych. [Mirchow 2015] W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na 1443 pacjentach z POChP w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej zaobserwowano korelację między większym zadowoleniem pacjenta

z korzystania z inhalatora a przestrzeganiem wymogów terapii [Chrystyn 2014], co z kolei wiąże się z redukcją liczby hospitalizacji i ryzyka zgonu. [Vestbo 2009] Prowadzenie terapii za pomocą jednego, łatwego w użyciu inhalatora może pozwolić zatem na uzyskanie lepszej kontroli choroby oraz redukcję kosztów związanych ze zużyciem zasobów.

Autorzy polskiego doniesienia traktującego o terapii trójlekowej POChP z jednego inhalatora w kontekście przestrzegania zaleceń terapeutycznych zwracają uwagę na następujące aspekty: [Kuziemski 2018]

- Prosty schemat leczenia POChP przynosi wymierne korzyści w odniesieniu do przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego. Im mniej skomplikowany sposób leczenia, tym większa skuteczność terapeutyczna.
- Chorzy stosujący w terapii inhalacyjnej kilka inhalatorów doświadczają większej liczby zaostrzeń, są narażeni na większe ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń i destabilizacji choroby oraz większe ryzyko zgonu.
- Dane ukazujące niekorzystny wpływ złożoności leczenia na kontrolę objawów oraz wydatki zasobów medycznych powinny być pomocne przy podejmowaniu optymalnych decyzji terapeutycznych. Takie postępowanie przyczynia się do zmniejszenia nasilenia objawów, częstości zaostrzeń i poprawy jakości życia chorych na POChP.
- Terapia potrójna w jednym inhalatorze LAMA/LABA/ICS zmniejsza objawy POChP, poprawia status zdrowotny i czynność płuc oraz zmniejsza ryzyko zaostrzeń w porównaniu z monoterapią LAMA i terapią LABA + ICS.

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Najważniejsze zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia POChP to międzynarodowe wytyczne GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Wytyczne te aktualizowane są co roku i stanowią podstawę wielu zaleceń lokalnych, w tym polskich, gdzie ostatnia aktualizacja miała miejsce w 2014 roku (wytyczne lokalne nie zawsze aktualizowane są z jednakową częstością jak GOLD).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje w Tab. 6. zestawiono jedynie najważniejsze informacje z wytycznych GOLD 2018, PTChP 2014 (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc) i NICE (National Institute for Health and Care Excellence; NICE Pathways, Stable COPD: inhaled therapy). Analizując odnalezione wytyczne wyraźnie widać zmiany w podejściu do terapii, jakie dokonały się w ostatnich latach w leczeniu POChP. Znaczenie starszych wytycznych w opinii analityków jest zatem znacznie mniejsze niż wytycznych GOLD 2018.

**Tab. 6 . Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GOLD 2018 (Międzynarodowe)	Zaleca się stosowanie potrójnej terapii ICS+LABA+LAMA w leczeniu drugiej linii u pacjentów z grupy D. Dowody wskazują, że dodanie LAMA do podawanej już terapii LABA/ICS przynosi poprawę w zakresie funkcjonowania płuc i wyników raportowanych przez pacjenta, w szczególności ryzyka zaostrzeń.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	Kategoria	I linia	II linia	Leczenie alternatywne (monoterapia lub w kombinacji z lekami I lub II wyboru)
	A	Lek rozszerzający oskrzela (SABD lub LABD)	Kontynuować, zaprzestać lub wypробować inną klasę leków	Brak
	B	LAMA LABA	LAMA+LABA	Brak
	C	LAMA	LAMA+LABA	LABA+ICS
	D	LAMA+LABA, ewentualnie LAMA lub LABA+ICS	LAMA+LABA+ICS, możliwy jest również przejście (z LAMA albo LABA +ICS) lub powrót do LABA+LAMA. Uzupełnienie terapii kolejną klasą leku zalecane jest przy utrzymujących się zaostrzeniach.	Rozważyć roflumilast lub makrolid
	Zalecenia powstały jako adaptacja wytycznych GOLD z 2014 roku do polskich warunków. Interpretując te wytyczne należy mieć na uwadze zmiany w wytycznych GOLD jakie zaszyły na przestrzeni lat od publikacji wytycznych PTChP, szczególnie w ostatnim roku.			
PTChP 2014 (Polska)	Kategoria	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne (monoterapia lub w kombinacji z lekami I lub II wyboru)
	A	Do różnie: SAMA SABA	LABA LAMA SABA i SAMA	Teoflina
	B	LABA LAMA	LABA i LAMA	SABA i/lub SAMA Teoflina
	C	ICS+LABA LAMA	LAMA i LABA LAMA i PDE4 LABA i PDE4	SABA i/lub SAMA Teoflina
	D	ICS+LABA i/lub LAMA	ICS+LABA i LAMA ICS+LABA i PDE4 LAMA i LABA LAMA i PDE4	SABA i/lub SAMA Teoflina Karbocysteina

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2017/2010 (Wielka Brytania)</p> <p>Postępowanie na podstawie wytycznych z 2010 r.</p>	<p>Wytyczne skupiają się na objawach związanych z dusznością i zaostrzeniami. Terapię, ukierunkowaną na ograniczenie duszności oraz poprawę w zakresie aktywności fizycznej, należy rozpocząć od SABD stosowanych w zależności od potrzeb. U pacjentów z utrzymującymi się dusznością i zaostrzeniami pomimo leczenia oraz <math>FEV_1 \geq 50\%</math> w.n. zaleca się lek z grupy LAMA lub LABA, natomiast u pacjentów z <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> w.n. zaleca się terapię opartą na LAMA lub kombinacji LABA i ICS. U chorych z utrzymującą się dusznością lub zaostrzeniami pomimo prowadzonego leczenia, zaleca się terapię LABA+ICS lub terapię LABA+LAMA (jeśli ICS jest odstawiony lub źle tolerowany) w przypadku chorych z <math>FEV_1 \geq 50\%</math> w.n. Należy zaproponować dodanie LAMA do LABA+ ICS u chorych z utrzymującą się dusznością lub zaostrzeniami (przyjmujących LABA+ICS), bez względu na wartość <math>FEV_1</math>.</p>

## 2.8 Wybór populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu Trimbow<sup>®</sup> we wnioskowanym wskazaniu wydana 17.07.2017.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trimbow<sup>®</sup>, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 7. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Trimbow<sup>®</sup>].

**Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Trimbow <sup>®</sup> Aeroszol inhalacyjny, roztwór (aeroszol inhalacyjny). Roztwór bezbarwny do żółtawego. Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku). Każda odmierzona dawka (dawka opuszczająca zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku). Opakowanie zawierające 1 pojemnik po 180 dawek.
<b>Kod ATC</b>	R03AL09 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi.
<b>Substancja czynna</b>	beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Trimbow <sup>®</sup> to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka produktu leczniczego Trimbow <sup>®</sup> to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
<b>Droga podania</b>	Do podawania wziewnego.

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Trimbow<sup>®</sup> zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. extrafine) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. mass median aerodynamic diameter, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow<sup>®</sup> są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow<sup>®</sup> odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).</p> <p>Mechanizmu działania poszczególnych składników produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> opisano w kolejnych podrozdziałach.</p>
--	--

Źródło: ChPL Leku

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 8. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	17.07.2017; European Medicines Agency (EMA/H/C/004257)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i dłużej działającego agonisty receptorów beta-2
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i dłużej działającego agonisty receptorów beta-2.

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trimbow<sup>®</sup> w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

#### Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta. Należy załadować pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania. Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką.

Produkt leczniczy Trimbow<sup>®</sup> jest wyposażony w licznik dawek lub wskaźnik dawek znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych dawek. W przypadku pojemnika ciśnieniowego zawierającego 180 dawek, każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a wskaźnik dawek nieznacznie się obraca; liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20.

Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

### **3.1.4 Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwochłonegicznymi. Kod ATC: R03AL09.

#### **Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne**

Trimbow<sup>®</sup> zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median*

*aerodynamic diameter, MMAD*) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Częstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

### **Beklometazonu dipropionian**

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych, takich jak POChP. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

### **Formoterol**

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

### **Glikopironium**

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwocholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu POChP w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniem na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

## **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.

## **3.1.6 Przedawkowanie**

Przedawkowanie produktu leczniczego Trimbow® może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwocholinergicznymi i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych wziewnie. W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

### 3.1.7 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Trimbow® były: kandydoza jamy ustnej (która wystąpiła u 0,5% pacjentów narażonych na działanie leku), zwykle związana z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,5%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, suchość w jamie ustnej (0,5%), co jest typowym działaniem przeciwchłerniczym.

**Tab. 9. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)*, zapalenie gardła*, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych*, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła*	Często
	Grypa*, zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku*, zapalenie zatok przynosowych*, zapalenie błony śluzowej nosa*, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit*, kandydoza sromu i pochwy*	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia*	Niezbyt często
	Małopłytkowość*	Barczo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry*	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy*	Barczo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia*, hiperglikemia*	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój*	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa*, zaburzenia snu*, lęk*, depresja*, agresja*, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)*	Częstość nieznana
	Bezsenność	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie*, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, niedoczulica*	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko

Zaburzenia oka	Jaskra*, zaćma*	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej*	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia*, kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna* i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe*, rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie*, uderzenie gorąca*	Niezbyt często
	Wynacznienie krwi, nadciśnienie tętnicze	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	Dysfonia	Często
	Kaszel, kaszel z odkrztuszaniem*, podrażnienie gardła, krwawienie z nosa*	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli*, ból jamy ustnej i gardła	Rzadko
	Duszność*	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania*, nudności*, niestrawność*, uczucie pieczenia warg*, próchnica zębów*	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*, pokrzywka*, świąd*, nadmierne pocenie się*	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy*	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyn*, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej*	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu*	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu*, zatrzymanie moczu*	Niezbyt często
	Zapalenie nerek*	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*, astenia*	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy*	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego*, zwiększenie liczby płytek krwi*, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych*, zwiększenie stężenia insuliny we krwi*, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi*, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi*	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi*, zmniejszenie ciśnienia krwi*	Rzadko

Zmniejszenie gęstości kości*
------------------------------

Barczo rzadko
---------------

\* Działania niepożądane zgłaszane w Ch PL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nie obserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami i czynnikami.

Beklometazonu dipropionian: zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi.

Formoterol: hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

Glikopironium: jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

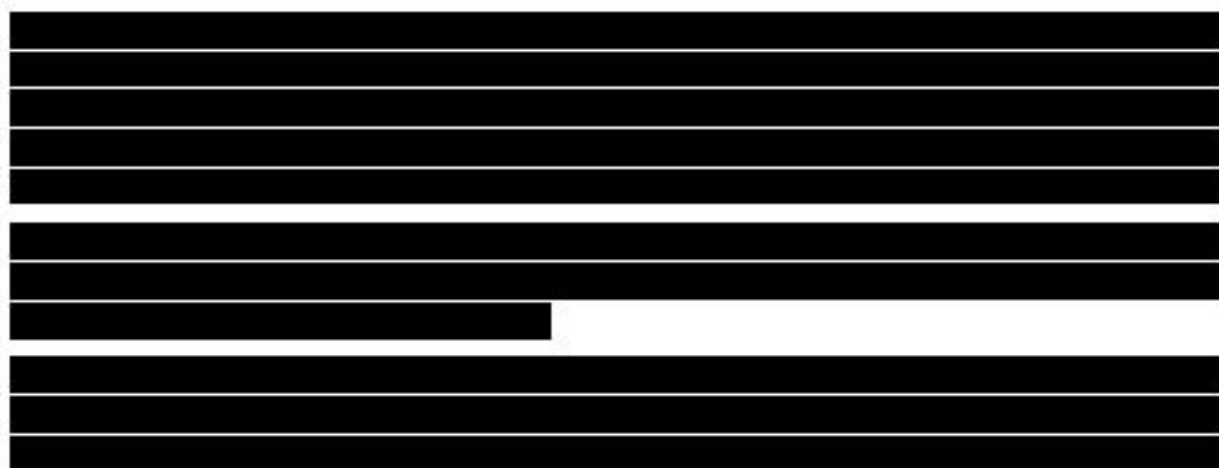
### 3.1.8 Kompetencje personelu

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta. Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania. Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnej dawki. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### 3.2 Status refundacyjny w Polsce

W chwili obecnej lek Trimbow® nie jest refundowany w Polsce.

### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla Trimbow®





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	[REDACTED]
<b>Poziom odpłatności</b>	[REDACTED]

Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Trimbow®

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 3.5 Rekomendacje refundacyjne

### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania leku Trimbow®.

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku Trimbow®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: <data>):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnych dla leku Trimbow®.

## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.05.2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są preparaty LABA, LAMA i ICS (zarówno w pojedynczych inhalatorach jak i inhalatorach złożonych). W Tab. 13 zestawiono sposób i poziom finansowania refundowanych technologii opcjonalnych - „\*\*” wyróżniono leki, które znajdują się na liście D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). [Obwieszczenie MZ]

Tab. 13. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności*
<b>LABA/LAMA</b>							
Indacaterolum + Glycyrrhizii bromidum	Ubi bro Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85+43 µg	5909991080921	201.3, Wziewne leki antychołeryngiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	204,18 PLN	199,76 PLN	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	308%
Olodaterolum + Tiotropii bromidum	Spiolto Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5+2,5 µg	5909991257439	201.3, Wziewne leki antychołeryngiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	199,76 PLN	199,76 PLN	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	308%
Umeclidinii bromidum + Mianterolum	Arono, proszek do inhalacji, 55+22 µg	5909991108984	201.3, Wziewne leki antychołeryngiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	204,39 PLN	199,76 PLN	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	308%
<b>LABA/ICS</b>							
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	5909990054152	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	181,22	165,73	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Budesonidum + Formoterolum	Buformix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	5909991137458	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	127,18	110,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*

Budesonidum + Formoterolum	Buformix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	5909991137465	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	66,23	55,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Budesonidum + Formoterolum	DuoResp5piromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	5909991136932	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	127,18	110,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Budesonidum + Formoterolum	Symbioart Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	5909990873029	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	76,86	55,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluhal Forspro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	5909991274931	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	92,50	92,07	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Azis, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	5909991084887	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	92,51	92,07	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Comboteol, aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	5906720534670	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	92,50	92,07	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	5909991084924	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	92,07	92,07	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*

Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide 125, aerozol wiewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	5909990907014	199.Z, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	119,19	92,07	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	5909990632521	199.Z, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	125,69	92,07	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
LABA							
Fomoterolum	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	120,15	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fomoterolum	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	5909990792924	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	69,65	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fomoterolum	Formed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	5909991086602	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	113,34	113,34	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fomoterolum	Formed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	5909991109523	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	59,45	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*
Fomoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	5909990614400	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	59,68	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan*



Fomoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	5909991218287	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	114,43	114,43	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	5909991218294	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	167,42	167,42	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Fomoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mg	5909990337446	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,49	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	5909990445219	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	40,75	28,62	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	5909990445318	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	53,55	53,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Oxodil FFF, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 12 µg	5909990996681	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Oxodil FFF, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 12 µg	5909990349000	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	60,52	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan
Fomoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 12 µg	5909990987981	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryczan

Fomoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 12 µg	5909990975914	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	60,53	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan
Indacaterolum	0 nbres Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 150 µg	5909990733397	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	107,89	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leżenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	3086
Indacaterolum	0 nbres Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 300 µg	5909990733472	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	116,43	114,47	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leżenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	3086
Salmeterolum	Fulmeterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg	5909991206390	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	115,61	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan
Salmeterolum	Fulmeterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	5909991109424	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	61,03	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan
Salmeterolum	Fulmeterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg/dawkę inhalacyjną	5909991109431	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	89,30	85,85	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan
Salmeterolum	Fulveil, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	5909990867633	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	63,64	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan
Salmeterolum	Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	5909990623099	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	75,10	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryczan

Salmeterolum	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	5909990437325	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jedrośkladnikowe	76,91	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynoflowe zapalenie oskrzeli	Ryczan <sup>1</sup>
LAMA							
Glycy pyrrolid bromidum	Seebri Breathealer, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 44 µg	5909991000882	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedrośkladnikowe	128,38	102,56	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	308 <sup>6</sup>
Tiotropii bromidum	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostępną	5909991299545	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedrośkladnikowe	102,56	102,56	Głęboka postać F0 CHF z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurzową	Ryczan <sup>1</sup>
Tiotropii bromidum	Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostępną	5909991299545	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedrośkladnikowe	102,56	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	308 <sup>6</sup>
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedrośkladnikowe	144,43	102,56	Głęboka postać F0 CHF z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurzową	Ryczan <sup>1</sup>
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985128	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedrośkladnikowe	144,43	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	308 <sup>6</sup>

Tiotropii bromidum	Spirinva, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	138,81	102,56	Głęboka postać F0 CH# z udokumentowanymi badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	Ryczan*
Tiotropii bromidum	Spirinva, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909990985111	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	138,81	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	308*
Tiotropii bromidum	Spirinva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	5909990738839	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	139,99	102,56	Fizjologiczna obturacyjna choroba płuc - lease nie podtrzymujące	308*
Tiotropium	Sirinasso, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909991253998	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	102,56	102,56	Głęboka postać F0 CH# z udokumentowanymi badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	Ryczan*
Tiotropium	Sirinasso, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909991253998	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	102,56	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	308*
Tiotropium	Sirinasso, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909991254001	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	102,56	102,56	Głęboka postać F0 CH# z udokumentowanymi badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	Ryczan*

Tiotropium	Sivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	5909991254001	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedroskładnikowe	102,56	102,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	3086
Umeclidyni bromidum	Iranuse, proszek do inhalacji, 55 µg	5909991108953	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jedroskładnikowe	128,65	102,56	Przewlekła obturacyjna choroba płuc - leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	3086
ES							
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	5909990061440	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroskładnikowe - proszki i aerozole	37,11	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryazait*
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	5909990061303	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroskładnikowe - proszki i aerozole	49,34	49,34	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryazait*
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	5909991033243	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroskładnikowe - proszki i aerozole	68,53	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryazait*
Budesonidum	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	5909991033224	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroskładnikowe - proszki i aerozole	75,45	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryazait*
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	5909990337354	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroskładnikowe - proszki i aerozole	50,34	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilia ze paleniem oskrzeli	Ryazait*

Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	590999033 7323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	76,89	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	590999033 7286	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	64,41	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Budesonid LEK AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	5909991204082	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	21,12	18,33	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Budesonid LEK AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	5909991203986	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	40,09	36,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	590999033 5169	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	65,55	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	590999033 5176	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	65,55	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Mflonide/Mflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg	5909990926213	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	24,64	18,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Mflonide/Mflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	5909990926312	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	41,45	36,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®

Budesonidum	Fulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	5909990677313	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	44,01	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Fulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	5909990677412	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	40,06	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	5909990335183	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	65,55	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Budesonidum	Ribupir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	5909990335190	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	65,55	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Galesonidum	Abesca 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	5909990212064	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	146,62	146,62	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Galesonidum	Abesca 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	5909990218330	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	76,85	73,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Galesonidum	Abesca 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	5909990212057	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	103,95	73,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®
Galesonidum	Abesca 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	5909990218323	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroślakdrikowe - proszki i aerozole	53,87	36,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazait®

Fluticasonium	Flixotide, ae rozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	5909990851423	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	67,85	30,55	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide, ae rozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	5909990851416	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	34,86	15,27	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide, ae rozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	5909990851522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	128,40	61,09	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide, ae rozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	5909990851515	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	66,07	30,55	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide, ae rozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	5909990851317	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	32,04	12,22	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	5909990484621	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	34,88	12,22	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	5909990484720	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	68,98	30,55	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®
Fluticasonium	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	5909990484522	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jedroslkadnikowe - proszki i aerozole	21,99	6,11	Astma; Przewlekla obturacyjna choroba pluc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryzact®



Fluticasonium	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	5909990484829	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	117,71	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazolit®
Fluticasonium	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	5909990983001	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	74,10	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazolit®
Fluticasonium	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	5909990788858	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	41,53	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazolit®
Fluticasonium	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	5909990983025	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	142,24	122,18	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazolit®
Fluticasonium	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	5909990788889	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	74,46	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazolit®
Mometasonum	Asma rex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	5909991106638	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	96,13	73,31	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Ryazolit®

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych, a także biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdziale 2, istotne z punktu widzenia klinicznego i pacjenta wydają się punkty związane z:

- parametrami i spirometrycznymi, zwłaszcza FEV<sub>1</sub>, np.:
  - o zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych;
  - o udział pacjentów osiągających predefiniowaną poprawę w zakresie FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych;
  - o zmiana FEV<sub>1</sub> przed i po podaniu leku;
- objawami, szczególnie dusznością oraz zaostrzeniami:
  - o wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności, BDI i TDI (ang. *Baseline Dyspnea Index* i *Transition Dyspnea Index*);
  - o kwestionariusz szpitala św. Jerzego, SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*);
  - o test oceniający POChP, CAT (ang. *COPD Assessment Test*);
  - o kwestionariusz kliniczny POChP, COQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*);
  - o skala nasilenia duszności, mMRC (ang. *modified Medical Research Council*);
  - o liczba zaostrzeń w czasie obserwacji w badaniu;
  - o czas do pierwszego zaostrzenia;
- przestrzeganiem założeń terapii przez pacjenta np. stopień zużycia leku;
- stosowaniem leczenia ratunkowego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono;

- wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji);
- w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu.

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

Punkty i skale, które wymagają opisu (których znaczenie nie jest oczywiste) przedstawiono poniżej.

### **Badanie spirometryczne**

Badanie spirometryczne jest wykonywane w pozycji siedzącej. Badanemu zakłada się na nos klips delikatnie zaciskający nozdrza i prosi o oddychanie przez ustnik aparatu rejestrującego przepływ powietrza. FVC, czyli natężona pojemność życiowa oraz FEV1 czyli natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa są najważniejszymi parametrami spirometrycznymi. FVC to ilość powietrza, którą można wydmuchać z płuc po nabraniu maksymalnego wdechu. Zależy ona od całkowitej pojemności płuc badanego. Z kolei FEV1 to ilość powietrza, którą można wydmuchać z płuc podczas 1. sekundy nasilonego wydechu. Zależy ona od całkowitej pojemności płuc oraz drożności oskrzeli - im większa jest obturacja (zwiększenie) oskrzeli, tym mniejsza jest FEV1. Wzajemny stosunek FEV1 i FVC pozwala stwierdzić, czy przyczyną nieprawidłowego wyniku spirometrii są zaburzenia restrykcyjne (czyli wynikające ze zmniejszenia objętości płuc) czy też obturacyjne (czyli wynikające ze zmniejszenia średnicy oskrzeli). [MP POChP]

### **Kwestionariusz szpitala św. Jerzego (SGRQ)**

Kwestionariusz pozwala na ocenę wpływu obstrukcyjnych chorób układu oddechowego na zdrowie, codzienne życie oraz samopoczucie pacjentów. Test składa się z 2 części: dotyczącej objawów (w czasie ostatnich miesięcy) i dotyczącej aktywności ograniczonej przez duszności. Część pierwsza mierzona jest poprzez różne skale, część druga zawiera pytania typu prawda/fałsz oprócz ostatniego pytania w którym wykorzystuje się 4-stopniową skalę Likerta. [ATS SGRQ]

SGRQ zawiera 50 pytań zgrupowanych w trzech podskalach: „Objawy” (S - symptoms), „Aktywność” (A - activity) i „Wpływ na życie” (I - impact). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana określona doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny QoL. Wynik globalny (T - total) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 a 100 pkt, przy czym zero odpowiada najwyższej, a 100 najniższej jakości życia. Test uważany jest za skuteczny i powtarzalny. Zmiana o 4 jednostki świadczy o zauważalnej przez chorego skuteczności leczenia, zmiana o 8 jednostek związana jest z leczeniem o średniej skuteczności podczas gdy zmiana o 24 jednostki wynika z leczenia o wysokiej skuteczności. Za próg oznaczający konieczność rozpoczęcia regularnego leczenia mającego na celu

kontrolę duszności uważa się wartość 25, wartości wyższe oznaczają dużą niepełnosprawność związaną z chorobą i duży wpływ objawów na życie pacjenta. [ATS SGRQ, Kupcewicz 2014, Kuźniar 1999, Kuźniar 2000, Jones 1994, Jones 2002, GOLD 2018]

#### **Skala nasilenia duszności (MRC/mMRC)**

Skala nasilenia duszności składa się z 5 określeń opisujących zakres niepełnosprawności wynikającej z układu oddechowego. Chory wybiera określenie najlepiej oddające jego stan, a wynik testu to nr tego stwierdzenia. Wszystkie stwierdzenia odnoszą się do codziennych aktywności i są łatwe do zrozumienia dla pacjenta. Skala nie określa nasilenia duszności samej w sobie, lecz raczej niepełnosprawność wywołaną przez duszność, która nie powinna się pojawiać. [Oxford MRC, GOLD 2018]

Test jest powtarzalny i zgodny z wynikami innych skal stosowanych u pacjentów z dusznością (badania spirometryczne, test 6-minutowego marszu). Nie jest jednak czuły na zmiany, spowodowane np. leczeniem (choć obserwuje się zmiany np. po przeszczepie płuca). Tab. 14. przedstawia kwestionariusz skali nasilenia duszności. [Oxford MRC, Szczeklik 2016]

**Tab. 14. Skala nasilenia duszności.**

<b>Stopień</b>	<b>Objawy</b>
0	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego.
1	Duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
2	Z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie musi się zatrzymywać dla nabrania tchu.
3	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu.
4	Duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu.

*Źródło: Szczeklik 2016.*

#### **Wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności**

Wyjściowy wskaźnik duszności (ang. *Baseline Dyspnea Index*, BDI) pozwala na ocenę nasilenia duszności poprzez kwestionariusz składający się z 3 kategorii (związanych z obniżeniem funkcjonowania, możliwością podejmowania zadań i wysiłkiem). Badana osoba odpowiada na pytania dotyczące swojego stanu w czasie ostatnich dwóch tygodni (ocena w skali od 0 - ciężki stan do 4 - brak zmian). Wskaźnik przyjmuje wartości od 0 do 12, przy czym im niższy wynik tym większe nasilenie duszności. Powtarzalność testu przekracza 90% [ATS BDI TDI]

Przejściowy wskaźnik duszności (ang. *Transition Dyspnea Index*, TDI) mierzy zmiany w nasileniu duszności w stosunku do wartości określonej przez wyjściowy wskaźnik duszności. Poszczególne elementy ocenia się w 7-stopniowej skali (od -3 - znaczne pogorszenie, do +3 - znaczna poprawa), zaś ostateczny wynik przyjmuje wartości od -9 do +9, przy czym im niższa wartość tym większe pogorszenie nasilenia duszności. Minimalna istotna różnica to zmiana o co najmniej 1 punkt. [ATS BDI TDI]

#### **Test oceniający POCiP (CAT)**

CAT jest walidowanym, krótkim (8 pytań) i prostym kwestionariuszem wypełnianym przez pacjenta, ułożonym pod kątem rutynowej oceny stanu zdrowia pacjentów z POChP. Test pozwala na szeroką ocenę wpływu POChP na zdrowie pacjenta, a jego wyniki wykazują różnie pod wpływem zmian w sytuacji pacjenta lub w odpowiedzi na leczenie. [CAT Opis]

CAT daje wyniki w zakresie od 0 do 40 punktów. W związku z faktem, iż POChP ma charakter progresywny, nie ma możliwości określenia ogólnej wartości docelowej testu. W praktyce, wartość taką wyznacza się indywidualnie dla każdego pacjenta, a zmiana o 2 jednostki sugeruje zmianę mającą znaczenie. [CAT Opis]

Za próg oznaczający konieczność rozpoczęcia regularnego leczenia mającego na celu kontrolę duszności uważa się wartość 10, wartości wyższe oznaczają bardzo uciążliwą chorobę uniemożliwiającą swobodną aktywność życiową (im wyższa wartość tym większa uciążliwość POChP). [CAT Opis, GOLD 2018]

Pacjenci uzupełniają test samodzielnie, w skali od 0 do 5 określając nasilenie wpływu POChP na różne obszary związane ze zdrowiem i funkcjonowaniem, gdzie 0 oznacza brak problemów a 5 bardzo duże nasilenie wpływu POChP na stan chorego. Kwestionariusz CAT przedstawiono na [CAT pytania]

### Rys. 4. Kwestionariusz CAT.

Przykład: Jestem bardzo czujny/a  0  1  2  3  4  5 Jestem bardzo nieczujny/a

Nigdy nie kaszle:	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Kasze cały czas
W ogóle nie mam załuskania płucowego (śluz) w oskrzelach	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Mam uszkodzenia i kałuwnice wywołane płucem (śluzem)
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wznoszę się schodami na piętro	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Mam silną zadyszke, gdy idę pod górę lub wznoszę się schodami na piętro
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu
Przez chłody płuc, wychodząc z domu czuję się pewnie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Z powodu chłody płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie
Sypiam dobrze	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Z powodu chłody płuc sypiam źle
Nie mam braku energii do działania	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Nie mam w ogóle energii do działania

### Kwestionariusz CCQ

Kwestionariusz został ułożony pod kątem umożliwienia oceny dobrostanu pacjenta z POChP. Pytania skupiają się na 3 obszarach, tj. objawach (pytania 1,2,5 i 6), funkcjonowaniu (pytania 7, 8, 9 i 10) oraz zdrowiu psychicznym (pytania 3 i 4). [CCQ]

Każde z pytań ma jednakową wagę i dotyczy sytuacji z okresu ostatnich 7 dni. Ostateczny wynik jest obliczany poprzez dodanie wyników ze wszystkich pytań i podzielenie tej wartości przez 10 (tj. przez liczbę pytań). Można również obliczać wartości dla każdego z 3 obszarów osobno. Zarówno wynik ogółem jak i wynik w każdym z 3 obszarów może przyjmować wartości od 0 (bardzo dobry stan zdrowia) do 6 (bardzo zły stan zdrowia). Konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na 75% pytań w obszarach objawów i funkcjonowania oraz na 100% pytań w zakresie zdrowia psychicznego. [CCQ]

Wyniki  $>1-1,5$  wskazują na duże nasilenie objawów, wartości progowe nie zostały jeszcze ustalone. [GOLD 2018]

Pacjent odpowiada na pytania zaznaczając wartości od 0 (brak objawów, trudności lub ograniczeń) do 6 (objawy, trudności lub ograniczenia niemal przez cały czas albo całkowite ograniczenia/lub niemożność wykonania). W kwestionariuszu uwzględniono poniższe pytania. [COQ]

Średnio biorąc, w ciągu minionych 7 dni jak często czuł/a Pan/Pani:

1. Brak tchu podczas odpoczynku?
2. Brak tchu podczas wykonywania czynności fizycznych?
3. Zaniepokojenie, że może się Pan/Pani przeziębnić lub mieć większe trudności z oddychaniem?
4. Przygnębienie (chandrę lub smutek) z powodu Pana/Pani problemów z oddychaniem?

Ogólnie biorąc, w ciągu minionych 7 dni, jak bardzo:

1. Pan/Pani kaszłał/a?
2. Zbierała się Panu/Pani flegma?

Średnio biorąc, w ciągu minionych 7 dni, jak bardzo Pana/Pani problemy z oddychaniem ograniczały wykonywanie poniższych czynności:

1. Czynności fizyczne wymagające dużego wysiłku (takie jak wchodzenie po schodach, pośpiech, uprawianie sportu)?
2. Czynności fizyczne wymagające średniego wysiłku (takie jak chodzenie, praca w domu, noszenie czegoś)?
3. Codziennie czynności w domu (takie jak ubieranie, mycie się)?
4. Czynności towarzyskie (takie jak rozmowa, przebywanie z dziećmi, odwiedzanie przyjaciół/rodziny)?

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi analiza obejmie w pierwszej kolejności prospektywne kontrolowane badania kliniczne. W przypadku braku tak zdefiniowanych analiz przewiduje się rozszerzenie analizy o dowody niższej jakości. W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną również analizy wtórne (przeglądy systematyczne) oraz doniesienia o efektywności praktycznej.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Trimbow® (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), a także ocena

aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[redacted]
Intencja (I)	lek trzyskładnikowy podawany z jednego inhalatora zawierający beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (Trimbow®).
Komparatory (C)	[redacted]
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, oznaczanej jako FEV<sub>1</sub>;</li> <li>• zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ;</li> <li>• zmiany w zakresie podstawowego indeksu duszności (BDI) i indeksu zmian duszności (TDI);</li> <li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia umiarkowane do ciężkich;</li> <li>• odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia sklasyfikowane jako ciężkie;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <math>\geq 100</math> ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych pod względem wartości FEV<sub>1</sub>;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik ogniskowy <math>\geq 1</math> w indeksie TDI;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli spadek <math>\geq 4</math> jednostki w stosunku do wartości wyjściowej pod względem wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ.</li> </ul> <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz infekcji.</li> </ul>
Typ badań (S)	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne.



## Spis rysunków

Rys. 1. Zapadalność na POChP w poszczególnych grupach wiekowych. ....	16
Rys. 2. Rozpowszechnienie POChP w poszczególnych grupach wiekowych.....	17
Rys. 3. Cele leczenia wg GOLD 2018. ....	20
Rys. 4. Kwestionariusz CAT. ....	61

## Spis tabel

Tab. 1. Narzędzie ABCD oceny stanu chorych na POChP [GOLD 2018] .....	9
Tab. 2. Klasyfikacja nasilenia ograniczenia przepływu powietrza w POChP (w oparciu o FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).....	9
Tab. 3. POChP i rozpoznanie różnicowe.....	11
Tab. 4. Śmiertelność w przeliczeniu na 1000 osobolat.....	18
Tab. 5. Długo działające leki powszechnie stosowane w leczeniu POChP i ich stałe połączenia, w tym z kortykosteroidami i wziewnymi i.....	22
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	29
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	33
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	34
Tab. 9. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych .....	37
<b>.....</b> .....	40
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	40
<b>.....</b> .....	44
Tab. 13. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).....	45
Tab. 14. Skala nasilenia duszności.....	59
Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	63

## Bibliografia

- Alam 2015** Alam, D. S., Chowdhury, M. A., Siddiquee, A. T., Ahmed, S. and Clemens, J.D. (2015). Prevalence and Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Bangladesh. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12(6), pp.658-667.
- Afonso 2011** Afonso ASV, K. M.; Sturkenboom, M. C.; Brusselle, G. G. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011;105(12):1872-84.
- AOTMT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- ATS BDI TDI** Dostęp online: 2017.09.07., <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/sm/questionnaires/bdi-tdi.php>
- ATS SGRQ** Dostęp online: 2017.09.07., <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/sm/questionnaires/sgrq.php>
- Bandurska 2015** Bandurska, E., Damps-Konstanska, I., Popowski, P., Jedrzejczyk, T., Janowiak, P., Swietnicka, K. and Jassem, E. (2015). Economic effectiveness of integrated care model (ICM) for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD):. *European Respiratory Journal*, 46(suppl 59), p. PA1589.
- Bastin 2010** Bastin, A., Starling, L., Ahmed, R., Dinham, A., Hill, N., Stem, M. and Restrick, L. (2010). High prevalence of undiagnosed and severe chronic obstructive pulmonary disease at first hospital admission with acute exacerbation. *Chronic Respiratory Disease*, 7(2), pp.91-97
- Blasi 2014** Blasi, F., Cesana, G., Conti, S., Chiodini, V., Alberti, S., Fomari, C. and Mantovani, L. (2014). The Clinical and Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort of Hospitalized Patients. *PLoS ONE*, 9(6), p.e101228.
- Bosnic-Anticevich 2017** Bosnic-Anticevich, S. et al. (2017). The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *International Journal of COPD*, 12, pp.59-71.
- Brusselle 2015** Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17
- CAT Opis** Dostęp online: 2017.09.07., [http://www.catestonline.org/images/Use rGuides/CAT\\_HCP%20User%20Guide.pdf](http://www.catestonline.org/images/Use rGuides/CAT_HCP%20User%20Guide.pdf)
- CAT Pytania** Dostęp online: 2017.09.07., [http://www.catestonline.org/english/index\\_Polish.htm](http://www.catestonline.org/english/index_Polish.htm)
- CCQ** Dostęp online: 2017.09.07., [http://ccq.nl/?page\\_id=15](http://ccq.nl/?page_id=15)
- Cazzola 2010** Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
- Cazzola 2014** Cazzola M, Matera MG. Triple combinations in chronic obstructive pulmonary disease - is three better than two? *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Dec;15(17):2475-8. doi: 10.1517/14656566.2014.972367. Epub 2014 Oct 18.

<b>ChPL Trimbow</b>	Trimbow <sup>®</sup> . Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004257/WC500233163.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004257/WC500233163.pdf</a> Dostęp online: 2017.09.04.
<b>Chrystyn 2014</b>	Chrystyn, H., Small, M., Milligan, G., Higgins, V., Gil, E. and Estruch, J. (2014). Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. <i>Respiratory Medicine</i> , 108(2), pp.358-365.
<b>Ciapponi 2014</b>	Ciapponi, A., Alison, L., Agustina, M., Demián, G., Silvana, C. and Edgardo, S. (2014). The Epidemiology and Burden of COPD in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , p.140411084152004.
<b>Dal Negro 2015</b>	Dal Negro, R., Bonadiman, L. and Turco, P. (2015). Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. <i>Multidisciplinary Respiratory Medicine</i> , 10(1):24.
<b>Decramer 2011</b>	Decramer, M., Molenberghs, G., Liu, D., Celli, B., Kesten, S., Lystig, T. and Tashkin, D. (2011). Premature discontinuation during the UPLIFT study. <i>Respiratory Medicine</i> , 105(10), pp.1523-1530.
<b>Dhamane 2015</b>	Dhamane, A., Witt, E., Hernandez, G. and Su, J. (2015). Association between COPD severity and work productivity, quality of life and healthcare resource use. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , 191, A4447
<b>ERS 2013</b>	European Respiratory Society - ERS. (2013). European Lung White Book. Dostęp online: 2017.09.04, <a href="http://www.erswhitebook.org/chapters/">http://www.erswhitebook.org/chapters/</a>
<b>Fabricius 2011</b>	Fabricius, P., Løkke, A., Marott, J., Vestbo, J. and Lange, P. (2011). Prevalence of COPD in Copenhagen. <i>Respiratory Medicine</i> , 105(3), pp.410-417.
<b>Fletcher 2011</b>	Fletcher, M., Upton, J., Taylor-Fishwick, J., Buist, S., Jenkins, C., Hutton, J., Barnes, N., Van Der Molen, T., Walsh, J., Jones, P. and Walker, S. (2011). COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. <i>BMC Public Health</i> , 11:612.
<b>Ford 2013</b>	Ford, E., Mannino, D., Wheaton, A., Giles, W., Presley-Cantrell, L. and Croft, J. (2013). Trends in the Prevalence of Obstructive and Restrictive Lung Function Among Adults in the United States. <i>Chest</i> , 143(5), pp.1395-1406.
<b>Frith 2015</b>	Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. <i>Thorax</i> 2015; 70(6): 519-27.
<b>GHE 2015</b>	Global Health Estimates 2015: DALYs by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016. Dostęp online: 2017.09.04, <a href="http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html">http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html</a>
<b>GOLD 2018</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 Report. Dostęp online: 2017.09.06., <a href="http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/">http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/</a>
<b>Gross 2012</b>	Gross, H., Isherwood, G., Vietri, J. and Bone, O. (2012). PRS33 Factors Affecting Adherence to COPD Therapy in 5EU. <i>Value in Health</i> , 15(7), p.A565.

- Guarascio 2013** Guarascio, A., Ray, S., Finch, C. and Self, T. (2013). The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, pp.235-245.
- Halpin 2009** Halpin, D. and Tashkin, D. (2009). Defining Disease Modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6(3), pp.211-225.
- Hanania 2012** Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91- 101.
- Haughney 2014** Haughney, J., Gruffydd-Jones, K., Roberts, J., Lee, A., Hardwell, A. and McGarvey, L. (2014). The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *European Respiratory Journal*, 43(4), pp.993-1002.
- Hogg 1968** Hogg, J., Macklem, P. and Thurbeck, W. (1968). Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New England Journal of Medicine*, 278, pp.1355-1360.
- Hogg 2004** Hogg, J., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W., Buzatu, L., Cherniack, R., Rogers, R., Sciurba, F., Coxson, H. and Paré P. (2004). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350(26), pp.2645-2653.
- Ingebrigtsen 2015** Ingebrigtsen, T., Marott, J., Nordestgaard, B., Lange, P., Hallas, J., Dahl, M. and Vestbo, J. (2015). Low Use and Adherence to Maintenance Medication in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the General Population. *J GEN INTERN MED*, 30(1), pp. 51-59.
- Jahnz-Rózyk 2008** Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S. [Comparison of outpatient and inpatient costs of moderate and severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Poland]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(6):426-31.
- Janson 2006** Janson, C., Gislason, T., Suppli Ulrik, C., Nieminen, M., Hallin, R., Lindberg, E., Gudmundsson, G., Aine, T. and Bakke, P. (2006). Characteristics of hospitalised patients with COPD in the Nordic countries. *Respiratory Medicine*, 100, pp.510-516.
- Jansson 2013** Jansson, S., Backman, H., Stenling, A., Lindberg, A., Rönmark, E. and Lundbäck, B. (2013). Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity - Has it changed during a ten years period? *Respiratory Medicine*, 107(12), pp.1931-1938.
- Johannessen 2005** Johannessen, A., Omenaas, E., Bakke, P., Gulsvik, A. (2005). Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9(8), pp.926-932.
- Jones 1994** Jones PW and the Nedocromil Sodium Quality of Life Study Group. Quality of life, symptoms, and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. *Eur Respir J* 1994, 7:55-62
- Jones 2002** Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002 Mar, 19(3):398-404
- Jones 2011** Jones, P., Brusselle, G., Dal Negro, R., Ferrer, M., Kardos, P., Lewy, M., Perez, T., Soler-Cataluña, J., van der Molen, T., Adamek, L. and Banik, N. (2011). Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respiratory Medicine*, 105(1), pp. 57-66.
- Jung 2012** Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.

- Kainu 2013** Kainu, A., Rouhos, A., Sovijärvi, A., Lindqvist, A., Sama, S. and Lundback, B. (2013). COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. *Scandinavian Journal of Public Health*, 41(6), pp. 570-578.
- Kaplan 2013** Kaplan, W. (2013). Background Paper 6.13 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). In: *Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation"* World Health Organization. [online] dostęp: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_13COPD.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_13COPD.pdf) Dostęp online: 2017.08.31.
- Khakban 2016** Khakban, A., Sin, D., FitzGerald, J., McManus, B., Ng, R., Hollander, Z. and Sadatsafavi, M. (2016). The Projected Epidemic of COPD Hospitalizations Over the Next 15 Years: A Population Based Perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 195(3), pp. 287-291.
- Kupcewicz 2014** Kupcewicz E, Abramowicz A. Ocena jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Hygeia Public Health* 2014, 49(4): 805-812
- Kupryś-Lipińska 2014** Kupryś-Lipińska, I. and Kuna, P. (2014). Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 82(2), pp.82-95.
- Kuziemski 2018** Krzysztof Kuziemski, Ryszarda Chazan, Anna Doboszyńska, Joanna Domagała-Kulawik, Ewa Jassem, Maria Porzezińska, Piotr Kuna, Krzysztof Kędziora, Dariusz Ziara. Terapia trójekowa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z jednego inhalatora a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85 (supl. III): 29-35
- Kuźniar 1999** Kuźniar T, Patkowski J, Liebhart J i wsp. Ocena polskiej wersji Kwestionariusza Szpitala św. Jerzego u chorych na astmę oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 1999: 67
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol Arch Med Wewn* 2000: 104.
- Lâm 2014** Lâm, H., Ekerljung, L., Tu-ò ng, N., Rönmark, E., Larsson, K. and Lundbäck, B. (2014). Prevalence of COPD by Disease Severity in Men and Women in Northern Vietnam. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), pp. 575-581.
- Lin 2014** Lin, F., Pickard, A., Krishnan, J., Joo, M., Au, D., Carson, S., Gillespie, S., Henderson, A., Lindenauer, P., McBurnie, M., Mularski, R., Naureckas, E., Vollmer, W. and Lee, T.; on behalf of the CONCERT Consortium. (2014). Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PRDMIS-43 short form. *BMC Med Res Methodol*, 14(1):78.
- Lopez 2016** Lopez, A., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C., Hansell, A., Held, L., Schmid, V. and Buist, S. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal*, 27(2), pp.397-412.
- Løkke 2006** Løkke, A., Lange, P., Scharling, H., Fabricius, P. and Vestbo, J. (2006). Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*, 61(11), pp.935-939.
- Mammen 2012** Mammen MJ, Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(1-2): 54-9.
- Martín 2016** Martín, A., Manuel, J., Fahrbach, K., Cadarette, S., Wilcox, T. and Donohue, J. (2016). The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. *Respiratory Research*, 17, 40.

<b>McDonough 2011</b>	McDonough, J., Yuan, R., Suzuki, M., Seyednejad, N., Elliott, W., Sanchez, P., Wright, A., Gefter, W., Litzky, L., Coxson, H., Paré, P., Sin, D., Pierce, R., Woods, J., McWilliams, A., Mayo, J., Lam, S., Cooper, J. and Hogg, J. (2011). Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> , 365(17), pp.1567-1575.
<b>MP POC hP</b>	Dostęp online: 2017.09.07, <a href="https://pochp.mp.pl/badania/54218,spirometria-u-chorych-na-pochp">https://pochp.mp.pl/badania/54218,spirometria-u-chorych-na-pochp</a>
<b>Nannini 2007</b>	Nannini, L., Cates, C., Lasserson, T. and Poole, P. (2007). Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .
<b>Nannini 2010</b>	Nannini, L., Lasserson, T. and Poole, P. (2010). Combined corticosteroid and long-acting beta 2-agonist in one inhaler versus long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .
<b>NICE 2017/2010</b>	NICE Pathways, Stable COPD: inhaled therapy. Dostęp online: 2017.09.06., <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease#path=view%3A/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/stable-copd-inhaled-therapy.xml&amp;content=view-node%3Anodes-long-acting-bronchodilators">https://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease#path=view%3A/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease/stable-copd-inhaled-therapy.xml&amp;content=view-node%3Anodes-long-acting-bronchodilators</a>
<b>Oxford MRC</b>	Dostęp online: 2017.09.07., <a href="http://occm.ed.oxfordjournals.org/content/58/3/226.full#F1">http://occm.ed.oxfordjournals.org/content/58/3/226.full#F1</a>
<b>PBAC</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203476.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203476.pdf</a>
<b>Pérez 2013</b>	Pérez, M., Dominguez, J., Armengol, S., Paz, S. and Lizán L. (2013). PRS16: The influence of improved adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) costs: Systematic review of the literature. <i>Value in health</i> , 16(7), pp. A368-A369.
<b>PTChP 2014</b>	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chórób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> , 2014; 82,3: 227-263 Dostęp online: 2017.09.06, <a href="http://www.ptchp.org/images/zalecenia/38138-52462-1-5M.pdf">http://www.ptchp.org/images/zalecenia/38138-52462-1-5M.pdf</a>
<b>Raluy-Callado 2015</b>	Raluy-Callado, M., Lambielli, D., MacLachlan, S. and Khalid, J. (2015). Epidemiology, severity, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom by GOLD 2013. <i>International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , 10, pp.925-937.
<b>Rootmensen 2010</b>	Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. <i>J Aerosol Med Pulm Drug Deliv</i> 2010; 23(5): 323-8.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Rubinsztajn 2016</b>	Rubinsztajn, R., Przybyłowski, T., Maskey-Wąrzęchowska, M., Karwat, K. and Chazan R. (2016). Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Quality of Life of Patients. <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> , 18, pp. 69-74.

- Rycroft 2012** Rycroft, C., Heyes, A., Lanza, L. and Becker, K. (2012). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7, pp.457-494.
- Samaria 2014** Samaria, J. and Santhakumar, S. (2014). Management of the AECOPD in primary and secondary care health facilities. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189, p.A5194.
- Schulte 2008** Schulte, M., Osseiran, K., Betz, R., Wencker, M., Brand, P., Meyer, T. and Haidl, P. (2008). Handling of and Preferences for Available Dry Powder Inhaler Systems by Patients with Asthma and COPD. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 21(4), pp.321-328.
- Siler 2016** Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; 13 (1): 1-10.
- Singh 2008** Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
- Singh 2014** Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
- Solem 2013** Solem, C., Sun, S., Sudharshan, L., Macahilig, C., Katyal, M. and Gao, X. (2013). Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p.641.
- Soler-Cataluna 2005** Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31. Epub 2005 Jul 29.
- Soriano 2015** Soriano, J., Lamprecht, B., Ramírez, A., Martínez-Cambor, P., Kaiser, B., Alfageme, I., Almagro, P., Casanova, C., Esteban, C., Soler-Cataluña, J., de-Torres, J., Miravittles, M., Celli, B., Marin, J., Puhan, M., Sobradillo, P., Lange, P., Stemberg, A., Garcia-Aymerich, J., Tüner, A., Han, M., Langhammer, A., Leivseth, L., Bakke, P., Johannessen, A., Roche, N. and Sin, D. (2015). Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(6), pp.443-450.
- Suissa 2012** Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):957-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518. Epub 2012 Jun 8.
- Sulaiman 2015** Sulaiman, I., Seheult, J., MacHale, E., Seow, D., Rawat, F., Deering, B., Cushen, B., McCormack, N. and Costello, R. (2015). Observational study of patients following an acute exacerbation of COPD: Medication adherence, its associations and possible consequences. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191:A2534.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Tashkin 2013** Tashkin, D. and Ferguson, G. (2013). Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 14, 49.



- Toy 2010** Toy, E., Gallagher, K., Stanley, E., Swensen, A. and Duh, M. (2010). The Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Exacerbation Definition: A Review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7(3), pp.214-228.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Van Brabandt 1983** Van Brabandt, H., Cauberghs, M., Verbeken, E., Moerman, P., Lauweyns, J. and Van de Woestijne, K. (1983). Partitioning of pulmonary impedance in excised human and canine lungs. *Journal of Applied Physiology*, 1983, 55, pp.1733-1742.
- Virchow 2015** Virchow, J., Akdis, C., Darba, J., Dekhuijzen, R., Hartl, S., Kobelt, G., Roger, A., Simoens, S., Toumi, M., Woodhouse, B., Pich, A. and Torvinen, S. (2015). A review of the value of innovation in inhalers for COPD and asthma. *Journal of Market Access & Health Policy*, 16, 3.
- Welte 2009** Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
- Wei 2014** Wei, L., Yang, X., Li, J., Liu, L., Luo, H., Zheng, Z. and Wei Y. (2014). Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *Journal of Thoracic Disease*, 6(6), pp.656-62.
- WHO 2016** World Health Organization - WHO. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact Sheet November 2016. Dostęp online: 2017.08.28, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
- WHO 2015** World Health Organization. Global burden of disease 2015. Dostęp online: 2017.09.04, [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/).
- Yanai 1992** Yanai, M., Sekizawa, K., Ohri, T., Sasaki, H. and Takishima, T. (1992). Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *Journal of Applied Physiology*, 72, pp.1016-1023.
- Yu 2011** Yu AP, Guérin A, de Leon DP, Ramakrishnan K, Wu EQ, Moczalski M, Blum SI, Setyawan J. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1861-71. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.001. Epub 2011 Jul 31.