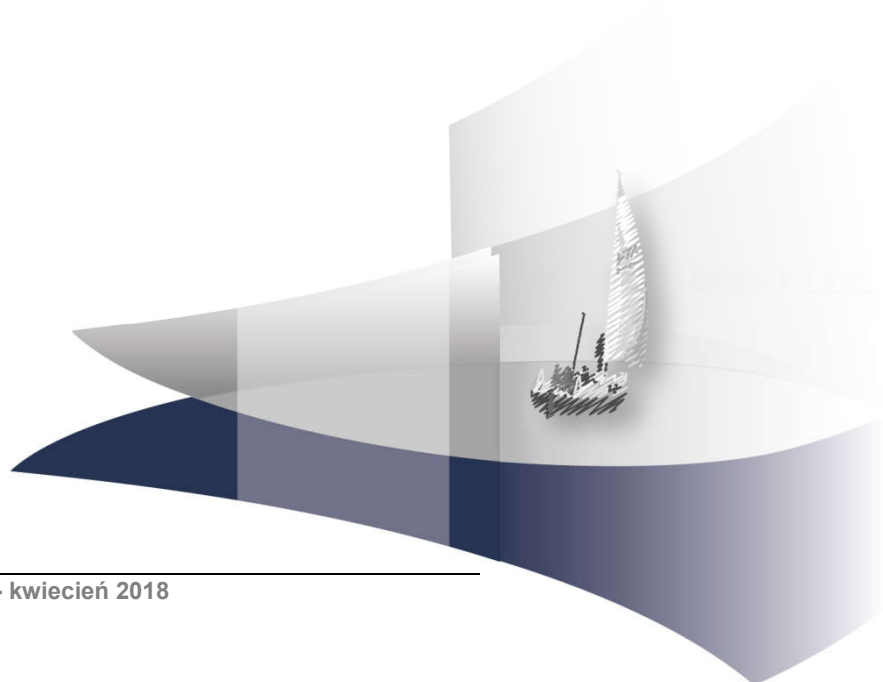


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

TRELEGY® ELLIPTA® W TERAPII PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 kwietnia 2018 roku

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na 16 kwietnia 2018 r. - data zakończenia prac nad pierwotną wersją dokumentu. Dokument podlegał aktualizacji dnia 18 czerwca 2018 r., która objęła następujące obszary: aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce oraz rekomendacje finansowe wydane przez agencję HTA.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE]

koordynowanie i nadzorowanie prac, problem zdrowotny, status rejestracyjny i refundacyjny, definiowanie PICO, zakres analiz

[REDAKTOWANE]

problem zdrowotny, rekomendacje agencji HTA

[REDAKTOWANE]

charakterystyka interwencji, wytyczne praktyki klinicznej

[REDAKTOWANE]

wytyczne praktyki klinicznej

[REDAKTOWANE]

charakterystyka interwencji, rekomendacje agencji HTA, wstępna analiza kliniczna, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie PICO

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja.....	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Świat i Europa.....	10
2.2.2. Polska	12
2.2.3. Epidemiologia POChP z perspektywy zdrowia publicznego	16
2.2.4. Liczebność populacji docelowej	17
2.3. Etiologia i patogenez.....	17
2.4. Obraz kliniczny.....	18
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby.....	18
2.5.1. Rozpoznanie	18
2.5.2. Ocena zaawansowania choroby	19
2.6. Leczenie	21
2.7. <i>Compliance</i> w terapii POChP.....	24
2.8. Ocena skuteczności terapii	27
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	29
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	34
4.1. Status rejestracyjny opcji terapeutycznych stosowanych w POChP	34
4.2. Finansowanie terapii i status refundacyjny	36
4.3. Rekomendacje finansowe agencji HTA	38
5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	40
5.1. Cel i schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej.....	40
5.2. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	41
5.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	41
5.4. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej.....	45
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	46
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	49

7.1. ICS/LABA/LAMA	49
7.1.1. FF/UMEC/VI (Trelegy® Ellipta®, Elebrato® Ellipta®).....	49
7.1.2. BDP/FORM/BGLY (Trimbow®).....	50
7.2. ICS/LABA + LAMA	51
7.2.1. FP/SAL + TIO.....	51
7.2.2. FP/SAL + BGLY	51
7.2.3. BUD/FORM + TIO	51
7.2.4. BDP/FORM + TIO	51
7.2.5. BDP/FORM + BGLY.....	51
7.3. ICS/LABA	51
7.3.1. FP/SAL (Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Salmeson®, Salmex®, Seretide®, Seretide® Dysk®)	51
7.3.2. BUD/FORM (BiResp® Spiromax®, Bufomix® Easyhaler®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort®, Symbicort® Turbuhaler®)	53
7.3.3. BDP/FORM (Fostex®, Formodual®)	55
7.4. LABA/LAMA	56
7.4.1. UMEC/VI (Anoro® Ellipta®, Laventair® Ellipta®).....	56
7.5. LAMA.....	57
7.5.1. TIO (Braltus®, Spiriva®, Spiriva® Respimat®, Srivasso®).....	57
7.5.2. BGLY (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®).....	58
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	59
8.1. Populacja docelowa	59
8.2. Interwencja	59
8.3. Komparatory	59
8.4. Punkty końcowe	59
8.5. Metodyka badań.....	60
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	62
9.1. Analiza kliniczna.....	62
9.2. Analiza ekonomiczna	62
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	63
9.4. Podsumowanie.....	63
10. BIBLIOGRAFIA	65
11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	73
11.1. Tabele	73
11.2. Rysunki.....	73

11.3. Wykresy..... 74

**ANEKS A. SKALE STOSOWANE W OCENIE NASILENIA OBJAWÓW POChP ORAZ
W OCENIE JAKOŚCI ŻYCIA CHORYCH Z POChP75**

A.1. Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali mMRC 75

A.2. Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia objawów klinicznych w skali CAT..... 75

A.3. Skale wykorzystywane w ocenie punktów końcowych u pacjentów z POChP..... 76

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BD	Leki rozszerzające oskrzela (<i>Bronchodilator</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
iPDE-4	Inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (<i>Phosphodiesterase 4 inhibitors</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NCPE	Irlandzka agencja HTA (<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak expiratory flow</i>)

PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
SABA	Krótkodziałający β 2-agonista (<i>Short-acting β2 agonists</i>)
SAMA	Krótkodziałający antagonistą receptorów muskarynowych (<i>Short-acting muscarinic antagonists</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
w.n.	Wartość należna

Tabela 1.
Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia

Grupa	Substancja czynna
ICS glikokortykosteroidy wziewne (<i>inhaled corticosteroids</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • FF – furoinian flutykazonu • FP – proponian flutykazonu • BDP – diproponian beklometazonu • BUD – budezonid • MOM – mometazon • CIC – cyklezonid
LABA długodziałający β 2-agonista/beta-2 mimetyk (<i>long-acting β2 agonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • SAL – salmeterol • FORM – formoterol • INDA – indakaterol • VI – wilanterol • OLO – olodaterol
LAMA długodziałający antagonistą receptorów muskarynowych (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • TIO – tiotropium • UMEC – umeklidynium • BGLY – bromek gl kopironium • BAKL – bromek aklidyny
ICS/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL – proponian flutykazonu i salmeterol • FF/VI – furoinian flutykazonu i wilanterol • BUD/FORM – budezonid i formoterol • BDP/FORM – beklometazon i formoterol
LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI – umeklidynium i wilanterol • INDA/BGLY – indakaterol i bromek glikopironium • TIO/OLO – tiotropium/olodaterol • BAKL/FORM – bromek aklidyny i formoterol
ICS/LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI – furoinian flutykazonu, umeklidynium i wilanterol • BDP/FORM/BGLY – diproponian beklometazonu, formoterol i bromek glikopironium

W ramach analiz HTA opcje terapeutyczne złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z kilku substancji, ale podawanych z oddzielnych inhalatorów będą zapisywane z użyciem symbolu „+”.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie leku złożonego z flutykazonu furoinianu, umeklidynium i wilanterolu (Trelegy® Ellipta®, FF/UMEC/VI) stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego Trelegy® Ellipta® oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania Trelegy® Ellipta® wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wstępną analizę kliniczną,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać Trelegy® Ellipta® w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie Trelegy® Ellipta® ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi obecnie poważny problem cywilizacyjny. Należy do najczęstszych chorób układu oddechowego, a liczba chorych wzrasta w szybkim tempie. Według najnowszych danych epidemiologicznych w 2020 roku będzie ona trzecią co do częstości przyczyną zgonów [1].

Obecnie standardem terapeutycznym w leczeniu POChP są długodziałające leki rozszerzające oskrzela, tj. preparaty z grupy LAMA i LABA. W ramach leczenia pacjentów z niedostateczną kontrolą objawów choroby wytyczne praktyki klinicznej zalecają intensyfikację leczenia, w tym m.in. stosowanie kombinacji leków z grupy LAMA, LABA i ICS. Aktualnie w Polsce terapia złożona LAMA + LABA + ICS polega na jednoczesnym podawaniu leków ze wskazanych grup terapeutycznych za pomocą odrębnych inhalatorów (nie mniej niż dwóch urządzeń), gdyż obecnie żadna z zarejestrowanych trójlekowych opcji terapeutycznych zawartych w jednym inhalatorze (FF/UMEC/VI – Trelegy® Ellipta® oraz

BDP/FORM/BGLY – Trimbow®) nie jest finansowana ze środków publicznych [2]. Jednocześnie organizacje oraz towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają fakt, iż uproszczenie schematów dawkowania poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania), przez co możliwa jest poprawa efektów terapeutycznych, w tym również poprawa kontroli objawów choroby. Jak wynika z przeprowadzonego retrospektywnie badania Toy 2011, zgodność prowadzonej terapii z zaleceniami jest tym większa im terapia jest mniej skomplikowana [3]. Wydaje się zatem, iż wprowadzenie do praktyki klinicznej preparatów złożonych ICS/LABA/LAMA, znacząco przyczyni się do poprawy efektów terapeutycznych i komfortu pacjenta. Także w zaleceniach agencji rządowych (np. NHS) oraz wytycznych praktyki klinicznej (np. GOLD) stwierdza się, że dobór prawidłowego typu inhalatora jest niezwykle istotny w procesie leczenia POChP, a w praktyce klinicznej powinno się dążyć do minimalizacji liczby inhalatorów [4, 5]. W związku z powyższym, istnieje uzasadniona potrzeba kliniczna (*clinical unmet need*) zwiększenia dostępności, poprzez finansowanie ze środków publicznych, trójlekowych preparatów, w jednym inhalatorze przeznaczonych do leczenia pacjentów z POChP.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów jest produkt leczniczy Trelegy® Ellipta®, będący preparatem złożonym ICS/LABA/LAMA zarejestrowanym do leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą. Lek ten w przeciwieństwie do innych zarejestrowanych trójskładnikowych preparatów ICS/LABA/LAMA podawany jest raz na dobę. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że cechuje się on potwierdzoną skutecznością kliniczną w populacji docelowej [6]. Produkt leczniczy Trelegy® podawany jest za pomocą nowego inhalatora proszkowego (DPI – *dry powder inhaler*) o nazwie Ellipta®, którego łatwość użycia zwiększa zdolność pacjentów do prawidłowego zainhalowania leku i tym samym zwiększa skuteczność praktyczną terapii.

Mając na uwadze powyższe argumenty, finansowanie ze środków publicznych preparatu Trelegy® Ellipta® pozwoli na zaspokojenie potrzeb pacjentów z POChP, czyli na dostęp do skutecznej, a zarazem wygodnej i łatwej w użyciu terapii podtrzymującej, pozwalającej na kontrolę objawów choroby wśród pacjentów populacji docelowej.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Według definicji Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP, ICD-10: J44) to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe ograniczenie przepływu powietrza w dolnych drogach oddechowych, mające zwykle charakter progresywny oraz związane ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczyniać się do ogólnego nasilenia choroby. Niemniej POChP jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać [7, 8].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Świat

POChP to jedna z najczęściej występujących (obok astmy) chorób układu oddechowego, której częstość występowania stale się zwiększa. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2002 roku liczba przypadków POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego wynosiła 62 miliony. W oparciu o dane z projektu BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*) oraz innych dużych badań epidemiologicznych (lata 1990–2010) liczba chorych na POChP w 2010 roku wynosiła 384 miliony, co odpowiadało współczynnikowi chorobowości wynoszącemu 11,7% (8,4%–15,0%). Wyniki przeglądu systematycznego Rycroft 2012, opracowanego na podstawie badań epidemiologicznych obejmujących 11 krajów (w tym kraje Europy, Azji, Ameryki Północnej oraz Australię) wykazały, że częstość występowania POChP mieści się w przedziale od 0,2% do 37% i różni się w zależności od kraju, cech populacji oraz stosowanych kryteriów diagnozy POChP czy też wykorzystanych metod badawczych. Z kolei według wyników badania epidemiologicznego GBD (*Global Burden of Disease Study*) w 2016 roku raportowano występowanie 251 milionów przypadków POChP na świecie [5, 9–12].

Według danych WHO w 2015 roku liczba odnotowanych zgonów spowodowanych POChP wynosiła 3,17 miliona i stanowiła czwartą, co do częstości, przyczynę raportowanych na świecie zgonów. Pomimo wysokiego współczynnika chorobowości na POChP w krajach wysoko rozwiniętych, ponad 90% zgonów obserwuje się w krajach średnio- i niskorozwiniętych, a 40% tych zgonów spowodowanych POChP jest związanych z paleniem tytoniu. W 2005 roku POChP była ósmą, co do częstości, przyczyną utraty DALY (suma lat utraconych z powodu przedwczesnego zgonu oraz lat życia

z niepełnosprawnością skorygowaną o stopień niepełnosprawności), natomiast w 2013 roku przesunęła się na piąte miejsce [5, 10, 13].

Europa

W 2010 roku w regionie europejskim WHO¹ ponad 66 milionów osób cierpiało z powodu POChP [14]. W 2010 roku odnotowano w Europie wzrost chorobowości o 22% w stosunku do 1990 roku, podczas gdy na całym świecie wzrost ten wynosił 69%. Mniejszy wzrost chorobowości wynika najpewniej ze zmniejszenia częstości palenia tytoniu, co z kolei jest następstwem wdrożenia kampanii edukacyjnych oraz ograniczeń prawnych w tym zakresie. Częstość występowania POChP jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Poniżej przedstawiono współczynniki chorobowości dla POChP w wybranych miastach Europy, które raportowano w ramach badania BOLD (Tabela 2) [10, 15, 16].

W 2008 roku w regionie europejskim WHO odnotowano 250 tys. zgonów spowodowanych POChP, co stanowiło czwartą pod względem częstości przyczynę raportowanych zgonów w Europie (2,5% zgonów ogółem w regionie europejskim WHO). Współczynnik umieralności dla POChP w Europie w 2011 roku wynosił 18/100 000. Ponadto, w 2008 roku POChP była piątą, co do częstości, przyczyną utraty DALY w regionie europejskim WHO [17].

Tabela 2.
Chorobowość na POChP wśród kobiet i mężczyzn w wieku ≥ 40 lat w wybranych miastach europejskich z podziałem na stopień obturacji wg GOLD (2007–2012) [18]

Centrum badawcze, kraj	Chorobowość wśród mężczyzn (%)		Chorobowość wśród kobiet (%)	
	Stopień nasilenia obturacji: II wg GOLD	Stopień nasilenia obturacji: III–IV wg GOLD	Stopień nasilenia obturacji: II wg GOLD	Stopień nasilenia obturacji: III–IV wg GOLD
Reykjavik, Islandia	6,7	1,9	7,4	2,0
Londyn, Anglia	9,3	6,1	8,8	0,7
Uppsala, Szwecja	6,8		6,6	
Porto, Portugalia	11,6	0,7	6,5	1,1
Maastricht, Holandia	13,2		8,0	
Hannover, Niemcy	7,5	1,1	3,1	0,6
Bergen, Norwegia	9,4	1,6	5,0	0,9
10 miast, Hiszpania	7,1		2,0	
Kraków, Polska	10,3	3,0	7,8	0,8
Adana, Turcja	13,1	2,3	5,3	0,7
Elazig, Turcja	10,5	2,3	4,5	0,7
Salzburg, Austria	9,3	1,0	9,2	1,8

¹ W publikacji przedstawiono dane z podziałem na regiony WHO: region europejski (EURO, *European region*), region afrykański (AFRO, *African region*), wschodni region Morza Śródziemnego (EMRO, *Eastern Mediterranean region*), region Zachodniego Pacyfiku (WPRO, *Western Pacific region*), region Azji Południowo-Wschodniej (SEARO, *South East Asia region*). Do rejonu europejskiego WHO należą: Andora, Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Izrael, Włochy, Luksemburg, Malta, Monako, Holandia, Norwegia, Portugalia, San Marino, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Albania, Armenia, Azerbejdżan, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Gruzja, Kirgistan, Polska, Rumunia, Słowacja, Tadżykistan, Była Jugosłowiańska Republika Macedonii, Turcja, Turkmenistan, Uzbekistan, Jugosławia, Białoruś, Estonia, Węgry, Kazachstan, Łotwa, Litwa, Mołdawia, Rosja, Ukraina.

2.2.2. Polska

Nie przeprowadzono dotychczas ogólnokrajowych badań epidemiologicznych umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zapadalności na POChP w Polsce. Dostępne dane wskazują, że w ciągu nadchodzących dziesięcioleci problem POChP będzie narastał z powodu ciągłego narażenia na czynniki ryzyka oraz ze względu na starzenie się populacji. Na podstawie dostępnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce, występowanie POChP (kategoria spirometryczna ≥ 2 wg GOLD) stwierdza się u około 9% populacji powyżej 40 r.ż., co stanowi około 2 miliony osób i występuje częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Szacuje się, że około 80% chorych znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby, a rozpoznawalność choroby jest na niskim poziomie. Odnalezione badania dotyczące epidemiologii POChP w Polsce zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 3) [19–22].

Tabela 3.
Przeprowadzone w Polsce badania dotyczące epidemiologii POChP

Badanie	Region (Ośrodki)	Data zbierania danych	Analizowany obszar	Ref.
Pływaczewski 2003, Niepsuj 2002	Polska (Warszawa, Zabrze)	2001–2003	Chorobowość	[23, 24]
Niżankowska-Mogilnicka 2007	Polska (małopolska: Chrzanów, Proszowice)	2007	Chorobowość	[25]
Maciejewski 2008	Polska (Sierpc)	2008	Zachorowalność	[26]
Siatkowska 2010	Polska (Bytom)	2006	Zachorowalność	[27]
Niewiadomska 2017	Polska (województwo śląskie ^a)	2000–2011 ^b	Chorobowość, zachorowalność, hospitalizacja i koszty leczenia	[28]
Śliwiński 2014 (Zakład Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc 2009)	Polska (bd)	2009	Umieralność	[9]
Niedoszytko 2007	Polska (województwo pomorskie ^c)	2001–2004	Umieralność	[29]
Wesołowski 2014	Polska	2013	Charakterystyka POChP w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby	[30]

a) Badanie zostało przeprowadzone na podstawie wtórnych danych epidemiologicznych dotyczących rozliczonych świadczeń opieki zdrowotnej z tytułu leczenia POChP w województwie śląskim.

b) Dane dotyczące chorobowości oraz kosztów leczenia dotyczą lat 2000–2011, natomiast dane dotyczące zachorowalności dotyczą lat 2006–2010.

c) Badanie zostało przeprowadzone na podstawie kart zgonów zgromadzonych w komputerowym rejestrze zgonów Pomorskiego Centrum Zdrowia Publicznego w Gdańsku.

W badaniach obserwacyjnych przeprowadzanych w pojedynczych ośrodkach w Polsce w latach 2001–2003 (Pływaczewski 2003, Niepsuj 2002) cechy POChP stwierdzono u około 10% badanych osób w wieku >40 lat (dokładnie 10,7% wśród mieszkańców Warszawy oraz 10,2% wśród mieszkańców Zabrze). Z kolei w badaniu przeprowadzonym wśród mieszkańców Małopolski w 2007 roku (Niżankowska-Mogilnicka 2007) szacowana chorobowość na POChP była wyższa i wynosiła 22,1%, w tym 10,9% dotyczyło choroby w \geq II stadium wg GOLD. W badaniu tym, przeprowadzonym w ramach projektu BOLD, wzięło udział 526 mieszkańców rejonu Małopolski w wieku ≥ 40 lat, wśród których 60% kiedykolwiek paliło papierosy. U prawie połowy osób w wieku ≥ 70 lat zdiagnozowano POChP.

Chorobowość na POChP była wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Ponadto zaobserwowano spadek liczby zachorowań na POChP wraz ze wzrostem poziomu edukacji. Poniżej przedstawiono szacowane współczynniki chorobowości dla POChP (stadium \geq I oraz \geq II GOLD) wśród mieszkańców Małopolski z podziałem na wiek i płeć chorych (Tabela 4) [23–25, 31].

Tabela 4. Szacowana chorobowość na POChP wśród mieszkańców Małopolski z podziałem na stopień nasilenia obturacji wg GOLD, a także wiek i płeć chorych (2007) [25]

Wiek	Stopień nasilenia obturacji \geq I wg GOLD [%] (SE)			Stopień nasilenia obturacji \geq II wg GOLD [%] (SE)		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
40–49	8,0 (2,9)	3,0 (1,7)	5,7 (1,7)	2,1 (1,5)	2,0 (1,4)	2,1 (1,0)
50–59	22,5 (4,8)	10,7 (3,8)	16,8 (3,1)	10,4 (3,4)	6,1 (2,9)	8,3 (2,3)
60–69	40,2 (7,0)	32,1 (5,5)	35,9 (4,4)	19,9 (5,5)	15,3 (4,4)	17,5 (3,5)
\geq 70	74,2 (7,5)	31,2 (7,1)	49,6 (5,2)	40,4 (8,2)	15,8 (5,3)	26,3 (4,7)
Ogółem	27,7 (2,4)	16,6 (2,1)	22,1 (1,6)	13,3 (1,9)	8,6 (1,7)	10,9 (1,3)

W innym badaniu (Maciejewski 2008) przeprowadzonym w Sierpcu wśród 1960 osób powyżej 40 r.ż., zachorowalność na POChP wynosiła 9,3%. Spośród zdiagnozowanych na podstawie wywiadów, badań fizykalnych oraz wyników spirometrii osób chorych na POChP tylko 19% pacjentów było wcześniej zdiagnozowanych i leczonych. Zachorowalność na POChP korelowała z niższym statusem społeczno-ekonomicznym oraz niższym poziomem edukacji. Częstość występowania POChP w badanej próbie chorych z podziałem na stadium zaawansowania choroby stwierdzonym na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) w badanej próbie pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5) [26].

Tabela 5. Częstość występowania POChP z podziałem na stopień nasilenia obturacji wg PTChP oraz płeć w próbie z badania Maciejewski 2008 [26]

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli wg PTChP	Kobiety, n/N (%)	Mężczyźni, n/N (%)
Łagodna	31/1196 (2,6%)	24/764 (3,1%)
Umiarkowana	44/1196 (3,7%)	50/764 (6,5%)
Ciężka	8/1196 (0,7%)	21/764 (2,7%)
Bardzo ciężka	2/1196 (0,2%)	3/764 (0,4%)

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w Bytomiu w 2006 roku (Siatkowska 2010) POChP zostało zdiagnozowane u 62 spośród 1026 badanych osób (8,1% badanych), o średniej wieku wynoszącej 59 lat. W większości POChP zdiagnozowano u osób palących lub byłych palaczy (90,3%). Ponad połowa chorych miała łagodną postać POChP (61,3%), 35,5% miało umiarkowaną chorobę, 3,2% ciężką, natomiast nikt z badanych nie cierpiał na bardzo ciężką postać POChP. Zaledwie 1%

chorych miało wcześniej zdiagnozowaną POChP. Ponadto u 71% chorych na POChP stwierdzono nadwagę lub otyłość, a ponad 60% było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i/lub choroby wieńcowej. Częstość występowania POChP w badanej próbie chorych z podziałem na wiek oraz płeć przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6) [27].

Tabela 6.
Częstość występowania POChP z podziałem na wiek oraz płeć w próbie z badania Siatkowska 2010 [27]

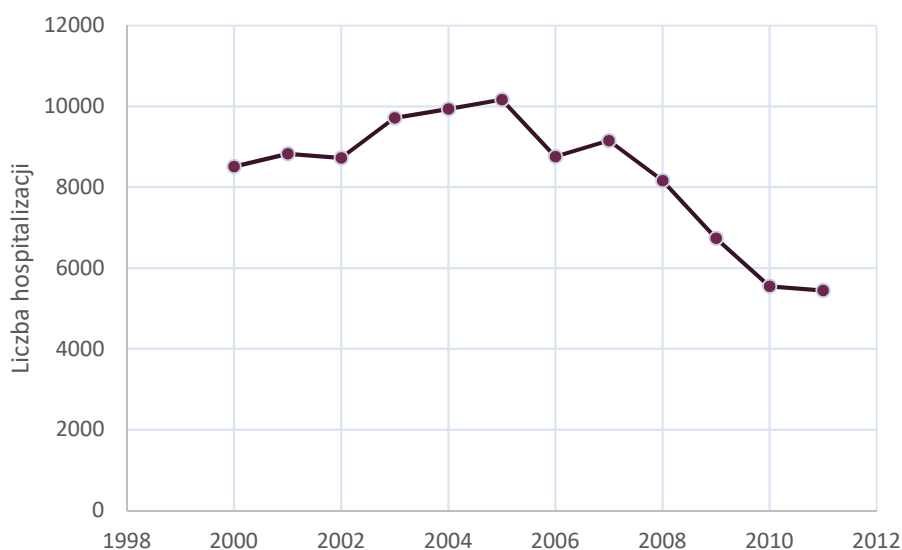
Wiek	Kobiety, n/N (%)	Mężczyźni, n/N (%)
≥40 lat	26/372 (7%)	31/331 (9%)
<40 lat	1/163 (1%)	4/160 (3%)

Badanie Niewiadomska 2017, przedstawiające sytuację epidemiologiczną w województwie śląskim, przeprowadzono na podstawie wtórych danych epidemiologicznych dotyczących rozliczonych świadczeń opieki zdrowotnej z tytułu leczenia POChP w latach 2006–2010. W analizie przedstawiono liczbę nowych przypadków, zgonów oraz porad medycznych i hospitalizacji z podziałem na pierwszorazowe oraz kolejne (Tabela 7). Większą umieralność zaobserwowano wśród mężczyzn niż wśród kobiet, a odsetek zgonów z powodu POChP wzrastał z wiekiem i osiągnął największą wartość u osób powyżej 65 lat (28% chorych). Po 2005 roku zaobserwowano tendencję spadkową w liczbie hospitalizacji z powodu POChP (Wykres 1). Standaryzowany współczynnik zapadalności na POChP dla województwa śląskiego w 2010 roku wynosił 4,7/1 000, a jego wartość była zbliżona do poziomu odnotowywanego w innych krajach europejskich [12, 28].

Tabela 7.
Liczba zachorowań, porad i hospitalizacji z powodu POChP u osób dorosłych ≥19 lat w województwie śląskim (2006–2010) [28]

Wskaźnik	2006	2007	2008	2009	2010	2006–2010
Liczba nowych przypadków	20 152	23 457	19 770	23 225	19 760	106 364
Pierwsza porada medyczna	20 152	23 456	19 739	23 223	19 760	106 330
Pierwsza hospitalizacja	0	1	31	2	0	34
Kolejna porada medyczna	98 569	91 268	71 946	62 103	34 771	358 657
Kolejna hospitalizacja	0	3	0	0	0	3
Liczba zgonów	4 690	4 671	3 191	3 138	1 852	17 542

Wykres 1.
Liczba hospitalizacji z powodu POChP w województwie śląskim (2000–2011) [28]



Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku odnotowano w Polsce 8024 zgony, których przyczyną były choroby zaklasyfikowane jako ICD-10: J40–J44². W tym samym roku wskaźnik zgonów dla tych chorób wynosił 21/100 000 mieszkańców. Dla porównania w 1980 roku parametr ten wynosił 18,8/100 000 mieszkańców. Wartości te mogą być znacznie niedoszacowane, ponieważ często jako główną przyczynę zgonu wśród pacjentów z POChP podaje się chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze lub raka płuc. Zdarza się również, że jako przyczynę zgonu lekarze podają przewlekłe zapalenie oskrzeli lub rozedmę. Przeprowadzona w województwie pomorskim analiza kart zgonów pacjentów (1234 zgony) z rejestru Pomorskiego Centrum Zdrowia Publicznego w Gdańsku (Niedoszytko 2007) wykazała, że współczynnik umieralności na POChP w latach 2001–2004 kształtował się na poziomie 14/100 000 mieszkańców, jednocześnie wykazując tendencje wzrostową [9, 29].

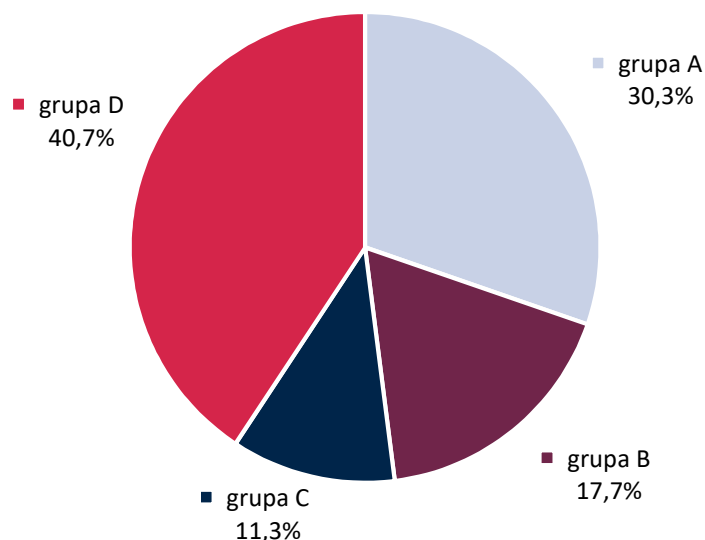
W celu oszacowania udziału poszczególnych stopni zaawansowania w populacji pacjentów z POChP w 2013 roku przeprowadzono badanie przekrojowe z udziałem grupy 2271 pacjentów, reprezentatywnej dla populacji chorych na POChP w Polsce (Wesołowski 2014). Zgodnie z klasyfikacją zaawansowania POChP wg GOLD z 2011 roku uwzględniającą ocenę stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych, stopień nasilenia objawów oraz ryzyko zaostrzeń choroby wyróżnia się grupy od A do D definiujące stopień nasilenia choroby (szczegóły w Rozdz. 2.5.2). Na podstawie zgromadzonych danych stwierdzono następujący rozkład pacjentów w poszczególnych grupach: A – 687 chorych (30,3%), B – 403 chorych (17,7%), C – 256 chorych (11,3%) i D – 925 chorych (40,7%; Wykres 2). W badanej populacji było niewielu pacjentów bez zaostrzeń POChP (1,3% chorych w grupach C i D, brak

² ICD-10: J40 – zapalenie oskrzeli nieokreślone jako ostre lub przewlekłe; J41 – przewlekłe zapalenie oskrzeli proste i śluzowo-ropne; J42 – nieokreślone przewlekłe zapalenie oskrzeli; J43 – rozedma; J44 – inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc [8].

w grupach A i B), a głównym powodem kwalifikacji pacjentów do grup C oraz D była liczba zaostżeń POChP (odpowiednio 66% oraz 40% chorych) [30].

Wykres 2.

Odsetek pacjentów z POChP w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby w próbie z badania Wesolowski 2014 [30]



2.2.3. Epidemiologia POChP z perspektywy zdrowia publicznego

Ze względu na prognozowany wzrost zachorowalności, POChP jest problemem istotnym z perspektywy zdrowia publicznego. Ze względu na różne objawy nasilające się wraz z postępowaniem choroby nie jest jednolitą jednostką chorobową, przez co jest diagnozowana, a następnie raportowana w statystykach w kilku rozpoznaniach. Jak wynika z analizy przeprowadzonej w 2016 roku koszty bezpośrednio z tytułu POChP w Polsce w 2014 roku wyniosły 441,8 mln zł dla rozpoznań zakodowanych w klasyfikacji ICD-10 jako J44. Największy udział w tej kwocie stanowił koszt leków refundowanych (297,1 mln zł), a poza kosztami farmakoterapii uwzględniono koszty związane z hospitalizacją pacjentów, z poradami udzielanymi w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, a także koszty związane ze świadczeniami udzielanymi w ramach rehabilitacji, domowym leczeniem tlenem oraz świadczeniami opiekuńczymi. Z kolei koszty pośrednie z tytułu POChP w Polsce w 2014 roku wyniosły między 5,6 mld zł a 6,4 mld zł, a największy udział w tej kwocie stanowiły koszty, wynikające z nieefektywnej obecności w pracy podczas choroby (prezenteizm), wynoszące między 4,8 a 5,6 mld zł, a które były równoznaczne z stratą wartości produkcji w gospodarce Polski w zakresie 0,282-0,328% PKB [22, 32]. Ponadto w analizie kosztów pośrednich, uwzględniono również koszty niezdolności do pracy (495,6 mln zł), koszty przedwczesnych zgonów (180,9 mln zł), koszty wynikające z absencji chorobowej będącej skutkiem zachorowania na POChP (97,4 mln zł) lub związanej z opieką nad chorym (0,6 mln zł) [22, 32]

2.2.4. Liczebność populacji docelowej



2.3. Etiologia i patogeneza

Zachorowanie na POChP może być uzależnione od wielu czynników, wśród których najważniejszym i najlepiej udokumentowanym jest palenie tytoniu. Według danych opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) palenie tytoniu stanowi główny czynnik etiologiczny około 80% przypadków POChP. Za rozwój tej choroby odpowiedzialne są także zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, które wskazuje się jako czynnik etiologiczny w ok. 19% wszystkich przypadków choroby i w 33% przypadków choroby wśród osób niepalących. Pozostałe czynniki zwiększające ryzyko choroby to:

- infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie,
- nawracające infekcje oskrzelowo-płucne,
- bierne palenie,
- nadreaktywność oskrzeli/astma,
- wiek i płeć,
- uwarunkowania genetyczne (np. niedobór α -1-antytrypsyny),
- status społeczny i ekonomiczny [5, 7, 19].

Stan zapalny w drogach oddechowych pacjentów z POChP pojawia się wskutek zmodyfikowanej odpowiedzi immunologicznej układu oddechowego na długotrwałe narażenie na substancje drażniące, takie jak dym tytoniowy. Mechanizm powstawania nadmiernej odpowiedzi immunologicznej nie jest do końca poznany, ale sugeruje się, że może być przynajmniej częściowo uwarunkowany genetycznie.

W patogenezie POChP najważniejsze znaczenie mają trzy mechanizmy uszkodzające płuca:

- przewlekły proces zapalny dróg oddechowych, miększu płuc i naczyń płucnych,
- proteoliza komórek pęcherzyków płucnych,
- stres oksydacyjny [5, 7, 19].

Działalność powyższych czynników wywołuje uszkodzenia miększu płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych. Dodatkowo, może wystąpić okresowy: obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich. Prowadzi to do zwiększenia oporu oskrzelowego i utrudnienia przepływu powietrza przez drogi oddechowe [5, 7].

2.4. Obraz kliniczny

Do charakterystycznych objawów występujących w przebiegu klinicznym choroby zalicza się: przewlekły kaszel, obecność plwociny ≥ 3 mies. oraz postępującą duszność, najczęściej związaną z wysiłkiem fizycznym. Dodatkowe objawy kliniczne to:

- świszczący oddech lub fuczenia,
- ucisk w klatce piersiowej,
- zmęczenie,
- nietypowy wygląd i ruchy klatki piersiowej podczas wdechu,
- spadek masy ciała,
- zaburzenia neurologiczne i psychiczne,
- sinica centralna [5, 7].

Do istotnych pod względem klinicznym dolegliwości zalicza się także zaostrzenia choroby. Definiowane są one jako nagłe pogorszenia stanu zdrowia chorego, objawiające się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszanej plwociny. Zaostrzenia trwają co najmniej 24 godz. i zmuszają chorego do skorzystania z pomocy lekarskiej, często także zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Głównymi przyczynami zaostrzeń POChP są wirusowe i bakteryjne zakażenia dróg oddechowych, wzrost zanieczyszczenia powietrza oraz przerwanie leczenia przewlekłego [5, 19, 34].

2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby

2.5.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP następuje na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badania spirometrycznego i innych badań pomocniczych. Diagnostyka w kierunku POChP powinna zostać przeprowadzona u każdego pacjenta >40 lat, u którego występują charakterystyczne objawy choroby i/lub narażenie na znane czynniki ryzyka [5, 7, 9, 19].

Złotym standardem w diagnozowaniu POChP jest spirometria wykonywana przed oraz po podaniu wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj salbutamol). W badaniu spirometrycznym mierzone są następujące parametry:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) oraz
- natężona pojemność życiowa płuc (FVC) [5, 7, 9, 19].

Wynik badania spirometrycznego wyrażony współczynnikiem $FEV1/FVC < 0,70$ (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza i stanowi kryterium rozpoznania POChP [5, 7, 9, 19].

U wybranych pacjentów w rozpoznaniu POChP właściwe jest wykonanie dodatkowych badań czynnościowych (pletyzmografia, badania zdolności dyfuzji gazów w płucach, ocena tolerancji wysiłku np. przy pomocy testów marszowych), obrazowych (RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej) lub laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria i gazometria krwi tętniczej, posiew płwociny, oznaczenia poziomu α 1-antytrypsyny) [5, 7, 9, 19].

Ważnym elementem w rozpoznaniu POChP jest także diagnostyka różnicowa. Najczęściej POChP wymaga różnicowania z astmą. Jest to szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy, gdy na astmę nakładają się objawy kliniczne POChP. Porównanie chorób pod względem cech różnicujących obie jednostki chorobowe przedstawiono poniżej (Tabela 8). Innymi chorobami wymagającymi różnicowania z POChP są: lewokomorowa niewydolność serca, gruźlica, rak płuca, zarostowe zapalenie oskrzelików, rozstrzenie oskrzeli, zatorowość płucna, mukowiscydoza, a także choroby śródmiąższowe płuc [5, 7, 19].

Tabela 8.
Różnicowanie POChP i astmy [7, 9]

Cecha	POChP	Astma
Palenie tytoniu w wywiadzie	Często	Rzadko
Wywiad rodzinny	Czasem POChP w rodzinie, rzadko atopia	Często w rodzinie astma lub atopia
Pierwsze objawy choroby	Zazwyczaj po 40. r.ż.	Zazwyczaj przed 40. r.ż., często już w dzieciństwie
Najczęstsze objawy	Zazwyczaj codziennie: kaszel, skąpe wykrztuszanie, stopniowo nasilająca się duszność wysiłkowa	Zazwyczaj brak objawów lub napadowo, lub codziennie w astmie ciężkiej: duszność, suchy kaszel, świst
Duszność w nocy	Rzadko	Często
Główne czynniki wyzwalające objawy	Wysiłek fizyczny, zanieczyszczenie powietrza	Alergeny, wysiłek fizyczny, zimne powietrze
Spirometria	Stale obniżony FEV1/FVC; wartość ta może się poprawiać w wyniku leczenia, ale nigdy nie wraca do normy	W czasie objawów obniżone wartości FEV1 i FEV1/FVC; możliwa norma w okresie remisji lub w wyniku leczenia
Dobowa zmienność PEF	Zazwyczaj brak	Często
Pojemność dyfuzyjna płuc	Prawidłowa lub obniżona w rozedmie	Prawidłowa lub podwyższona
Morfologia	Możliwa poliglobulia lub anemia	Możliwa eozynofilia
Gazometria krwi tętniczej	Początkowo prawidłowa, w miarę postępu choroby obniżenie PaO ₂ i zwiększenie PaCO ₂	Zazwyczaj prawidłowe wartości; obniżenie PaO ₂ w ciężkim napadzie astmy
RTG klatki piersiowej	Możliwe cechy rozedmy, przewlekłego zapalenia oskrzeli, nadciśnienia płucnego	Najczęściej prawidłowe
Stężenie całkowitego IgE w surowicy krwi	Zazwyczaj prawidłowe	Często podwyższone

PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej; PaCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej; PEF — szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow*)

2.5.2. Ocena zaawansowania choroby

Zgodnie z wytycznymi GOLD klasyfikacja zaawansowania POChP opiera się na ocenie stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych (stopnie GOLD 1–4) oraz ocenie charakteru i nasilenia objawów

podmiotowych a także ryzyka zaostrzeń choroby. Ocena stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych określana jest przy użyciu parametru FEV1. Wg kryteriów przyjętych przez GOLD może mieć ona nasilenie łagodne do bardzo ciężkiego co odpowiada stopniom ciężkości od 1 do 4 (Tabela 9) [5, 7, 9, 19].

Tabela 9.
Klasyfikacja stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych w POChP (stopnie 1–4 wg GOLD 2018) [5]

Stopień ciężkości wg GOLD	Obturacja dróg oddechowych	Kryteria spirometryczne
GOLD 1	Łagodna	FEV1 ≥ 80% w.n.
GOLD 2	Umiarkowana	50% ≤ FEV1 < 80% w.n.
GOLD 3	Ciężka	30% ≤ FEV1 < 50% w.n.
GOLD 4	Bardzo ciężka	FEV1 < 30% w.n.

FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (parametr mierzony w badaniu spirometrycznym); w.n. – wartość należna

Z kolei nasilenie objawów podmiotowych oceniane jest najczęściej przy użyciu:

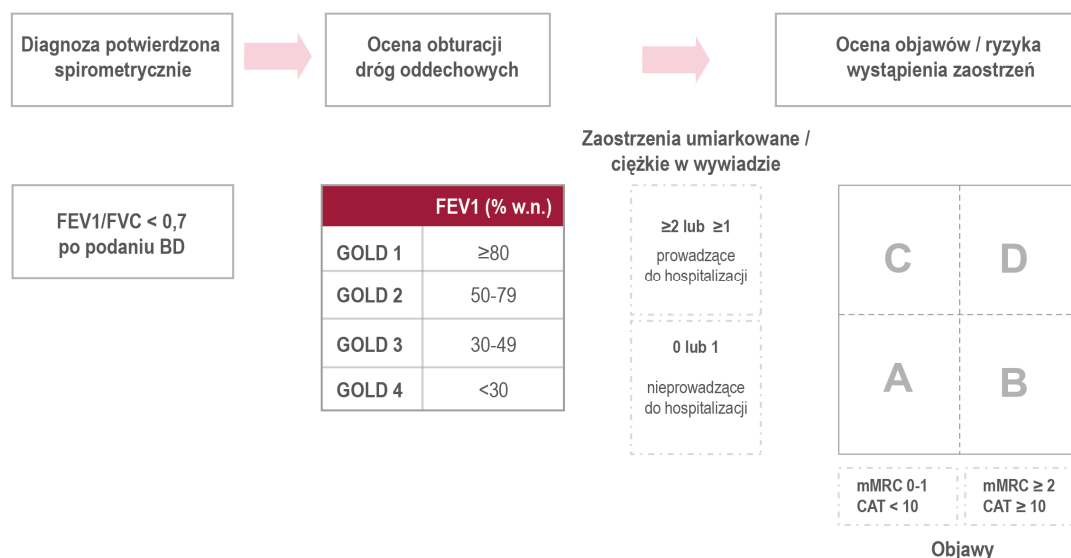
- skali CAT (*COPD Assessment Test*) oceniającej nasilenie objawów klinicznych choroby, gdzie wynik ≥10 wskazuje na duże nasilenie,
- skali mMRC (*modified Medical Research Council*), oceniającej nasilenie duszności, gdzie wynik ≥2 wskazuje na duże nasilenie (szczegółowy opis skal w Aneksie (Aneks A)) [5, 19].

Innymi skalami, rzadziej używanymi do oceny nasilenia objawów podmiotowych POChP są skale CCQ (*COPD Control Questionnaire*) lub CRQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*) [5, 19].

Ryzyko zaostrzeń choroby oceniane jest natomiast na podstawie:

- liczby zaostrzeń występujących w ciągu ostatnich 12 mies., gdzie wynik <2 zdarzeń wskazuje na małe ryzyko, a wynik ≥2 zdarzeń - na duże ryzyko,
- hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies., gdzie przebyta hospitalizacja świadczy o dużym ryzyku [5, 19].

Na podstawie oceny nasilenia objawów choroby oraz ryzyka zaostrzeń chory zostaje przyporządkowany do jednej z 4 grup (A, B, C, D), które stanowią podstawę wyboru leczenia farmakologicznego. Grupa A obejmuje pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń, z kolei grupa D obejmuje pacjentów o największym stopniu nasilenia choroby z wysokim ryzykiem zaostrzeń. Opis klasyfikacji chorych do poszczególnych grup przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 1) [5, 19].

Rysunek 1.**Klasyfikacja stopnia nasilenia objawów choroby oraz ryzyka zaostrzeń w POChP (grupy A–D wg GOLD 2018) [5, 19]**

CAT – skala używana do oceny nasilenia objawów klinicznych POChP; mMRC – skala używana do oceny nasilenia duszności

Wybór odpowiedniej formy terapii powinien być poprzedzony określeniem stopnia zaawansowania choroby. W tym celu w 2011 roku GOLD opracowała propozycję sposobu klasyfikacji POChP, zgodnie z którym przy ocenie zaawansowania POChP brano pod uwagę zarówno ocenę nasilenia objawów podmiotowych (skala MRC oraz CAT), ryzyko zaostrzeń choroby w ciągu roku oraz ocenę stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych. Na podstawie tych parametrów chorego przyporządkowywano do jednej z grup A–D. Wytyczne w zakresie rozpoznania POChP ulegały zmianie w ciągu ostatnich lat. W 2017 roku dokonano kolejnej modyfikacji przyjmując, że podstawą klasyfikacji stał się stopień nasilenia objawów (skala MRC oraz CAT) oraz ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń (grupy A–D), natomiast ocena stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych (stopnie GOLD 1–4) stała się jedynie dodatkowym wskaźnikiem wykorzystywanym jedynie do diagnozy, prognozowania oraz leczenia niefarmakologicznego. W związku z tymi zmianami aktualnie rekomendacje leczenia pacjentów z POChP będą określone wyłącznie na podstawie objawów oraz historii zaostrzeń. Oddzielenie wyników spirometrycznych od parametrów klinicznych pozwala na dokonanie jasnej oceny stopnia zaawansowania choroby. [5, 9, 31].

2.6. Leczenie

POChP ma charakter nieodwracalny i postępujący, zwłaszcza przy ciągłym narażeniu na czynniki szkodliwe. Nie jest możliwe wyleczenie choroby, tym niemniej zastosowanie odpowiedniego leczenia może spowolnić jej postęp, a także poprawić komfort życia pacjenta. Na postępowanie terapeutyczne w POChP składa się: **leczenie niefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz inne środki terapeutyczne wspomagające leczenie**. Wprowadzenie leczenia farmakologicznego ma na celu łagodzenie objawów choroby, poprawę wskaźników wentylacyjnych, zmniejszenie liczby i natężenia

zaostreń oraz poprawę ogólnej wydolności organizmu. Ponadto w zahamowaniu progresji choroby obok leczenia farmakologicznego ważną rolę odgrywają: profilaktyka, właściwa edukacja i rehabilitacja oddechowa [5, 7, 19].

Leczenie nefarmakologiczne

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego w POChP wiele uwagi poświęca się właściwej edukacji pacjentów oraz profilaktyce. Zasadnicze znaczenie dla chorych na POChP ma poznanie natury choroby oraz zrozumienie wpływu czynników ryzyka odpowiedzialnych za jej postęp. Działanie edukacyjne powinno skupiać się na **nakłonieniu chorego do zaprzestania lub ograniczenia palenia tytoniu**. Wykazano bowiem, że zaprzestanie palenia tytoniu spowalnia roczny ubytek FEV1, a tym samym wpływa na przedłużenie życia pacjenta. Równie istotnym elementem, mającym wpływ na spowolnienie postępu choroby, jest ograniczenie ekspozycji na szkodliwe działanie pyłów, gazów i innych cząstek chemicznych w miejscu pracy bądź zamieszkania. Ponadto, w ramach profilaktyki **zaleca się szczepienia przeciw grypie oraz pneumokokom** [5, 7, 35, 36].

Zdaniem ekspertów klinicznych wszyscy pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP powinni rozpocząć **rehabilitację oddechową**, której celem jest łagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w codziennej aktywności życiowej. Rehabilitacja oddechowa powinna obejmować takie elementy jak: trening ruchowy i fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy), trening mięśni oddechowych, ćwiczenia oddechowe, odżywianie, psychoterapię oraz edukację pacjenta i jego rodziny. Wykazano, że dołączenie rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia poprawia ogólne efekty terapii oraz zmniejsza częstość zaostreń [5, 7, 19].

Leczenie farmakologiczne

Do leków stosowanych w terapii POChP należą:

- leki rozszerzające oskrzela,
 - wziewne beta-2-mimetyki:
 - SABA (krótkodziałający β 2-agonista, *short acting beta agonists*),
 - LABA (długodziałający β 2-agonista / β 2-mimetyk, *long acting beta agonists*),
 - wziewne cholinolityki:
 - SAMA (krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych, *short-acting muscarinic antagonist*),
 - LAMA (długodziałający antagonist receptorów muskarynowych, *long-acting muscarinic antagonist*),
 - metyloksantyny (doustna teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu),
- wziewne glikokortykosteroidy (ICS, *inhaled corticosteroids*),
- inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (iPDE-4, *phosphodiesterase 4 inhibitors*; doustny roflumilast stosowany jako terapia wspomagająca),
- wziewne mukolityki (stosowane jako terapia wspomagająca; Tabela 10) [5, 7, 9, 19].

Tabela 10.
Grupy leków stosowane w leczeniu stabilnej postaci POChP [5, 7].

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi
Beta-2-mimetyki	SABA	Wziewna fenoterol, salbutamol	Leki rozszerzające oskrzela, powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LABA	Wziewna formoterol, salmeterol, wilanterol	
Cholinolityki	SAMA	Wziewna bromek ipratropium, bromek oksytropium	Leki rozszerzające oskrzela, powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LAMA	Wziewna bromek aklidyny, bromek tiotropium, bromek umeklidyniowy	
Metyloksantyny	Doustna	teofilina	Leki rozszerzające oskrzela, stosowane jako leki alternatywne w każdej postaci choroby
ICS	Wziewna	furoinian flutykazonu propionian flutykazonubudezonid	Zmniejszają ryzyko zaostrzeń u pacjentów z ciężką postacią POChP, stosowane w połączeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela
iPDE-4	Doustna	roflumilast	Stosowane jako terapia wspomagająca w połączeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela
Mukolityki	Wziewna	N-acetylocysteina, bromheksyna	Stosowane jako terapia wspomagająca, upłynniają i zmniejszają lepkość śluzu w drogach oddechowych i ułatwiają odkształcanie

ICS – wziewne glikokortykosteroidy; iPDE-4 – inhibitory fosfodiesterazy typu 4; LABA – długodziałające beta-2-mimetyki; LAMA – długodziałające cholinolityki; SABA – krótkodziałające beta-2-mimetyki; SAMA – krótkodziałające cholinolityki.

Wybór środka farmakologicznego zależy przede wszystkim od nasilenia objawów choroby oraz ryzyka zaostrzeń POChP. Nie bez znaczenia przy wyborze konkretnego leku pozostają także: dostępność leku, koszty terapii, współistnienie innych chorób oraz indywidualne preferencje pacjenta, zwłaszcza w zakresie doboru inhalatora. Leczenie POChP ma zwykle charakter stopniowany, tzn. w miarę postępu choroby stosuje się leczenie o większym nasileniu, często w postaci wielolekowych terapii złożonych [5, 7, 9, 19].

Obecnie najważniejszą rolę w leczeniu stabilnej postaci POChP odgrywają beta-2-mimetyki oraz leki cholinolityczne. Stosowanie ICS w leczeniu POChP ma mniejsze znaczenie niż w przypadku leczenia astmy, niemniej leki te, stosowane u pacjentów z ciężkim POChP, w sposób istotny zmniejszają ryzyko zaostrzeń. U chorych z FEV1 <60% w.n. powodują także zmniejszenie nasilenia objawów podmiotowych oraz poprawiają czynność płuc i jakość życia. Nie zaleca się przewlekłego leczenia ICS w monoterapii, ponieważ wiąże się to z powikłaniami, takimi jak miopatia posteroïdowa powodująca osłabienie mięśni (m.in. mięśni oddechowych), zapalenie płuc oraz większa skłonność do wystąpienia osteoporozy [5, 7, 19].

Rodzaj stosowanego leczenia uzależniony jest od kategorii, do której został przypisany pacjent – klasyfikacja GOLD (A-D) – szczegóły opisano w Rozdz. 2.5.2. W przypadku grupy A zwykle stosuje się monoterapię SABA lub SAMA, alternatywnie LABA lub LAMA. U pacjentów z grupy B zwykle wystarczające jest leczenie za pomocą LABA lub LAMA, a w przypadku braku skuteczności terapią skojarzoną z obu opcji terapeutycznych. U pacjentów z grupy C preferowana jest monoterapia LAMA, a przy braku skuteczności lub występujących zaostrzeniach terapia LAMA + LABA lub alternatywnie

ICS + LABA. Z kolei u pacjentów z grupy D zalecana jest terapia złożona LAMA+LABA lub ewentualnie LABA + ICS. W przypadku braku poprawy lub dalszych zaostrzeń, rekomenduje się stosowanie terapii trójlekowej LAMA + LABA + ICS [5].

W przypadku doboru odpowiedniej terapii należy pamiętać, iż zastosowanie leków z różnych grup pozwala uzyskać większą poprawę stanu zdrowia pacjenta, przy zastosowaniu mniejszych dawek. Można przy tym dodatkowo uniknąć działań niepożądanych, które pojawiają się podczas stosowania maksymalnych dawek w monoterapii [5, 7, 19].

Dawki preparatów stosowanych w postaci wziewnej mogą być wyrażane na dwa sposoby:

- dawka dostarczona (*delivered dose, actuator dose*) – ilość leku, która opuściła ustnik inhalatora i została dostarczona do ust pacjenta,
- dawka odmierzona (*metered dose, valve dose*) – całkowita ilość leku, która opuściła zawór inhalatora; większa od dawki dostarczonej [37].

Inne metody terapeutyczne

W leczeniu POChP stosowana jest także tzw. terapia wspomagająca w przypadku niewydolności oddechowej, będącej następstwem zaostrzenia lub zaawansowanego stadium choroby. Wśród nich znajduje się tlenoterapia, mechaniczna wentylacja, leczenie chirurgiczne (np. wycięcie pęcherzy rozemnowych, operacyjne zmniejszenie objętości płuc, przeszczepienie płuc) [5, 7].

Leczenie zaostrzeń POChP

Leczenie zaostrzeń jest zróżnicowane, w zależności od stopnia nasilenia symptomów choroby:

- łagodne zaostrzenie POChP – wymaga zmiany dotychczasowego leczenia, głównie poprzez zwiększenie dawek SABA i SAMA,
- umiarkowane zaostrzenie POChP – może być leczone w warunkach ambulatoryjnych, do terapii podstawowej włączane są glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo i/lub antybiotyki,
- ciężkie zaostrzenie POChP – wymaga hospitalizacji pacjenta i ciągłego monitorowania podstawowych parametrów życiowych; intensyfikacja terapii polega na podawaniu: tlenu, SABA i/lub SAMA w nebulizacji, dożylnych glikokortykosteroidów, teofiliny lub antybiotyków [5, 7].

2.7. Compliance w terapii POChP

Compliance to zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza. O stopniu przestrzegania zaleceń terapeutycznych decyduje wiele czynników zależnych od indywidualnych cech danego pacjenta, ale także od otaczającego go środowiska, rodzaju terapii oraz stopnia współpracy między lekarzem a pacjentem. Najczęściej występującymi i zarazem najważniejszymi formami nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych są:

- pomijanie pojedynczych dawek leków,

- przedwczesne zakończenie terapii [38, 39].

Stosowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza jest warunkiem powodzenia terapii POChP jako choroby przewlekłej. Poziom *compliance* znacznie różni się pomiędzy badaniami randomizowanymi a rzeczywistą praktyką. Niejednokrotnie zdarza się, że w badaniach RCT dotyczących POChP już na etapie kryteriów włączenia wymaga się od pacjentów utrzymywania *compliance* $\geq 80\%$ z zastrzeżeniem możliwości wykluczenia pacjenta z badania w razie niespełnienia tego warunku. W rzeczywistości odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich wynosi 10–40% i jest niższy niż wskazują na to dane literaturowe (40–60%) lub dane pochodzące z rekordów badań klinicznych (70–90%) [38–43].

Dostępne doniesienia naukowe wskazują wiele czynników będących przyczyną nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, m.in.: długi czas trwania terapii i brak zauważalnych efektów leczenia, niedostateczną wiedzę nt. choroby oraz sposobów leczenia, trudności z dawkowaniem leków oraz użyciem poszczególnych nośników (np. inhalatorów), działania niepożądane towarzyszące terapii oraz wysoki koszt leków. Jednak najczęściej, jako główną przyczynę, wymienia się skomplikowany schemat terapii POChP (złożone schematy leczenia, wielokrotne stosowanie leku w ciągu dnia), który dodatkowo, w połączeniu z koniecznością leczenia chorób współtowarzyszących, sprawia pacjentom duże trudności praktyczne w stosowaniu się do zaleceń [3, 40, 44, 45].

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich najczęściej skutkuje brakiem poprawy lub pogorszeniem stanu pacjenta (pogorszenie jakości życia), w następstwie czego zwykle konieczna jest intensyfikacja leczenia, co wiąże się ze zwiększeniem nakładów finansowych ponoszonych przez pacjenta, ale także wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego, związanych z refundacją leków oraz finansowaniem hospitalizacji i innych świadczeń wynikających z absencji chorobowej [46].

Powyżej opisane zależności potwierdzają wyniki retrospektywnego badania Toy 2011, którego celem była ocena stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich w zależności od przyjętego schematu dawkowania chorych z POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Analizowano dane ponad 55 tys. pacjentów rozpoczynających leczenie z powodu POChP na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1999–2006. Chorych podzielono na 4 grupy w zależności od złożoności schematu dawkowania (od stosowanej raz na dobę do podawanej cztery razy na dobę). Stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich oceniano za pomocą wskaźnika PDC (*Proportion of Days Covered*), czyli ilorazu liczby dni, na które pacjent wykupił leki oraz liczby dni obserwacji [3].

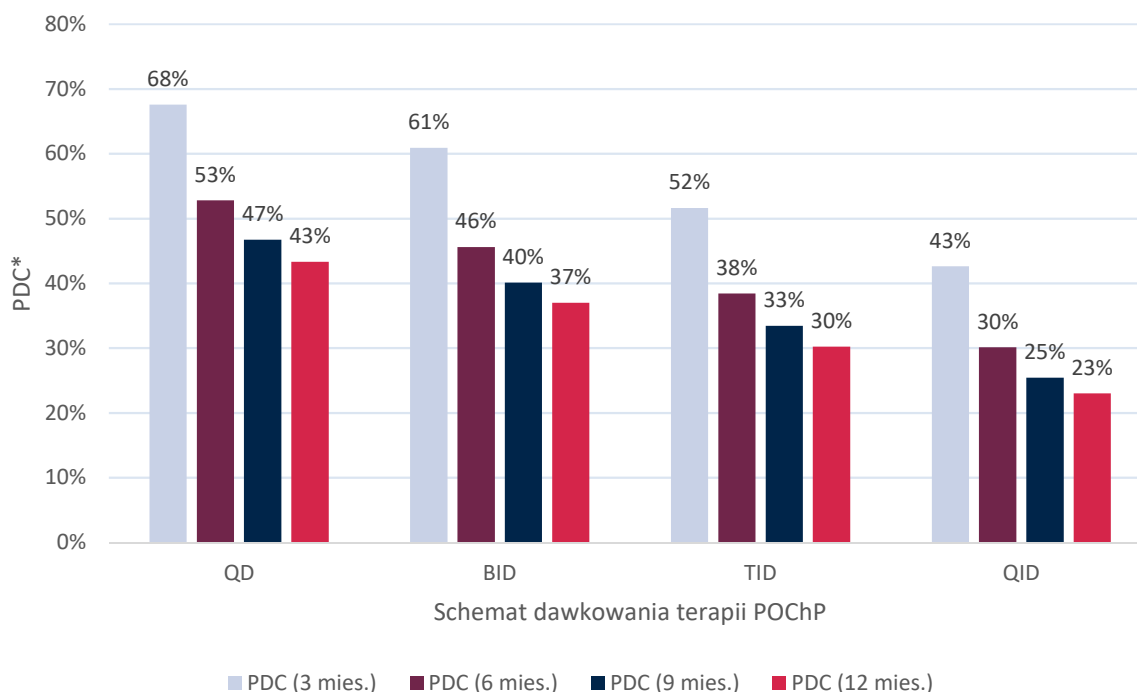
Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie się do zaleceń lekarskich było silnie skorelowane ($p < 0,0001$) ze schematem dawkowania leków. W 12-miesięcznym okresie obserwacji w grupie stosującej terapię raz na dobę wskaźnik PDC wynosił ok. 43%, natomiast w przypadku leków stosowanych częściej niż raz na dobę wskaźnik ten istotnie statystycznie malał i wynosił 37% przy dawkowaniu dwa razy na dobę, 30% przy dawkowaniu trzy razy na dobę oraz 23% przy dawkowaniu cztery razy na dobę. Analogiczne zależności pomiędzy częstością dawkowania terapii, a stosowaniem się do zaleceń lekarskich obserwowano także w krótszym horyzoncie czasowym, tj. po 3, 6 i 9 miesiącach obserwacji (Wykres 3). Na podstawie opracowanego modelu oszacowano, że

w przypadku kohorty 1000 pacjentów z POChP wzrost odsetka dni, podczas których pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich o 5 punktów procentowych, związany jest z zmniejszeniem rocznej liczby hospitalizacji o 2,5%, zmniejszeniem rocznej liczby wizyt na oddziałach ratunkowych o 1,8% oraz zwiększeniem liczby wizyt ambulatoryjnych o zaledwie 0,2%, co sumarycznie przekłada się na 2,2-procentową redukcję łącznych rocznych kosztów ponoszonych przez opiekę zdrowotną [3].

Podsumowując, wyniki badania Toy 2011 wskazują, że wdrożenie odpowiednich schematów leczenia, cechujących się prostotą dawkowania leków, może przynieść nie tylko poprawę oczekiwanych efektów terapeutycznych, ale również znacząco poprawić jakość życia pacjenta oraz zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej.

Wykres 3.

Wskaźnik PDC dla pacjentów z POChP w 3-,6-,9-,12-miesięcznych odstępach czasowych z uwzględnieniem schematu terapii (Toy 2011) [3]



* PDC – ilorzaz liczby dni, na które pacjent wykupił leki, oraz liczby dni obserwacji; QD – raz na dobę (tutaj TIO); BID – dwa razy na dobę (tutaj FP/SAL; BUD/FORM; SAL, FORM); TID – trzy razy na dobę (tutaj bromek ipratropium – spray do nosa); QID – cztery razy na dobę (tutaj bromek ipratropium – spray do nosa lub nebulizator, albuterol/ipratropium).

Uzupełnieniem przedstawionych powyżej danych mogą być także wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce (Wiśniewski 2014), którym objęto 49 pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP, a którego celem była ocena czynników wpływających na stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich. Oceniano jakość życia oraz stosowanie się do zaleceń lekarzy 30 dni po wypisie ze szpitala. Zdecydowana większość pacjentów (88%) oceniła swój stan zdrowia jako zły, a jedynie 67% chorych ściśle wypełniało zalecenia lekarskie 30 dni po zakończeniu hospitalizacji. Wykazano związek pomiędzy systematycznością leczenia a częstością zaostrzeń POChP ($p = 0,045$) i hospitalizacji ($p = 0,005$) oraz odczuwaniem poprawy po stosowanym leczeniu ($p = 0,023$) [47].

2.8. Ocena skuteczności terapii

POChP stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Z tego powodu jako główny cel terapii POChP wskazuje się poprawę przeżycia całkowitego pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że wpływ żadnej z dostępnych aktualnie interwencji na przeżycie całkowite nie został udowodniony, **poza nielicznymi wyjątkami jakimi są zaprzestanie palenia tytoniu oraz terapia FF/UMEC/VI**. Wyniki opublikowanego w kwietniu 2018 roku badania IMPACT, wskazują że stosowanie FF/UMEC/VI wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w porównaniu do UMEC/VI w populacji ogólnej badania.

Pogorszenie funkcji płuc prowadzi z jednej strony do subiektywnego odczuwania duszności przez pacjentów, a z drugiej strony do zaostrzeń wymagających antybiotykoterapii i hospitalizacji, dlatego w praktyce klinicznej leczenie POChP ukierunkowane jest na zmniejszenie objawów klinicznych oraz redukcję liczby zaostrzeń. Przekłada się to na poprawę jakości życia pacjenta, która w związku z ograniczonymi możliwościami wpływu leczenia na przeżycie całkowite, staje się głównym celem terapii [48, 49].

Obecnie powszechnie stosowanymi miernikami skuteczności terapii, wykorzystywanymi zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań klinicznych, są parametry spirometryczne, w tym przede wszystkim FEV1. Parametry te wprawdzie zaliczane są do tzw. zastępczych punktów końcowych (surogatów), jednak wystandaryzowana oraz łatwa do wykonania metoda badania spirometrycznego potwierdza ich użyteczność, gdyż dają one powtarzalne wyniki, niezależnie od ośrodka, w którym takie badanie jest wykonywane. Ponadto w sposób obiektywny odzwierciedlają stopień obturacji płuc. Znaczenie parametrów spirometrycznych podkreślono w stanowisku EMA, w którym agencja wskazuje je jako istotny element oceny skuteczności terapii w ramach badań klinicznych. Badania spirometryczne powinny spełniać przedstawione poniżej kryteria Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS, *European Respiratory Society*) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej (ATS, *American Thoracic Society*; Tabela 11) [48–50].

Tabela 11.
Podsumowanie kryteriów akceptowalności wyników spirometrii spełnianych w trakcie oraz po zakończeniu badania według ERS/ATS [50]

Kryteria akceptowalności wyników spirometrii	
Kryteria spełniane w trakcie badania	Kryteria spełniane po zakończeniu badania
<ul style="list-style-type: none"> • Brak kaszlu podczas pierwszej sekundy wydechu • Brak zamknięcia głośni • Brak wcześniejszego zakończenia lub przerwania badania • Brak utrzymania maksymalnego wysiłku (<i>effort</i>) w trakcie badania • Brak przecieku wokół ustnika • Brak zatykania ustnika • Ekstrapolowana objętość <5% FVC lub 0,15 L • Wydech trwający ≥6 sekund (≥3 sekund dla dzieci) lub osiągnięcie plateau krzywej objętość-czas 	<ul style="list-style-type: none"> • Uzyskanie 3 spiogramów spełniających powyższe kryteria • Dwie największe wartości FEV1 różnią się pomiędzy sobą ≤0,15 L • Dwie największe wartości FVC różnią się pomiędzy sobą ≤0,15 L

FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 second*); FVC – natężona pojemność życiowa płuc (*forced vital capacity*).

Ocena skuteczności terapii oparta na parametrach spirometrycznych powinna być uzupełniona oceną jakości życia oraz oceną objawów choroby, które uznawane są za istotne klinicznie punkty końcowe. Najczęstszym narzędziem wykorzystywanym do oceny jakości życia jest skala SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). Z kolei ocena objawów choroby analizowana jest poprzez określenie:

- częstości stosowania terapii ratunkowej,
- liczby zaostrzeń,
- dziennej aktywności (kwestionariusze aktywności, *Daily Activity Question*),
- nasilenia objawów klinicznych choroby (skala CAT, *COPD Assessment Test*)
- nasilenia duszności (skala TDI, *Transition Dyspnea Index*),
- nasilenia objawów oddechowych oraz częstości zaostrzeń (skala EXACT, *The EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool*; szczegółowy opis skal w Aneks A) [51–54].

W przypadku gdy w badaniu oceniana jest np. liczba zaostrzeń jako I-rzędowy punkt końcowy, to inne parametry, takie jak np. FEV1 czy leczenie ratunkowe, również powinny być oceniane dla potwierdzenia, że poprawa w zakresie jednego parametru nie odbywa się kosztem pogorszenia w zakresie innego [51–54].

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z POChP przeszukano w sposób niesystematyczny najważniejsze źródła informacji medycznej (m.in. MEDLINE, strony towarzystw zajmujących się chorobami płuc), a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 7 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 12).

Wytyczne GOLD wybór leczenia farmakologicznego opierają na podstawie oceny nasilenia objawów choroby oraz ryzyka zaostrzeń (aktualny sposób klasyfikacji GOLD 2018 do grup A–D przedstawiono w Rozdz. 2.5.2). Wytyczne polskie wybór terapii opierają również na grupach A–D, jednak zgodnie ze starszą wersją klasyfikacji GOLD z 2011 roku, gdzie przy przyporządkowywaniu chorego do danej grupy brano pod uwagę zarówno ocenę nasilenia objawów podmiotowych oraz ryzyka zaostrzeń choroby, jak i ocenę stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych (Rozdz. 2.5.2). Z kolei wytyczne NICE przy wyborze terapii nie klasyfikują pacjentów do grup A–D, niemniej jednak kierują się kryteriami odpowiadającymi stopniom klasyfikacji GOLD z 2011 roku [5, 9, 31, 34, 55–57]. Należy jednak dodać, że w listopadzie 2018 roku planowana jest aktualizacja wytycznych NICE z uwzględnieniem najnowszej klasyfikacji GOLD [58].

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w POChP

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie wytyczne			
PTMR/PTChP/KLRwP (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej/Polskie Towarzystwo Chorób Płuc/Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP	2015	[31]
PTChP (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP	2014	[9]
Zagraniczne wytyczne			
GOLD (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)	Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobiegania POChP	2018	[5]
	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP	2010 (2016)*	[34, 55]
NICE (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	Standardy jakości dotyczące oceny, diagnostyki i leczenia POChP	2011 (2016)	[56]
	Rekomendacje dotyczące stosowania leku roflumilast w leczeniu POChP	2017	[57]

* Kolejna aktualizacja wytycznych NICE w toku, planowana data publikacji to listopad 2018 roku, aktualizacja z uwzględnieniem najnowszej klasyfikacji GOLD [58].

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na fakt, że obok właściwie dobranej terapii istotną rolę w leczeniu POChP odgrywa zaprzestanie palenia tytoniu oraz edukacja obejmująca poprawne

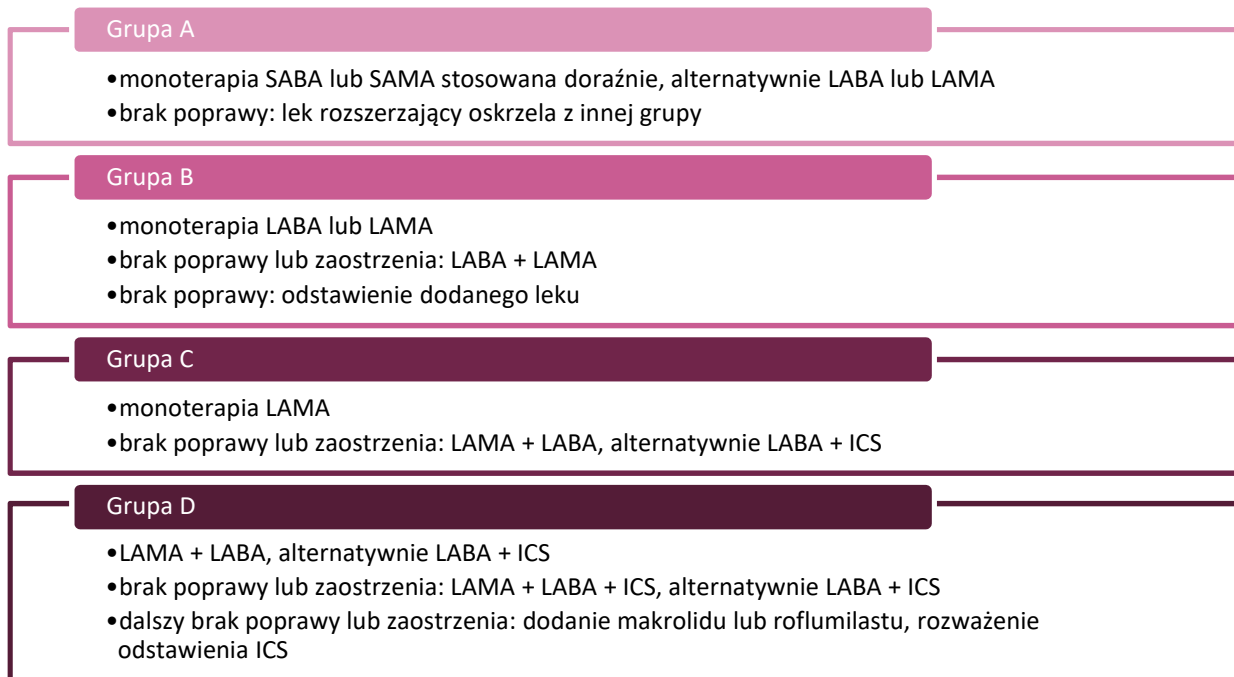
używanie inhalatora, rozpoznawanie objawów choroby, unikanie czynników wywołujących zaostrzenia, a także stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich – compliance (szczegóły omówiono w Rozdz. 2.7). Ponadto wytyczne polskie, a także wytyczne GOLD prezentują szereg zaleceń dotyczących wtórnej profilaktyki POChP, która obejmuje aktywność fizyczną, rehabilitację oddechową oraz szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom. **Wytyczne jako główny cel leczenia POChP wskazują spowolnienie postępu choroby oraz uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby i liczba zaostrzeń są zredukowane** [5, 9, 31, 34, 55–57].

Według wytycznych nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Zmiana leczenia POChP może wynikać jedynie z nasilenia objawów i/lub zwiększenia ryzyka zaostrzeń. Wszystkie wytyczne na każdym etapie leczenia dopuszczają zgodnie stosowanie leków doraźnych w celu szybkiego łagodzenia objawów podmiotowych [5, 9, 31, 34, 55–57].

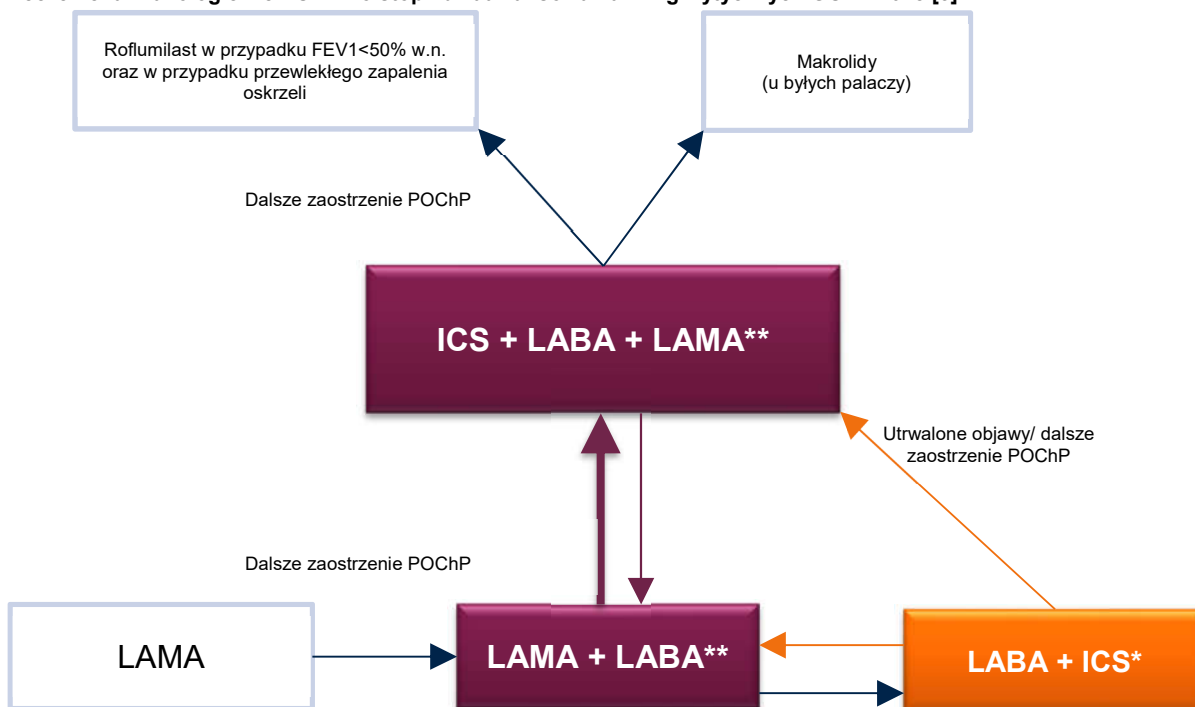
Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z POChP zalecają stosowanie leków w monoterapii lub politerapii w zależności od przypisania do odpowiedniej grupy:

- **Grupa A:** zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela. Wskazywane są leki krótkodziałające (SABA lub SAMA) lub długodziałające (LABA lub LAMA) leki rozszerzające oskrzela.
- **Grupa B:** zaleca się stosowanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela (LABA lub LAMA). W przypadku braku skuteczności zalecane jest skojarzone leczenie LABA + LAMA. Gdy ta terapia nie jest skuteczna zaleca się rozważenie odstawienia dodanego leku i powrót do monoterapii LABA lub LAMA. Alternatywnie w tej grupie chorych wskazuje się na możliwość stosowania teofiliny.
- **Grupa C:** zaleca się zastosowanie monoterapii LAMA. W przypadku występowania dalszych zaostrzeń choroby wskazywana jest terapia LAMA + LABA lub alternatywnie terapia złożona z ICS oraz LABA. Wytyczne polskie wskazują ponadto możliwość włączenia do terapii pacjentów z grupy C roflumilastu, natomiast wytyczne polskie oraz wytyczne NICE zalecają jeszcze leczenie teofiliną. Agencja NICE podkreśla jednak, że teofilina wskazywana jest do stosowania jedynie u pacjentów z brakiem poprawy po użyciu krótko- oraz długodziałających leków rozszerzających oskrzela lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do ich stosowania.
- **Grupa D:** zaleca się w pierwszej kolejności terapię LAMA + LABA, alternatywnie LABA + ICS. W przypadku braku poprawy lub zaostrzeń zaleca się zastosowanie terapii trójskładnikowej LAMA + LABA + ICS lub alternatywnie LABA + ICS [5, 9, 31, 34, 55–57] (Rysunek 2).

Podsumowanie wytycznych, a także wymienione w powyższych wytycznych preparaty należące do poszczególnych grup leków zebrano poniżej (Rysunek 2, Tabela 13).

Rysunek 2.**Leczenie farmakologiczne w zależności od stopnia zaawansowania POChP (grupy A–D wg GOLD 2018) [5]**

Na podstawie oceny nasilenia objawów POChP oraz ryzyka zaostrzeń chory zostaje przyporządkowany do jednej z 4 grup (A, B, C, D), stanowiących podstawę wyboru leczenia farmakologicznego.

Rysunek 3.**Leczenie farmakologiczne POChP o stopniu zaawansowania D wg wytycznych GOLD 2018 [5]**

Pogrubieniem zaznaczono preferowaną ścieżkę terapeutyczną.

* Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą (LABA + ICS).

** Preferowana ścieżka leczenia: LAMA + LABA, w przypadku braku skuteczności dodanie ICS.

Podsumowanie

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnych wytycznych leczenia POChP, jako potencjalne komparatory w ramach analiz HTA dla FF/UMEC/VI (produkt leczniczy Trelegy® Ellipta®) będą rozważane przede wszystkim inne terapie trójlekowe ICS + LAMA + LABA. Jednocześnie mając na uwadze wspomniane powyżej zalecenia zwłaszcza odnoszące się do aspektu *compliance* oraz upraszczania schematów dawkowania w leczeniu POChP w ramach analiz HTA rozważane będą terapie złożone podawane z nie więcej niż 2 inhalatorów.

Tabela 13.
Zestawienie zaleceń terapeutycznych wytycznych praktyki klinicznej w zależności od stopnia zaawansowania POChP (grupy A–D) [5, 9, 31, 34, 55–57]

Grupa	PTMR/PTChP/KLRwP 2015 oraz PTChP 2014		GOLD 2018		NICE 2016, 2017	
	Preferowane	Alternatywne	Preferowane	Alternatywne	Preferowane	Alternatywne
A	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: SABA lub SAMA II wybór: LABA lub LAMA lub SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> Teofilina^a 	<ul style="list-style-type: none"> SABA lub SAMA lub LAMA lub LABA^c 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> SABA lub SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> x
B	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: LABA lub LAMA II wybór: LABA + LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> SABA i/lub SAMA lub teofilina^a 	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: LABA lub LAMA Gdy utrwalone (<i>persistent</i>) objawy: LABA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> x 	<ul style="list-style-type: none"> LABA lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> x
C	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: LABA + ICS lub LAMA II wybór: LABA + LAMA lub LAMA + iPDE-4 lub LABA + iPDE-4 	<ul style="list-style-type: none"> SABA i/lub SAMA lub teofilina^a 	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: LAMA Gdy dalsze zaostrzenia: LABA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> Gdy dalsze zaostrzenia: LABA + ICS 	<ul style="list-style-type: none"> ICS + LABA lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LABA + LAMA lub teofilina^b
D	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: LABA + ICS i/lub LAMA II wybór: LABA + ICS + LAMA lub LABA + ICS + iPDE-4 lub LABA + LAMA lub LAMA + iPDE-4 	<ul style="list-style-type: none"> Karbocysteina lub SABA i/lub SAMA lub teofilina^a 	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: LABA + LABA II wybór: LABA + LABA + ICS Gdy dalszy brak skuteczności: dodanie makrolidu lub roflumilastu lub odstawienie ICS 	<ul style="list-style-type: none"> I wybór: u części pacjentów LABA + ICS II wybór: LABA + ICS 	<ul style="list-style-type: none"> ICS + LABA + LAMA lub roflumilast 	<ul style="list-style-type: none"> Teofilina^b

x – brak alternatywnej opcji terapeutycznej.

Wytyczne GOLD opierają klasyfikację do grup A–D zgodnie z najnowszymi kryteriami GOLD 2018 (ocena nasilenia objawów podmiotowych oraz ryzyka zaostrzeń choroby), natomiast polskie wytyczne oraz wytyczne NICE opierają klasyfikację do grup A–D zgodnie ze starszą wersją (ocena nasilenia objawów podmiotowych, ryzyka zaostrzeń choroby oraz ocena stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych przy użyciu wskaźnika FEV1).

a) Produkty lecznicze z tej kategorii mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi opcjami z pierwszego lub drugiego wyboru.

b) Teofilina wskazywana do stosowania jedynie u pacjentów z brakiem poprawy po użyciu krótko- oraz długodziałających leków rozszerzających oskrzela lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do ich stosowania.

c) Następnie ocena efektów i odpowiednio kontynuowanie terapii, zmiana na inny lek rozszerzający oskrzela lub zakończenie leczenia.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Status rejestracyjny opcji terapeutycznych stosowanych w POChP

W celu odnalezienia informacji na temat dostępności na rynku polskim produktów leczniczych z grup ICS, LAMA, LABA, LAMA/LABA, ICS/LABA oraz LAMA/LABA/ICS zarejestrowanych w leczeniu POChP w Polsce przeszukano strony MZ, URPL oraz EMA. Szczegółowe zestawienie produktów leczniczych przedstawiono poniżej (Tabela 14) [2, 59].

Tabela 14.
Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych we wskazaniu POChP w Polsce [2, 59]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dostarczona dawka leku [µg] ^a	Źródło (ChPL)
ICS			
BDP	Cortare [®] *	100, 250 ^c	[60, 61]
	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	100, 200 ^c	[62]
BUD	Budesonide Easyhaler [®] *	100, 200, 400	[63]
	Benodil [®] , BDS N [®] , Budixon Neb [®] , Pulmicort [®] *	125, 250, 500 ^b	[64–67]
	Budelin Novolizer 200 [®]	200 ^c	[68]
	Budair [®] *, Ribuspir [®] *	200 ^d	[69, 70]
	Budezonid LEK-AM [®] , Miflonide [®] Breezhaler [®]	200, 400 ^c	[71, 72]
	Nebbud [®] *	125, 250, 500 ^b	[73–75]
FP	Flutixon [®]	125, 250 ^c	[76, 77]
	Flixotide [®]	50*, 125*, 250 ^c	[78, 79]
	Flixotide [®] *	250, 1000 ^b	[80]
	Flixotide [®] Dysk [®]	50*, 100*, 250, 500 ^c	[81]
MOM	Asmanex [®] Twisthaler [®] *	400 ^c	[82]
CIC	Alvesco [®] *	80, 160	[83, 84]
LAMA			
TIO	Spiriva [®] Respimat [®]	2,5	[85]
	Braltus [®] , Spiriva [®] , Srivasso [®]	10	[86–88]
UMEC	Incruse [®] , Rofluta [®]	55	[89, 90]
BGLY	Enurev [®] Breezhaler [®] , Seebri [®] Breezhaler [®] , Tovanor [®] Breezhaler [®]	55	[91–93]
BAKL	Bretaris [®] Genuair [®] , Eklira [®] Genuair [®]	375	[94, 95]
LABA			
FORM	Oxis [®] Turbuhaler [®]	4,5; 9	[96]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dostarczona dawka leku [µg] ^a	Źródło (ChPL)
	Forastmin®, Oxodil® PPH	9	[97]
	Inhafort®	10	[98]
	Atimos®	10,1	[99]
	Formoterol® Easyhaler®	12	[100]
	Foramed®, Zafiron®	12 ^c	[101, 102]
	Foradil®	12 ^d	[103]
INDA	Hirobriz® Breezhaler®, Onbrez® Breezhaler®, Oslif® Breezhaler®	120, 240	[104–106]
SAL	Pulveril®, Serevent®	21	[107, 108]
	Pulmoterol®, Serevent® Dysk®	50 ^c	[109, 110]
LAMA/LABA			
UMEC/VI	Anoro®, Laventair®	55/22	[111, 112]
INDA/BGLY	Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®, Ulunar® Breezhaler®	85/54	[113–115]
TIO/OLO	Spiolto® Respimat®, Yanimo® Respimat®	2,5/2,5	[116, 117]
BAKL/FORM	Brimica® Genuair®, Duaklir® Genuair®	396/11,8	[118, 119]
ICS/LABA			
FF/VI	Relvar® Ellipta®, Revinty® Ellipta®	92/22	[120, 121]
	Seretide®*	44/21, 110/21, 220/21	[122]
	Combotoerol®*	110/21, 220/21	[123]
	Seretide® Dysk®	92/47, 231/47, 460/47	[124]
FP/SAL	Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®	465/45	[125, 126]
	AirFluSal® Forspiro®	233/45, 465/45	[127]
	Salmeson®	500/50 ^c	[128]
	Asaris®, Salmex®	100/50*, 250/50*, 500/50 ^c	[129, 130]
	Symbicort®	160/4,5	[131]
BUD/FORM	Symbicort® Turbuhaler®, Bufomix® Easyhaler®*	160/4,5; 320/9	[132–135]
	Symbicort® Turbuhaler®*	80/4,5	[136]
	BiResp® Spiromax®, DuoResp® Spiromax®	160/4,5; 320/9	[137, 138]
BDP/FORM	Fostex®	84,6/5, 177,7/5,1	[139, 140]
	Formodual®	84,6/5	[141]
LAMA/LABA/ICS			
BDP/FORM/BGLY	Trimbow®	87/5/11	[142]
FF/VI/UMEC	Trelegy® Ellipta®, Elebrato® Ellipta®	92/55/22	[6, 143]

* Produkty lecznicze, które zgodnie z ChPL nie posiadają wskazania POChP (najczęściej astma), ale zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku są objęte refundacją w zakresie POChP.

a) Dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.

b) Zawiesina do nebulizacji, dawka podana na 1 ml roztworu.

c) Raportowane jako dawka inhalacyjna.

d) Dawka odmierzona.

4.2. Finansowanie terapii i status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku preparaty z grupy ICS, LAMA, LABA, LAMA/LABA oraz ICS/LABA we wskazaniu obejmującym leczenie POChP są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych. Obecnie żaden preparat złożony należący do grupy LAMA/LABA/ICS nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce (Tabela 15) [2].

Tabela 15.
Status refundacyjny preparatów zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu POChP (stan na dzień 1 maja 2018 roku) [2, 59]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Refundacja	Dostarczona dawka leku [µg] ^a	KD	Poziom odpłatności
ICS					
BDP	Cortare*	TAK	100, 250 ^c	Rp	Ryczałt
	Pulmicort Turbuhaler	TAK	100, 200 ^c	Rp	Ryczałt
	Budesonide Easyhaler*	TAK	100, 200, 400 ^c	Rp	Ryczałt
	Benodil, BDS N, Budixon Neb, Pulmicort*	TAK	125, 250, 500 ^b	Rp	Ryczałt
BUD	Budelin Novolizer 200	TAK	200 ^c	Rp	Ryczałt
	Budair*, Ribuspir*	TAK	200 ^d	Rp	Ryczałt
	Budezonid LEK-AM, Miflonide Breezhaler	TAK	200, 400 ^c	Rp	Ryczałt
	Nebbud*	TAK	125, 250, 500 ^b	Rp	Ryczałt
FP	Flutixon	TAK	125, 250 ^c	Rp	Ryczałt
	Flixotide	TAK	50*, 125*, 250 ^c	Rp	Ryczałt
	Flixotide*	TAK	250, 1000 ^b	Rp	Ryczałt
	Flixotide Dysk	TAK	50*, 100*, 250, 500 ^c	Rp	Ryczałt
MOM	Asmanex Twisthaler*	TAK	400 ^c	Rp	Ryczałt
CIC	Alvesco*	TAK	80, 160	Rp	Ryczałt
LAMA					
TIO	Spiriva Respimat	TAK	2,5	Rp	30%
	Spiriva, Braltus, Srivasso	TAK	10	Rp	Ryczałt, 30% ^e
UMEC	Incruse	TAK	55	Rp	30%
	Rolufta	NIE	55	Rp	100%
BGLY	Seebri Breezhaler	TAK	55	Rp	30%
	Enurev Breezhaler, Tovanor Breezhaler	NIE		Rp	100%
BAKL	Bretaris Genuair, Eklira Genuair	NIE	322	Rp	100%
LABA					
FORM	Oxis Turbuhaler	TAK	4,5; 9	Rp	Ryczałt
	Forastmin, Oxodil PPH	TAK	9	Rp	Ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Refundacja	Dostarczona dawka leku [µg] ^a	KD	Poziom odpłatności
	Inhafort	NIE	10	Rp	100%
	Atimos	TAK	10,1	Rp	Ryczałt
	Formoterol Easyhaler	TAK	12	Rp	Ryczałt
	Foramed, Zafiron	TAK	12 ^c	Rp	Ryczałt
	Foradil	TAK	12 ^d	Rp	Ryczałt
INDA	Onbrez Breezhaler	TAK	120, 240	Rp	30%
	Hirobriz Breezhaler, Oslif Breezhaler	NIE		Rp	100%
SAL	Pulveril, Serevent	TAK	21	Rp	Ryczałt
	Pulmoterol, Serevent Dysk	TAK	50 ^c	Rp	Ryczałt
LAMA/LABA					
UMEC/VI	Anoro	TAK	55/22	Rp	30%
	Laventair	NIE		Rp	100%
INDA/BGLY	Ultibro Breezhaler	TAK	85/54	Rp	30%
	Xoterna Breezhaler, Ulunar Breezhaler	NIE		Rp	100%
TIO/OLO	Spiolto Respimat	TAK	2,5/2,5	Rp	30%
	Yanimo Respimat	NIE		Rp	100%
BAKL/FORM	Brimica Genuair, Duaklir Genuair	NIE	340/11,8	Rp	100%
ICS/LABA					
FF/VI	Relvar Eliipta, Revinty Eliipta	NIE	92/22	Rp	100%
FP/SAL	Seretide*	TAK	44/21, 110/21, 220/21	Rp	Ryczałt
	Combaterol*	TAK	110/21, 220/21	Rp	Ryczałt
	Seretide Dysk	TAK	92/47, 231/47, 460/47	Rp	Ryczałt
	AirFluSal Forspiro	TAK	233/45, 465/45	Rp	Ryczałt
	Aerivio Spiromax, Airexar Spiromax	NIE	465/45	Rp	100%
	Asaris, Salmex	TAK	100/50*, 250/50*, 500/50 ^c	Rp	Ryczałt
	Salmeson	NIE	500/50 ^c	Rp	100%
	Symbicort	NIE	160/4,5	Rp	100%
BUD/FORM	Symbicort Turbuhaler, Bufomix Easyhaler*	TAK	160/4,5; 320/9	Rp	Ryczałt
	Symbicort Turbuhaler*	TAK	80/4,5	Rp	Ryczałt
	DuoResp Spiromax	TAK	160/4,5; 320/9	Rp	Ryczałt
	BiResp Spiromax	NIE	160/4,5; 320/9	Rp	100%
BDP/FORM	Fostex	TAK	84,6/5; 177,7/5,1	Rp	Ryczałt
	Formodual	NIE	84,6/5	Rp	100%

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Refundacja	Dostarczona dawka leku [μg] ^a	KD	Poziom odpłatności
LAMA/LABA/ICS					
BDP/FORM/BGLY	Trimbow	NIE	87/5/11	Rp	100%
FF/VI/UMEC	Trelegy Ellipta, Elebrato Ellipta	NIE	92/55/22	Rp	100%

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza (lek na receptę); KD - kategoria dostępności.

* Produkty lecznicze, które zgodnie z ChPL nie posiadają wskazań POChP (najczęściej astma), ale zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku są objęte refundacją w terapii POChP.

a) Dawka, która po przejściu przez ustnik inhalatora jest dostępna dla pacjenta.

b) Zawiesina do nebulizacji, dawka podana na 1 ml roztworu.

c) Raportowane jako dawka inhalacyjna.

d) Dawka odmierzona.

e) Ryczałtowa forma odpłatności dotyczy pacjentów z ciężką postacią POChP z udokumentowaną wartością $\text{FEV}_1 \leq 50\%$ (w badaniu spirometrycznym) oraz ujemną próbą rozkurczową, z kolei odpłatność 30% dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji.

4.3. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i za granicą, dotyczące finansowania FF/VI/UMEC (Trelegy® Ellipta®) stosowanego w leczeniu POChP. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTMiT, NICE, SMC, PBAC, CADTH, HAS i NPCE. Do chwili obecnej zasadność finansowania produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® była przedmiotem oceny w czterech agencjach HTA – SMC, PBAC i HAS (Tabela 16). Wszystkie agencje pozytywnie zaopiniowały finansowanie FF/UMEC/VI. Na chwilę obecną agencja CADTH jest w trakcie przygotowania rekomendacji, przewidywana data jej wydania przypada na okres 30 czerwca do 1 sierpnia 2018 r.

Agencja SMC wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania preparatu Trelegy® Ellipta® u dorosłych pacjentów z POChP stopnia ciężkiego ($\text{FEV}_1 < 50\%$ w.n.), z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym ICS w skojarzeniu z LABA, pod warunkiem że cena preparatu Trelegy® Ellipta® nie będzie przewyższała ceny terapii trójskładnikowej FF/VI + UMEC stosowanej z dwóch oddzielnych inhalatorów [144].

Z kolei agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania preparatu Trelegy® Ellipta® u pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego ($\text{FEV}_1 < 50\%$ w.n.), z zastrzeżeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia podtrzymującego. Agencja uznała, iż przedstawione dowody świadczą o umiarkowanej przewadze terapii trójskładnikowej nad terapią LAMA/LABA u niektórych pacjentów, przy czym należy wziąć pod uwagę podwyższone ryzyko związane z przedłużonym stosowaniem ICS. PBAC rekomenduje finansowanie preparatu Trelegy® Ellipta®, o ile efektywność kosztowa terapii będzie akceptowalna, tj. cena produktu leczniczego nie będzie wyższa niż cena terapii dwuskładnikowej LAMA/LABA. Ponadto agencja zauważyła, iż istnieje ryzyko, iż terapia trójskładnikowa będzie niewłaściwie stosowana na wcześniejszych etapach leczenia niż to konieczne klinicznie lub u pacjentów z astmą, co może przyczynić się do wzrostu udziału na rynku terapii trójskładnikowej. Stąd zalecane jest porozumienie w sprawie podziału ryzyka w celu ograniczenia całkowitych kosztów [145].

Agencja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® u dorosłych pacjentów z POChP stopnia ciężkiego z niewystarczającą kontrolą choroby, pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA [146].

Agencja NCPE na swojej stronie zaleciła, aby rozważyć finansowanie ze środków publicznych preparatu Trelegy® Ellipta®, zgodnie z kryteriami określonymi w Ustawie o Zdrowiu (Ustalenie Cen i Dostawa Towarów Medycznych, *Pricing and Supply of Medical Goods*) z 2013 roku [147].

Tabela 16.
Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA

Preparat	Nazwa handlowa*	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	NCPE
FF/VI/UMEC	Trelegy® Ellipta®	BR	BR	PR	BR ^a	PR	PR	PR

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji.

a) Rekomendacja w toku. Wydanie rekomendacji jest planowane w okresie 30 VI 2018 r. – 01 VIII 2018 r.

5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

5.1. Cel i schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® (FF/UMEC/VI) oraz innych trójlekowych potencjalnych komparatorów stosowanych w ramach podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA (populacja docelowa), zgodnych z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

W ramach wstępnej analizy klinicznej przeszukano w sposób niesystematyczny najważniejsze źródła informacji (bazy MEDLINE, The Cochrane Library), referencje odnalezionych badań oraz inne źródła (w tym sieć Internet). W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na odnalezienie przeglądów systematycznych, a następnie badań pierwotnych będących randomizowanymi próbami klinicznymi, w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia opisane w tabeli poniżej (Tabela 17). W przypadku braku publikacji porównujących w sposób bezpośredni FF/UMEC/VI z potencjalnymi komparatorami, poszukiwano również prac umożliwiających porównanie pośrednie. Data ostatniego przeszukania: 30 marca 2018 r.

Tabela 17.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy

Obszar	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA (populacja docelowa) <p><i>Do wstępnej analizy klinicznej kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i></p>
Oceniane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> FF/UMEC/VI (92/55/22 µg) ICS/LABA/LAMA ICS + LABA/LAMA ICS/LABA +LAMA ICS/LABA LABA/LAMA <p>w dawkowaniu zgodnym z ChPL.</p> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań, w których oceniano opcje finansowane ze środków publicznych w Polsce w poszczególnych grupach leków, a w przypadku braku takich badań uwzględniono inne zarejestrowane opcje. Uwzględniano opcje terapeutyczne złożone z jednego lub dwóch inhalatorów.</i></p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> bez ograniczeń
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne, RCT
Inne	<ul style="list-style-type: none"> język polski, angielski

5.2. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zakwalifikowano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą Tricco 2015 [148], który dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów ICS, LABA i LAMA w leczeniu POChP. Na podstawie ww. przeglądu oraz uzupełniającego przeszukania literatury zakwalifikowano łącznie 10 randomizowanych badań klinicznych dla:

- FF/UMEC/VI: 2 badania (FULFIL, IMPACT) [52, 149]
- BDP/FORM/BGLY: 3 badania (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE) [150–152]
- FP/SAL + TIO: 3 badania (Cazzola 2007, GLISTEN, Aaron 207) [153–155]
- FP/SAL + BGLY: 1 badanie (GLISTEN) [153]
- BUD/FORM + TIO: 2 badania (SECURE-1, Welte 2009) [156, 157]
- BDP/FORM + TIO: 1 badanie (TRINITY) [151]

5.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

FF/UMEC/VI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 2 badania dla FF/UMEC/VI: FULFIL i IMPACT, które zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane badania fazy III w układzie równoległym. W obu badaniach udział wzięło łącznie 8 031 pacjentów z POChP (w analizowanych ramionach badania). W badaniu FULFIL oceniano skuteczność i bezpieczeństwo FF/UMEC/VI względem BUD/FORM, natomiast w badaniu IMPACT względem UMEC/VI oraz FF/VI, przy czym grupa FF/VI nie została uwzględniona we wstępnej analizie klinicznej ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce. Populacja obu badań jest szersza aniżeli populacja docelowa (Tabela 18). Należy jednak zauważyć, iż FF/UMEC/VI został dopuszczony przez EMA, głównie na podstawie badania FULFIL, w którym wykazano jego przewagę nad BUD/FORM. W związku z brakiem dowodów naukowych na przewagę FF/UMEC/VI względem LABA/LAMA (badanie IMPACT było w toku, gdy EMA podejmowała decyzję o dopuszczeniu do obrotu ocenianej interwencji) wskazanie rejestracyjne (populacja docelowa) leku zostało ograniczone do pacjentów z POChP, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA. Okres leczenia w badaniu FULFIL wynosił 24 tyg., natomiast w badaniu IMPACT 52 tyg. Ponadto w badaniu FULFIL część pacjentów obserwowano przez kolejne 28 tyg. (łącznie 52 tyg.). Najważniejsze punkty końcowe oceniane w badaniach obejmowały ocenę czynności płuc (t-FEV1), jakość życia (SGRQ) oraz kontrolę objawów nasilenia choroby (zaostżenia) (Tabela 19).

BDP/FORM/BGLY

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 badania dla BDP/FORM/BGLY (TRILOGY, TRINITY oraz TRIBUTE), zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane badania fazy III w układzie równoległym, obejmujące łącznie 5 589 pacjentów, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BDP/FORM/BGLY względem BDP/FORM (TRILOGY), BDP/FORM + TIO oraz TIO

(TRINITY), a także względem INDA/BGLY (TRIBUTE). W żadnym z badań nie raportowano danych odnośnie do stopnia nasilenia obturacji u pacjentów, natomiast wcześniejsze leczenie ICS w skojarzeniu z LABA stosowano zależnie od badania i grupy. U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie POChP. Podobnie jak w przypadku Trelegy® Eliipta® producent leku nie uwzględnił w procesie rejestracyjnym dowodów naukowych potwierdzających przewagę BDP/Formoterol/BGLY nad terapią LABA/LAMA, dlatego wskazanie rejestracyjne leku zostało także zawężone do populacji pacjentów z POChP z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA. Stąd należy uznać, iż wszystkie badania przeprowadzono w populacji nieco szerszej niż populacja docelowa. Okres leczenia we wszystkich badaniach wynosił 52 tyg., a ocenie poddawano m. in. czynność płuc (t-FEV1), jakość życia (SGRQ) oraz kontrolę objawów nasilenia choroby (zaostrzenia) (Tabela 19).

ICS/LABA + LAMA

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 5 badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej ICS/LABA + LAMA, podawanej z dwóch inhalatorów. W badaniach SECURE 1 i Welte 2009 ocenie poddano złożoną terapię BUD/Formoterol + TIO względem TIO, natomiast w badaniu GLISTEN oceniano dwie terapie trójlekowe FP/SAL + TIO oraz FP/SAL + BGLY, które porównano między sobą i względem FP/SAL. Z kolei w badaniach Cazzola 2007 i Aaron 2007 terapię FP/SAL + TIO oceniano względem FP/SAL i TIO. Wszystkie badania zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie równoległym, większość stanowiły badania fazy III (Aaron 2007, GLISTEN) i IV (SECURE 1, Welte 2009), natomiast badanie Cazzola 2007 zaprojektowano jako badanie pilotażowe. Wszystkie badania były wielośrodkowe, za wyjątkiem badania Cazzola 2007. Liczebność pacjentów była niższa niż w badaniach dedykowanych FF/UMEC/VI, łącznie uwzględniono 2 550 pacjentów. Jedynie w badaniach GLISTEN oraz SECURE 1 podano informację o stopniu nasilenia obturacji u pacjentów wg GOLD, przy czym w badaniu GLISTEN większość pacjentów miała umiarkowane nasilenie obturacji (68%), natomiast w badaniu SECURE 1 ciężkie (75%). Odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze leczenie ICS w skojarzeniu z LABA wynosił zależnie od badania i grupy 38–60%, natomiast odsetek pacjentów z zaostrzeniem, za wyjątkiem badania GLISTEN wynosił 100%. W związku z powyższym należy uznać, iż odnalezione badania przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa. Okres leczenia we wszystkich badaniach wynosił 12 tyg., za wyjątkiem badania Aaron 2007 (52 tyg.), a ocenie w zależności od badania podlegały m.in. czynność płuc (t-FEV1), jakość życia (SGRQ) oraz kontrola objawów nasilenia choroby (zaostrzenia) (Tabela 19).

Tabela 18.
Populacja docelowa a populacja głównych badań klinicznych dla FF/UMEC/VI

Populacja docelowa	FULFIL	IMPACT
Dorośli pacjenci	100%	100%
Umiarkowana do ciężkiej POChP	89%	84%
Niewystarczająca kontrola objawów	100%	100%
Wcześniejsze leczenie ICS/LABA	29%	26%

Tabela 19.
Charakterystyka badań dostępnych dla ocenianej interwencji i komparatorów

Badanie	Porównanie	N	Obturacyja wg GOLD [%]				Wcześniejsze ICS/LABA [%]	Zaostrzenia [%]	OL [tyg.]	Faza	Metodyka	Najważniejsze PK
			1	2	3	4						
FF/UMEC/VI												
FULFIL	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	911 vs 899	10	67	22	1	29 vs 29	66 vs 65 ^a	24/52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ, E-RS, zaostrzenia
IMPACT	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	4151 vs 2070	<1	36	48	16	27 vs 25	~100 ^a	52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ, CAT, TDI, zaostrzenia
BDP/FORM/BGLY												
TRILOGY	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM	687 vs 680		bd			74 vs 72	100 ^{ab}	52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ, TDI, E-RS, zaostrzenia
TRINITY^c	BDP/FORM/BGLY vs TIO	1077 vs 1076		bd			74 vs 70	100 ^{ab}	52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ, E-RES, zaostrzenia
TRIBUTE	BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY	764 vs 768		bd			61 vs 61	100 ^a	52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ, zaostrzenia, E-RS
ICS/LABA + LAMA												
Aaron 2007	FP/SAL + TIO vs FP/SAL vs TIO	145 vs 148 vs 156		bd			46 vs 44 vs 52	100 ^b	52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, zaostrzenia, SGRQ, TDI
Cazzola 2007	FP/SAL + TIO vs FP/SAL vs TIO	30 vs 30 vs 30		bd			bd	100 ^b	12	bd	RCT, Z, bd, UR	t-FEV1, duszność w skali VAS
TRINITY^d	BDP/FORM + TIO vs TIO	537 vs 1076		bd			75 vs 70	100 ^{ab}	52	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ, E-RES, zaostrzenia
GLISTEN	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO vs FP/SAL	258 vs 258 vs 257	0	68	33	0	56 vs 60 vs 59	35 vs 36 vs 34 ^b	12	III	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, SGRQ
SECURE 1	BUD/FORM + TIO vs TIO	287 vs 291	0	8	75	18	bd	100 ^b	12	IV	RCT, N, W, UR	t-FEV1, SGRQ, zaostrzenia

Badanie	Porównanie	N	Obturacja wg GOLD [%]				Wcześniejsze ICS/LABA [%]	Zaostrzenia [%]	OL [tyg.]	Faza	Metodyka	Najważniejsze PK
			1	2	3	4						
Welte 2009	BUD/FORM + TIO vs TIO	331 vs 329	bd				38 vs 45	100 ^b	12	IV	RCT, Z, W, UR	t-FEV1, nasilenie objawów POChP, zaostrzenia

CAT – kwestionariusz nasilenia POChP (*COPD Assessment Test*); E-RES – kwestionariusz do oceny nasilenia POChP (*Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*); J – badanie jednośrodkowe; N – badanie niezaślepienie; SGRQ – kwestionariusz do oceny jakości życia (*St. George's Hospital Respiratory Questionnaire*); TDI – skala nasilenia duszności (*Transition Dyspnea Index*); t-FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (*forced expiratory volume*); UR – badanie w układzie grup równoległych; VAS – skala wzrokowo-analogowa; W – badanie wielośrodkowe; Z – badanie z zaślepieniem.

Pogrubieniem wyróżniono terapię trójlekową.

a) Raportowane jako umiarkowane/ciężkie zaostrzenia.

b) Raportowane bez względu na stopień nasilenia.

c) Badanie TRINITY zaprojektowano jako badanie trójramienne. Dotyczy porównania dla terapii podawanej z jednego inhalatora.

d) Badanie TRINITY zaprojektowano jako badanie trójramienne. Dotyczy porównania dla terapii podawanej z dwóch inhalatorów.

5.4. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej

1. Na podstawie odnalezionego opracowania wtórnego Tricco 2015 oraz uzupełniającego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 10 badań randomizowanych, w tym 2 badania dla ocenianej interwencji (**FF/UMEC/VI**), 3 prace dla **BDP/FORM/BGLY** oraz 6 badań dla innych **ICS/LABA + LAMA**.
2. Wszystkie spośród odnalezionych badań zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa. Do badań włączano pacjentów o różnym stopniu nasilenia obturacji wg GOLD, najczęściej od umiarkowanego do ciężkiego. Odsetek pacjentów, u których stosowano wcześniej ICS w skojarzeniu z LABA, wahał się w zależności od badania i wynosił 25–75%, natomiast odsetek pacjentów z zaostrzeniami wahał się w zakresie 34–100%.
3. Wśród odnalezionych badań dla **FF/UMEC/VI** znalazły się 2 badania, w których dokonano porównania względem BUD/FORM (IMPACT) oraz UMEC/VI (FULFIL). W badaniach uczestniczyli pacjenci z nasileniem obturacji wg GOLD od stopnia łagodnego do bardzo ciężkiego, wcześniejsze leczenie ICS w skojarzeniu z LABA było stosowane u 25–29% pacjentów, a zaostrzenia u 65–100% pacjentów.
4. Wśród odnalezionych badań dla **BDP/FORM/BGLY** znalazły się 3 badania, w których dokonano porównania względem BDP/FORM (TRILOGY), BDP/FORM + TIO i TIO (TRINITY), INDA/BGLY (TRIBUTE). W dostępnych publikacjach nie raportowano stopnia nasilenia obturacji, odsetek pacjentów z wcześniejszym leczeniem ICS w skojarzeniu z LABA wynosił 61–75%, a zaostrzenia występowały u wszystkich pacjentów.
5. Łącznie odnaleziono 5 badań dla terapii ICS/LABA + LAMA (dwa inhalatory), realizowanej pod postacią **FP/SAL + TIO**, **FP/SAL + BGLY** i **BUD/FORM + TIO**, których skuteczność w zależności od badania porównywano z FP/SAL i/lub TIO. W dwóch badaniach podano informację nt. stopnia nasilenia obturacji, przy czym większość pacjentów cechowała się obturacją umiarkowaną do ciężkiej wg GOLD, natomiast odsetek pacjentów wcześniej leczonych ICS w skojarzeniu z LABA wynosił 38–60%, a zaostrzenia występowały u 34–100% pacjentów.
6. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FF/UMEC/VI z innymi terapiami trójlekowymi, jak również nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Buchera (brak wspólnych grup referencyjnych). W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC.

6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji (FF/UMEC/VI) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [158, 159].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej (Rozdz. 3) terapia trójlekowa złożona z LAMA, LABA i ICS stanowi jedną z preferowanych z opcji terapeutycznych u pacjentów z najcięższą postacią POChP tj. z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria D). U tych pacjentów po niepowodzeniu terapii LABA + ICS dostępne są ścieżki leczenia:

- zastosowanie terapii trójlekowej ICS + LAMA + LABA,
- zastosowanie terapii dwulekowej LAMA + LABA, a w przypadku braku kontroli objawów choroby dodanie ICS [5].

W związku z powyższym komparatorem dla terapii skojarzonej FF/UMEC/VI w pierwszej kolejności powinny być wszystkie terapie złożone z ICS, LAMA, LABA, obejmujące preparaty aktualnie finansowane ze środków publicznych, stosowane z nie więcej niż dwóch inhalatorów, co wynika z wytycznych praktyki klinicznej, według których jednym z celów leczenia POChP jest poprawa *compliance*, realizowana między innymi przez ograniczenie liczby stosowanych inhalatorów (por. Rozdz. 2.7). Teoretycznie terapię trójlekową można stosować za pomocą trzech oddzielnych podajników, ale względu na wygodę pacjenta oraz kwestie związane ze stosowaniem się do zaleceń, podejście takie wydaje się mniej prawdopodobne. Mając na uwadze fakt, iż istotnym elementem skuteczności terapii POChP jest *compliance* uwzględnienie w analizie wyłącznie terapii złożonych stanowi podejście konserwatywne.

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, iż dostępne są dowody naukowe dla następujących aktualnie refundowanych w Polsce opcji trójskładnikowych: FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BUD/FORM + TIO, BDP/FORM + TIO, BDP/FORM + BGLY (Tabela 20). W przypadku pozytywnie zakończonego procesu refundacyjnego FF/UMEC/VI będzie w pierwszej kolejności zastępował powyższe opcje terapeutyczne, które należy uznać za komparatory główne. Pozostałe opcje terapeutyczne spośród schematów trójlekowych z uwagi na brak dostępnych dowodów naukowych nie będą traktowane jako komparatory, aczkolwiek strategia wyszukiwania w ramach analizy klinicznej zostanie tak skonstruowana, aby możliwa była identyfikacja wszystkich schematów trójlekowych refundowanych w Polsce, które można realizować za pomocą 2 inhalatorów.

Obecnie w Polsce nie są finansowane żadne preparaty 3-lekowe zawarte w 1 inhalatorze, tym niemniej obok ocenianego w ramach niniejszej analizy produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® dopuszczenie do obrotu na terenie EU od lipca 2017 r. posiada także produkt leczniczy Trimbrow® [160]. Wyniki wstępnej analizy klinicznej, wykazały, że dostępne są dowody naukowe dla **BDP/FORM/BGLY** (Tabela 20). Mając na uwadze fakt, iż oba preparaty to innowacyjne połączenia substancji czynnych z grupy

ICS/LABA/LAMA w 1 inhalatorze – uznano, że FF/UMEC/VI w ramach analiz HTA powinien zostać porównany z **BDP/FORM/BGLY**.

W przypadku pozytywnego zakończenia procesu refundacyjnego dla produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® mając na uwadze innowacyjne połączenie substancji leczniczych podawanych z 1 inhalatora powinien on zostać finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych, specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, do stworzenia oddzielnej grupy limitowej, konieczne jest wykazanie efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego względem aktualnie obowiązujących grup limitowych dla preparatów o podobnym działaniu terapeutycznym lub zbliżonym mechanizmie działania [161]. W związku z powyższym konieczne jest przeprowadzenie porównania, mającego na celu wykazanie, iż skuteczność FF/UMEC/VI jest większa niż aktualnie refundowanych złożonych preparatów ICS/LABA oraz LAMA/LABA. Z przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej wynika, że możliwe jest bezpośrednie porównanie FF/UMEC/VI, zarówno z refundowanym preparatem z grupy ICS/LABA – **BUD/FORM**, jak i z grupy LAMA/ LABA – **UMEC/VI**, stąd obydwa preparaty zostaną uwzględnione w analizach HTA, jako dodatkowe komparatory.

Tabela 20.
Podsumowanie wyboru komparatorów dla preparatów trójlekowych na podstawie statusu refundacyjnego oraz dostępności dowodów naukowych

Zarejestrowane preparaty złożone	Zarejestrowane preparaty jednolekowe	Refundacja złożenia	Dostępność dowodów naukowych	Komparator w analizach HTA
ICS/LABA + LAMA				
FP/SAL	TIO lub BGLY	TAK	TAK	TAK
	UMEC	TAK	NIE	NIE
	BAKL	NIE	NIE	NIE
BUD/FORM	TIO	TAK	TAK	TAK
	UMEC lub BGLY	TAK	NIE	NIE
	BAKL	NIE	NIE	NIE
BDP/FORM	TIO lub BGLY	TAK	TAK	TAK
	UMEC	TAK	NIE	NIE
	BAKL	NIE	NIE	NIE
FF/VI	TIO lub UMEC lub BGLY lub BAKL	NIE	NIE	NIE
LAMA/LABA + ICS				
UMEC/VI	BDP lub BUD lub FP lub MOM lub CIS	TAK	NIE	NIE
INDA/BGLY	BDP lub BUD lub FP lub MOM lub CIS	TAK	NIE	NIE
TIO/OLO	BDP lub BUD lub FP lub MOM lub CIS	TAK	NIE	NIE
BAKL/FORM	BDP lub BUD lub FP lub MOM lub CIS	NIE	NIE	NIE

Zarejestrowane preparaty złożone	Zarejestrowane preparaty jednolekowe	Refundacja złożenia	Dostępność dowodów naukowych	Komparator w analizach HTA
ICS/LAMA/LABA				
BDP/FORM/BGLY	-	NIE	TAK	TAK

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

7.1. ICS/LABA/LAMA

7.1.1. FF/UMEC/VI (Trelegy® Ellipta®, Elebrato® Ellipta®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AL08, leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [6, 143, 162].

Mechanizm działania: flutykazonu furoinian/umeklidynium/wilanterol to skojarzenie ICS/LAMA/LABA. Flutykazonu furoinian jest kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, którego dokładny mechanizm działania w leczeniu POChP nie został poznany. Umeklidynium, jako kompetycyjny antagonist, hamuje wiązanie acetylocholiny z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie oskrzeli. Działanie wilanterolu, przynajmniej częściowo opiera się o stymulację cyklazy adenylowej, której działanie wywołuje wzrost stężenia cyklicznego AMP w komórkach mięśni gładkich oskrzeli, co powoduje ich rozluźnienie oraz hamuje uwalnianie mediatorów wczesnej fazy alergicznej. [6, 143]. Istnieją dowody naukowe przemawiające za tym, że substancje czynne wchodzące w skład produktu mogą cechować się większą skutecznością aniżeli inne substancje należące do tej samej grupy lekowej [163–166]. Zebrane dowody naukowe wskazują, że terapia FF/VI skutkuje istotnie statystycznie mniejszą częstością zaostrzeń w stopniu umiarkowanym i ciężkim w porównaniu do terapii standardowej podawanej pacjentom z POChP, przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych [166]. Z kolei w przypadku UMEC wykazano, że jest terapią o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie co inne leki z grupy LAMA, tj. TIO i BGLY, przy czym UMEC jest terapią skuteczniejszą w zakresie poprawy funkcjonowania płuc ocenianej z wykorzystaniem parametru t-FEV1 [164, 165]. Podobne rezultaty obserwowano w zakresie porównania preparatów stosowanych raz dziennie z grupy LAMA/LABA, w przypadku których obserwowano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad TIO/OLO w zakresie poprawy czynności płuc mierzonej parametrem t-FEV1 [163].

Wskazania do stosowania: flutykazonu furoinian/umeklidynium/wilanterol jest wskazany do podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą [6, 143].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [6, 143].

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie. Zalecaną i maksymalną dawką jest jedna inhalacja flutykazonu furoinianu/umeklidynium/wilanterolu 92/55/22 μ g raz na dobę, każdego dnia o tej samej porze [6, 143].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, kaszel, bóle stawów, ból pleców [6, 143].

Rejestracja: produkty lecznicze Trelegy® Ellipta® i Elebrato® Ellipta® otrzymały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej w dniu 15 listopada 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Trading Services Limited (Trelegy® Ellipta®, Elebrato® Ellipta®) [167, 168].

Status refundacyjny w Polsce: Trelegy® Ellipta® i Elebrato® Ellipta® nie są obecnie refundowane w Polsce [2].

7.1.2. BDP/FORM/BGLY (Trimbow®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AL09, leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi [142].

Mechanizm działania: produkt leczniczy Trimbow® składa się z beklometazonu dipropionianu, formoterolu i glikopironium w postaci roztworu aerozolu o cząsteczkach drobniejszych (*extrafine*) niż podawanych w postaci innych aerozoli. Podawany wziewnie beklometazonu dipropionian działa przeciwzapalnie w obrębie płuc poprzez wiązanie się do receptorów glikokortykosterydowych w cytoplazmie, co prowadzi do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne. Formoterol, jako selektywny agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Glikopironium, jako długodziałający antagonist receptoru muskarynowego blokuje zwężające oskrzela działanie acetylocholino w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych, prowadząc do ich rozszerzenia [142].

Wskazania do stosowania: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długodziałającego agonisty receptorów β_2 [142].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą [142].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę [142].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: kandydoza jamy ustnej, ból głowy, dysfonia. Ponadto zgłaszane często zdarzenia niepożądane obejmujące co najmniej ze składników preparatu, ale nieobserwowane podczas badań klinicznych nad produktem Trimbow® obejmowały

zapalenie płuc, zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła [142].

Rejestracja: produkt leczniczy Trimbow® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A [142].

Refundacja: produkt leczniczy Trimbow® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych [2].

7.2. ICS/LABA + LAMA

7.2.1. FP/SAL + TIO

Szczegóły opisano w Rozdz. 7.3.1 i 7.5.1.

7.2.2. FP/SAL + BGLY

Szczegóły opisano w Rozdz. 7.3.1 i 7.5.2.

7.2.3. BUD/FORM + TIO

Szczegóły opisano w Rozdz. 7.3.2 i 7.5.1.

7.2.4. BDP/FORM + TIO

Szczegóły opisano w Rozdz. 7.3.3 i 7.5.1.

7.2.5. BDP/FORM + BGLY

Szczegóły opisano w Rozdz. 7.3.3 i 7.5.2.

7.3. ICS/LABA

7.3.1. FP/SAL (Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Salmeson®, Salmex®, Seretide®, Seretide® Dysk®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK06, leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [122–130].

Mechanizm działania: flutykazonu propionian i salmeterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem podawanym wziewnie. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy. Salmeterol jest selektywnym LABA, który działa miejscowo w płucach poprzez wiązanie się z miejscem pozareceptorowym. Lek wywołuje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej przez 12 godz. Jednoczesne podanie obu substancji prowadzi do wzmocnienia ich wzajemnego efektu i uzyskania lepszych rezultatów terapii [122–130].

Wskazania do stosowania: produkty lecznicze Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Seretide® Dysk®, Salmex® oraz Salmeson® są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 60% w.n. (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela [124–130].

Ponadto wszystkie dostępne produkty handlowe, za wyjątkiem preparatów Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, zawierające flutykazonu propionian i salmeterol wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie, lub
- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować ICS/LABA [122–124, 127–130].

Produkty lecznicze Aerivio® Spiromax® oraz Airexar® Spiromax® wskazane są u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat do systematycznego leczenia pacjentów z ciężką astmą, u których odpowiednie jest zastosowanie leczenia skojarzonego (ICS/LABA), tj.:

- u pacjentów, u których nie można odpowiednio kontrolować objawów astmy stosując produkt złożony zawierający mniejszą dawkę kortykosteroidu lub
- u pacjentów, u których uzyskano już kontrolę objawów astmy stosując duże dawki ICS/LABA [125, 126].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą [122–130].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana dawka propionianu flutykazonu w leczeniu POChP to jedna inhalacja 50 µg salmeterolu i 500 µg flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. W przypadku preparatów Combaterol® i Seretide® nie podano dawkowania w POChP ze względu na brak wskazania rejestracyjnego powyższych produktów leczniczych [122–130].

Zdarzenia niepożądane: występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: ból głowy, zapalenie części nosowej gardła, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, hipokaliemia, chrypka, bezgłos, zapalenie zatok, łatwiejsze siniaczenie/urazy, złamania pourazowe, bóle stawów, bóle mięśni. Dodatkowo u pacjentów leczonych wszystkimi preparatami (za wyjątkiem Asaris®, Salmex® i Salmeson®) często występowało podrażnienie gardła,

natomiast u pacjentów leczonych preparatami Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax® oraz Seretide® często raportowano skurcze mięśni [122–130].

Rejestracja i refundacja: status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych preparatów zawierających FP/SAL przedstawiono poniżej (Tabela 21) [2, 122–130, 169].

Tabela 21.
Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol [2, 122–130, 169]

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
Aerivio® Spiromax®	18 VIII 2016 r.	-	Teva B. V.	NIE
Airexar® Spiromax®	bd	-	Teva B. V.	NIE
AirFluSal® Forspiro®	29 IV 2016	-	Sandoz GmbH	TAK
Asaris®	20 XII 2012 r.	-	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	TAK
Combaterol®	8 XII 2016 r.	-	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o. o.	TAK
Salmex®	20 XII 2012 r.	-	Celon Pharma S.A.	TAK
Salmeson®	bd	-	ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.	NIE
Seretide®	6 XII 2001 r.	25 X 2011 r.	GlaxoSmithKline Export Ltd	TAK
Seretide® Dysk®	6 X 2002 r.	9 IX 2010 r.	GlaxoSmithKline Export Ltd	TAK

7.3.2. BUD/FORM (BiResp® Spiromax®, Bufomix® Easyhaler®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort®, Symbicort® Turbuhaler®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK07, adrenomimetyki i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [131–138].

Mechanizm działania: budezonid i formoterol różnią się mechanizmem działania. Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje miejscowe działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych. Prowadzi to do zmniejszenia skurczu oskrzeli zarówno w trakcie wczesnej, jak i późnej reakcji alergicznej, co redukuje nasilenie objawów i liczbę zaostrzeń choroby. Formoterol, jako selektywny agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki, rozpoczyna się już po 1–3 minutach i utrzymuje się do 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki [131–138].

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze Symbicort®, Symbicort® Turbuhaler® (160/4,5 μ g i 320/9 μ g), DuoResp® Spiromax®, BiResp® Spiromax® są wskazane do stosowania u pacjentów wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i z zaostrzeniami choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela.

Ponadto wszystkie produkty lecznicze zawierające budesonid/formoterol, za wyjątkiem preparatu Symbicort®, są wskazane do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie lub
- u pacjentów, u których opanowano objawy astmy za pomocą ICS i LABA, stosowanymi osobno [131–138].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana dawka preparatów BiResp® Spiromax® (160/4,5 µg), Symbicort®, Symbicort® Turbohaler® (160/4,5 µg) w leczeniu POChP to dwie inhalacje dwa razy na dobę, natomiast zalecana dawka preparatów Duresp® Spiromax® (320/9 µg) i Symbicort® Turbohaler® (320/9 µg) to jedna inhalacja dwa razy na dobę. Zalecana dawka preparatu Duresp® Spiromax® (160/4,5 µg) w leczeniu POChP to 1–2 inhalacji na dobę, przy czym, u niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie maksymalnie do 4 inhalacji na dobę. Zalecana dawka preparatu BiResp® Spiromax® (320/9 µg) to jedna inhalacja dwa razy na dobę, przy czym u niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie maksymalnie do 2 inhalacji na dobę. Dla preparatów Symbicort® Turbohaler® (80/4,5 µg) oraz Bufomix® Easyhaler® nie określono dawkowania w POChP ze względu na brak wskazania [131–138].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła, ból głowy, drżenia mięśni, kołatanie serca, łagodne podrażnienie gardła, kaszel, chrypka. Ponadto u pacjentów leczonych preparatami BiResp® Spiromax®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort® oraz Symbicort® Turbohaler® (160/4,5 µg i 320/9 µg) często raportowano zapalenie płuc [131–138].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą [131–138].

Rejestracja i refundacja: status rejestracyjny i refundacyjny zawierających BUD/FORM przedstawiono poniżej (Tabela 22) [131–138, 2].

Tabela 22.
Rejestracja i refundacja preparatów zawierających budesonid/formoterol [131–138, 2]

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
BiResp® Spiromax®	28 IV 2014 r.	-	Teva Pharma B.V.	NIE
Bufomix® Easyhaler®	9 IV 2014 r.	-	Orion Corporation	TAK ^a
DuoResp® Spiromax®	28 IV 2014 r.	-	Teva Pharma B.V.	TAK
Symbicort®	10 VI 2016 r.	-	AstraZeneca AB	NIE
Symbicort® Turbohaler®	10 VI 2011 r.	09 X 2014 r.	AstraZeneca AB	TAK

a) Za wyjątkiem dawki 80/4,5 µg.

7.3.3. BDP/FORM (Fostex®, Formodual®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK08, leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie [139–141].

Mechanizm działania: dipropionian beklometazonu oraz formoterol wykazują odmienny mechanizm działania. Beklometazonu dipropionian, jako glikokortykosteroid, wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, natomiast formoterol jako selektywny agonista receptorów β 2-adrenergicznych, powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych [139–141].

Wskazania do stosowania: dipropionian beklometazonu/formoterol (84,6/5 μ g) jest wskazany w leczeniu objawowym pacjentów z ciężką postacią POChP (wartość FEV1 < 50% w.n.) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

Ponadto dipropionian beklometazonu/formoterol (84,6/5 μ g oraz 177,7/5,1 μ g) wskazany jest w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu oraz długodziałającego β 2-agonisty):

- u pacjentów z niewystraczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego β 2-agonisty) lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długodziałających β 2-agonistów [139–141].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [139–141].

Dawkowanie i droga podania: lek podawany jest wziewnie. Zalecana dawka u dorosłych w wieku ≥ 18 lat wynosi dwie inhalacje dwa razy na dobę (dotyczy dawki 84,6/5 μ g, w przypadku preparatu Fostex® 177,7/5,1 μ g nie określono dawkowania ze względu na brak wskazania w POChP) [139–141].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) raportowane w przypadku preparatów Fostex® Formodual® to: zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc (nie dotyczy dawki 177,7/10 μ g), ból głowy, dysfonia. [139–141].

Rejestracja: produkty lecznicze Fostex® (84,6/5 μ g) i Formodual® zostały dopuszczone do obrotu na terenie Polski w dniu 21 czerwca 2007 r. Ostatniego przedłużenia pozwoleń dokonano 19 października 2011 r. Preparat Fostex® (177,7/5,1 μ g) został dopuszczony do obrotu 2 listopada 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A (Fostex®, Formodual®) [139–141].

Refundacja: w leczeniu POChP aktualnie finansowany ze środków publicznych jest wyłącznie produkt leczniczy Fostex® (84,6/5 μ g oraz 177,7/10 μ g) [2].

7.4. LABA/LAMA

7.4.1. UMEC/VI (Anoro® Ellipta®, Laventair® Ellipta®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AL03, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami antycholinergicznymi stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [111, 112].

Mechanizm działania: umeklidynium i wilanterol posiadają odrębne mechanizmy działania. Umeklidynium jest długodziałającym antagonistą receptora muskarynowego, natomiast wilanterol to długodziałający agonista receptora beta2-adrenergicznego. Umeklidynium, jako kompetycyjny antagonist, hamuje wiązanie acetylocholiny z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie oskrzeli. Działanie wilanterolu przynajmniej częściowo opiera się na stymulacji cykazy adenylowej, której działanie wywołuje wzrost stężenia cyklicznego AMP w komórkach mięśni gładkich oskrzeli, co powoduje ich rozluźnienie oraz hamuje uwalnianie mediatorów wczesnej fazy alergicznej [111, 112].

Wskazania do stosowania: produkt wskazany jest do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [111, 112].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą [111, 112].

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie. Zalecana dawka wynosi 55/22 µg/dobę [111, 112].

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, zaparcia i suchość w ustach [111, 112].

Rejestracja: Produkt leczniczy bromek umeklidynium/wilanterol został dopuszczony do obrotu na terenie EU w dniu 08 maja 2014 r. pod nazwą handlową Anoro® Ellipta® oraz Laventair® Ellipta®. Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited (Anoro® Ellipta®, Laventair® Ellipta®) [111, 112].

Status refundacyjny: spośród dostępnych na polskim rynku preparatów zawierających umeklidynium/wilanterol, wyłącznie produkt leczniczy Anoro® Ellipta® jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu POChP [2].

7.5. LAMA

7.5.1. TIO (Braltus®, Spiriva®, Spiriva® Respimat®, Srivasso®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03BB4, leki przeciwcholinergiczne [85–88].

Mechanizm działania: lek wykazuje wybiórcze i długotrwałe (ponad 24 h) działanie rozszerzające oskrzela poprzez hamowanie cholinergicznego działania acetylocholiny na receptory muskarynowe typów M₁-M₅. Długotrwałe działanie prawdopodobnie spowodowane jest bardzo powolną dysocjacją cząsteczki leku od receptora muskarynowego typu M₃ [85–88].

Wskazania do stosowania: tiotropium (wszystkie preparaty) jest wskazane jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym, w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP.

Ponadto produkt leczniczy Spiriva® Respimat® jest wskazany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥800 µg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długodziałającymi β₂-agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku [85–88].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na bromek tiotropium, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium, czy oksytropium lub jakąkolwiek substancję pomocniczą [85–88].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. W przypadku produktu leczniczego Braltus®, Srivasso, Spiriva®, Favynd® zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę (18 µg/dobę). W przypadku produktu Spiriva® Respimat® zalecane jest stosowanie 2 inhalacji raz na dobę o tej samej porze dnia odpowiadające 5 µg/dobę [85–88].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często (≥1/10). Występujące często (≥1/100 do <1/10) zdarzenia niepożądane to: suchość błony śluzowej jamy ustnej [85–88].

Rejestracja: status rejestracyjny przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [2, 85–88, 170].

Tabela 23.
Rejestracja i refundacja preparatów zawierających tiotropium [2, 85–88, 170]

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
Braltus®	3 XI 2016 r.	-	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.	TAK
Spiriva®	30 III 2003 r.	27 III 2013 r.		TAK
Spiriva® Respimat®	20 X 2009 r.	-	Boehringer Ingelheim International GmbH	TAK
Srivasso®	16 XII 2015 r.	-		TAK

7.5.2. BGLY (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03BB06, leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne [91–93].

Mechanizm działania: bromek glikopironium jest antagonistą receptorów muskarynowych, którego połączenie z receptorem powoduje blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na mięśnie gładkie dróg oddechowych, co powoduje ich rozszerzenie [91–93].

Wskazania do stosowania: bromek glikopironium jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP [91–93].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [91–93].

Dawkowanie i droga podania: lek do podania wziewnego. Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę [91–93].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie części nosowej gardła, bezsenność, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego [91–93].

Rejestracja: Produkt lecznicze Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler® zostały dopuszczone do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 28 września 2012 r. Ostatniego przedłużenia produktu leczniczego Tovanor® Breezhaler® dokonano 26 lipca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny preparatów: Novartis Pharma GmbH (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®) [91–93].

Refundacja: spośród produktów zawierających bromek glikopironium dostępnych na polskim rynku jedynie preparat Seebri® Breezhaler® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu POChP [2].

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

8.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą (LABA + ICS).

8.2. Interwencja

- **Trelegy® Ellipta®** (FF/UMEC/VI) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja odpowiednio 92 μ g/55 μ g/22 μ g raz na dobę (dawki dostarczone).

8.3. Komparatory

Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. (dobowe dawki dostarczone):

KOMPARATOR GŁÓWNY:

ICS/LABA + LAMA:

- FP/SAL + TIO (920/94 μ g lub 930/90 μ g lub 880/84 μ g) + (5 μ g lub 10 μ g)
- FP/SAL + BGLY (920/94 μ g lub 930/90 μ g lub 880/84 μ g) + (44 μ g)
- BDP/FORM + TIO (338,4/20 μ g lub 355,4/20,4) + (5 μ g lub 10 μ g)
- BUD/FORM + TIO (640/18 μ g) + (5 μ g lub 10 μ g)

KOMPARATORY DODATKOWE:

ICS/LAMA/LABA:

- BDP/FORM/BGLY (348/20/44 μ g)

LAMA/LABA:

- UMEC/VI (55/22 μ g)

ICS/LABA:

- BUD/FORM (640/18 μ g)

8.4. Punkty końcowe

Skuteczność terapii:

- **czynność płuc**

- zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych,
- odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych,
- **jakość życia**
 - zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych,
 - odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego w ocenie SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowych
 - zmiana wyników w poszczególnych domenach w ocenie SGRQ względem wartości wyjściowych,
 - zmiana wyniku ogólnego w skalach: CAT, DAQ, GRCCS i GRCAL,
- **kontrola objawów choroby**
 - średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym,
 - odsetek pacjentów z zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji,
 - zmiana odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego względem wartości wyjściowych,
 - zmiana użycia terapii ratunkowych względem wartości wyjściowych,
 - zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych,
 - odsetek pacjentów ze wzrostem wyniku ogólnego TDI o ≥ 1 pkt względem wartości wyjściowych,
 - odsetek pacjentów z zaostrzeniami bez względu na stopień nasilenia,
 - prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia,
 - wynik ogólny i w poszczególnych domenach w ocenie E-RS,
 - zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy,
 - budzenie się w nocy z powodu POChP,

Bezpieczeństwo terapii:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,
- utrata z badania,
- utrata z powodu AE
- zgony,
- zapalenie płuc
- zdarzenia kardiowaskularne

8.5. Metodyka badań

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym
- badania z okresem interwencji ≥ 12 tyg.
- badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - *real world data*)
- przeglądy systematyczne
- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,

- badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej

9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności preparatu złożonego FF/UMEC/VI względem wskazanych komparatorów. Populację docelową dla niniejszej terapii stanowią dorośli pacjenci z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą (LABA + ICS).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie FF/UMEC/VI względem wskazanych komparatorów. Wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie wnioskowanie o efektywności klinicznej FF/UMEC/VI względem komparatorów z grupy ICS/LABA oraz LABA/LAMA na podstawie dostępnych badań RCT. Z kolei ocena FF/UMEC/VI względem terapii złożonej z 3 leków (ICS, LABA i LAMA) będzie możliwa w oparciu o metody porównania pośredniego. Jednocześnie mając na uwadze brak wspólnych grup referencyjnych dla dowodów naukowych FF/UMEC/VI oraz terapii złożonej z ICS, LABA i LAMA – nie będzie możliwe porównanie pośrednie metodą Buchera. W związku z tym w ramach analizy klinicznej, poszukiwane będą prace umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC.

Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii zostanie przeprowadzona na podstawie odnalezionych badań, a także uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki efektywności klinicznej. Wybór metody przeprowadzenia analizy zostanie podjęty przy uwzględnieniu wyników porównania efektywności klinicznej FF/UMEC/VI i komparatorów. W przypadku stwierdzenia różnic w efektywności analizowanych interwencji przeprowadzona zostanie analiza kosztów-użyteczności, w której zostaną oszacowane koszty zyskanych lat życia, skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przybierze formę analizy minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie do warunków polskich, dostarczonego przez Zamawiającego (firma GSK Services Sp. z o.o.), modelu *ekonomicznego Closed Triple Cost-effectiveness model - FINAL - STC - ITT*. Dostosowanie obejmie w szczególności parametry

dotyczące efektów zdrowotnych, a także danych kosztowych i danych dotyczących jakości życia pacjentów z POChP w Polsce.

Biorąc pod uwagę charakter choroby jaką jest POChP, modelowanie zostanie przeprowadzone w dożywotnym horyzoncie czasowym. Koszty leczenia zostaną wyznaczone zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji docelowej pacjentów zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Horyzont czasowy analizy obejmie trzy lata.

Liczebność populacji docelowej oszacowana będzie przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane polskie, zaś w przypadku ich braku uwzględnione zostaną dane zagraniczne. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak finansowania FF/UMEC/VI ze środków publicznych oraz w scenariuszu nowym, w którym założone zostanie finansowanie FF/UMEC/VI u pacjentów z populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez finansowanie FF/UMEC/VI ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β2-agonistą (LABA + ICS)
Interwencja	• Trelegy® Ellipta® (FF/UMEC/VI) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja odpowiednio 92 µg/55 µg/22 µg raz na dobę (dawki dostarczone)

Obszar analizy	Szczegóły
Komparatory	<p>Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. (dobowe dawki dostarczone):</p> <p>KOMPARATOR GŁÓWNY: ICS/LABA + LAMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL + TIO (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg^a) + (5 µg lub 10 µg) • FP/SAL + BGLY (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg^a) + (44 µg) • BDP/FORM + TIO (338,4/20 µg lub 355,4/20,4) + (5 µg lub 10 µg) • BUD/FORM + TIO (640/18 µg) + (5 µg lub 10 µg) <p>KOMPARATORY DODATKOWE: ICS/LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg) <p>LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI (55/22 µg) <p>ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BUD/FORM (640/18 µg)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych, • jakość życia <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego w ocenie SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyników w poszczególnych domenach w ocenie SGRQ względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w skalach: CAT, DAQ, GRCCS i GRCAL • kontrola objawów choroby <ul style="list-style-type: none"> ○ średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym, ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji, ○ zmiana odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego względem wartości wyjściowych, ○ zmiana użycia terapii ratunkowych względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze wzrostem wyniku ogólnego TDI o ≥ 1 pkt względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniami bez względu na stopień nasilenia, ○ prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia, ○ wyn k ogólny i w poszczególnych domenach w ocenie E-RS, ○ zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy, ○ budzenie się w nocy z powodu POChP
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, • utrata z badania, • utrata z powodu AE, • zgony, • zapalenie płuc, • zdarzenia kardiowaskularne, • szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Lata życia (LY), • Lata życia skorygowane jakością (QALY), • Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • Inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności (ICUR), • Inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER/LY), • Współczynniki kosztów użyteczności (CUR), • Współczynniki kosztów efektywności (CER), • Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
Analiza kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> • Dożywotni
Analiza wpływu na budżet	<ul style="list-style-type: none"> • Trzy lata

Dawki poszczególnych opcji wyrażono w postaci dawek dobowych

10. BIBLIOGRAFIA

1. (2014) Wytyczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). 2014. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 82(3):27–263.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/32/journal/4593 (2.5.2018).
3. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. (2011) Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 105(3):435–441.
4. Marlow H. (2016) Medicines Optimisation in COPD. Dostęp: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/06/Presn_CHS_7_Jun_2016_MO_COPD_HM.pdf (10.4.2018).
5. GOLD. (2018) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). Dostęp: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (22.11.2017).
6. ChPL Trelegy Ellipta (furoinian flutykazonu/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004363/WC500241428.pdf (28.3.2017).
7. Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, Śliwiński P. (2012) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Advances in Respiratory Medicine* 80(3):220–254.
8. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/J44> (22.11.2017).
9. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. (2014) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 82(3):227–263.
10. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I, Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). (2015) Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 5(2):20415.
11. WHO | Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dostęp: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> (22.11.2017).
12. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. (2012) Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 7:457–494.
13. WHO | The top 10 causes of death. Dostęp: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (22.11.2017).
14. WHO. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). European Region. Dostęp: http://www.who.int/choice/demography/euro_region/en/ (12.4.2018).
15. European COPD Coalition. Key facts COPD. Dostęp: <https://www.copdcoalition.eu/about-copd/key-facts/> (24.11.2017).
16. Gibson J, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B. (2013) European Lung White Book. Chronic obstructive pulmonary disease. Dostęp: https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf.
17. Gibson J, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B. (2013) European Lung White Book. The burden of lung disease. Dostęp: https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01_burden.pdf.
18. European Lung White Book. Chronic obstructive pulmonary disease. Epidemiology. Incidence and prevalence. Data for Figure 3. Dostęp: <https://www.erswhitebook.org/files/public/Data/Chapter%2013/Fig%203.xlsx> (7.12.2017).
19. Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Interna Szczeklika 2017. Choroby układu oddechowego. Przewlekła obturacyjna choroba płuc *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków 2017.
20. Gajewski P. (2013) Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja 2011. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/82925> (22.11.2017).
21. Zejda J, Brożek G. (2016) Chronic obstructive pulmonary disease in Poland - a need for population-based epidemiological studies. *Pneumonol. Alergol. Pol* (84):203–204.
22. EY. (2016) Raport EY na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Koszty POChP w Polsce. Główne wnioski. Dostęp: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty_POChP/\\$FILE/Raport-Koszty-POChP-glowne-wnioski.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty_POChP/$FILE/Raport-Koszty-POChP-glowne-wnioski.pdf) (13.12.2017).
23. Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zieliński J. (2003) Częstość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Pneumonol Alergol Pol* 71(7–8):329–335.

24. Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, Ziara D, Polońska A, Cieśliski J, Rauer R, Dworniczak S, Kamiński J, Jastrzebski D, Krzywiecki A, Gabrys J, Oklek K. (2002) Przewlekła obturacyjna choroba płuc u mieszkańców Zabrze. *Wiad. Lek.* 55 Suppl 1:354–359.
25. Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist S. (2007) Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD Study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 117(9):402–409.
26. Maciejewski J. (2008) Częstość występowania POChP w praktyce lekarza rodzinnego. *Probl Med Rodz X*(3(24)):7–14.
27. Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. (2010) Patients with chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Pneumologia i Alergologia Polska* 78(2):112–120.
28. Niewiadomska E, Kowalska M. (2017) Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) – sytuacja epidemiologiczna w województwie śląskim. *Przegląd epidemiologiczny* 71(2):237–250.
29. Niedożytko M, Porzezińska M, Chełmińska M, Gruchała-Niedożytko M, Łata J, Jassem E. (2007) Analiza zgonów z powodu obturacyjnych chorób płuc w latach w województwie pomorskim. *Pneumonol. Alergol. Pol* 75:40–45.
30. Wesołowski S, Boros P, Dębowski T. (2014) Chronic obstructive pulmonary disease in Poland: distribution of patients according to the new GOLD 2011 classification. Cross-sectional survey. *Pneumologia i Alergologia Polska* 82:511–517.
31. Śliwiński P, Jassem E, Siebert J, Górecka D, Pierzchała W, Chłabcz S, Radziszewska-Kryj E. (2015) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc dla lekarzy rodzinnych/podstawowej opieki zdrowotnej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 9(supplement A):1–18.
32. EY. (2017) Koszty POChP w Polsce. Dostęp: [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty_POChP_w_Polsce/\\$FILE/Raport-EY-Koszty-POChP.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Koszty_POChP_w_Polsce/$FILE/Raport-EY-Koszty-POChP.pdf) (26.4.2018).
33. [REDACTED]
34. NICE. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [CG101]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101> (22.11.2017).
35. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G, Jasionowicz M, Bijata-Bronisz R, Lempicka-Jastrzebska M, Czajkowski M, Przybylski G, Zielinski J. (2006) Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 61(10):869–873.
36. Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, Puścińska E, Goljan-Geremek A, Zieliński J. (2003) Diagnosis of Airflow Limitation Combined With Smoking Cessation Advice Increases Stop-Smoking Rate. *CHEST* 123(6):1916–1923.
37. Phillips JE. (2017) Inhaled efficacious dose translation from rodent to human: A retrospective analysis of clinical standards for respiratory diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 178:141–147.
38. Fundacja na rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny. (2010) Polskiego pacjenta portret własny. Raport o przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów. Dostęp: https://www.polpharma.pl/gfx/polpharma/pl/polpharmakatalogfleshowy/334/2/1/raport_z_badania_screen.pdf.
39. Gaciong Z, Kuna P. (2008) Współpraca lekarza z pacjentem w chorobach przewlekłych - Compliance, Adherence, Persistence. Stan obecny i możliwości poprawy. *Medycyna Po Dyplomie* (Supl. nr 03/08):
40. Rand CS. (2005) Patient adherence with COPD therapy. *European Respiratory Review* 14(96):97–101.
41. Ramsey SD. (2000) Suboptimal medical therapy in COPD: exploring the causes and consequences. *Chest* 117(2 Suppl):33S–7S.
42. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, Catapano GA, Contini P, Mattei A, Puglisi G, Santoiemma L, Stanzola AA. (2014) COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med* 9(1):.
43. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, Crim C, Calverley PMA. (2013) Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 107(4):550–559.
44. Bourbeau J, Bartlett SJ. (2008) Patient adherence in COPD. *Thorax* 63(9):831–838.
45. Jasińska M, Kurczewska U, Orszulak-Michalak D. (2009) Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Opieka Farmaceutyczna* 65(11):765–771.
46. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. (2011) Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients receiving specialist outpatient care in Poland. *Advances in Respiratory Medicine* 79(5):337–342.
47. Wiśniewski D, Porzezińska M, Gruchała-Niedożytko M, Niedożytko M, Stomiński JM, Jassem E. (2014) Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Advances in Respiratory Medicine* 82(2):96–104.

48. FDA. (2007) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf>.
49. EMA. (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.
50. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, Grinten CPM van der, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, i in. (2005) Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26(2):319–338.
51. St. George's Respiratory Questionnaire. Dostęp: <http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/sgrq> (29.11.2017).
52. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu C-Q, Pascoe SJ. (2017) FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 196(4):438–446.
53. Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW, Dansie EJ, Sethi S. (2014) Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir. Res.* 15:124.
54. EXACT-RS Initiative Evidera. (2014) E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms) User Manual (Version 3.0). EXACT-RS Initiative Evidera Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185443.pdf (14.12.2017).
55. NICE. (2016) Surveillance report 2016 - Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2010) NICE guideline CG101. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/surveillance-report-2016-chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-2010-nice-guideline-cg101-pdf-3143275330021> (14.12.2017).
56. NICE. (2011) Chronic obstructive pulmonary disease in adults [QS10]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs10/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-adults-pdf-2098478592709> (14.12.2017).
57. NICE. (2017) Roflumilast for treating chronic obstructive pulmonary disease [TA461]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta461/resources/roflumilast-for-treating-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf-82604900517829> (14.12.2017).
58. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (update) in progress. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10026> (18.12.2017).
59. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (16.5.2018).
60. ChPL Cortare (dipropionian beklometazonu, 100 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Cortare_are_inha_roz_100.pdf.
61. ChPL Cortare (dipropionian beklometazonu, 250 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Cortare_are_inha_roz_250.pdf.
62. ChPL Pulmicort Tyrbuhaler (budezonid, 100, 200 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Pulmicort_Turbuhaler_pro_do_inh_100_dawke.pdf.
63. ChPL Budesonide Easyhaler (budezonid, 100, 200, 400 ug). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/budesonide-easyhaler/#CHAR>.
64. ChPL Benodil (budezonid, 125, 250, 500 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Benodil.pdf.
65. ChPL BDS N (budezonid, 125, 250, 500 ug). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc37008/bds-n-dokument.pdf>.
66. ChPL Budixon Neb (budezonid, 125, 250, 500 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Budixon_Neb_zawiesina_do_nebulizacji_0_125mg_ml_0_25mg_ml_0_5mg_ml.pdf.
67. ChPL Pulmicort (budezonid, 125, 250, 500 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Pulmicort_zaw.pdf.
68. ChPL Budelin Novolizer (budezonid, 200 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_BudelinNovolizer_pro_do_inha.pdf.
69. ChPL Budiair (budezonid, 200 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Budiair_are_inha_roz.pdf.
70. ChPL Ribuspir (budezonid, 200 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ribuspir_are_inha_roz.pdf.
71. ChPL Budezonid LEK-AM (budezonid, 200, 400 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Budezonid_LEK_AM.pdf.
72. ChPL Miflonide Breezhaler (budezonid, 200, 400 ug). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/miflonide-breezhaler/#CHAR>.

73. ChPL Nebbud (budezonid, 250 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Nebbud_zawiesina_do_nebulizacji_0_25.pdf.
74. ChPL Nebbud (budezonid, 500 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Nebbud_0_5.pdf.
75. ChPL Nebbud (budezonid) (0,25mg/2 ml). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Nebbud_025_2.pdf (18.5.2018).
76. ChPL Flutixon (propionian flutykazonu, 125 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Flutixon125.pdf.
77. ChPL Flutixon (propionian flutykazonu, 250 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Flutixon_250.pdf.
78. ChPL Flixotide (propionian flutykazonu, 250 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Flixotide_aerazol_250mcg.pdf.
79. ChPL Flixotide (flutykazonu propionian) (50 lub 125 µg). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Flixotide_aerazol_inhal_zawies_50_125_daw_inhal.pdf (18.5.2018).
80. ChPL Flixotide (flutykazonu propionian) (zawieszona do nebulizacji). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Flixotide_zawie_do_nebuliz_05_2_2_2.pdf (18.5.2018).
81. ChPL Flixotide Dysk (flutykazonu propionian). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Flixotide_prosz_do_inhal_50_100_250_500dawk_inhal.pdf (18.5.2018).
82. ChPL Asmanex Twisthaler (mometazon, 400 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Asmanex_pro_do_iaha.pdf.
83. ChPL Alvesco (cyklezonid, 80 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Alvesco_80.pdf.
84. ChPL Alvesco (cyklezonid, 160 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Alvesco_160.pdf.
85. ChPL Spiriva RespiMAT (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMQA3ADMAOAAAtADIAMAAXADcAMAA5 ADIANwAwADAAMAAwADAAMAAtADEAMgAwADQAXwBNAC0AMgAwADEANwAxADAAMQAYADAAMAA wADYAMQA2AC4AcABkAGYA (29.3.2018).
86. ChPL Braltus (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMgA5ADYAMgAtADIAMAAXADYAMQA xADAAMwAwADAAMAAwADAAMAAtADQANwA3AF8ARAAtADIAMAAXADYAMQAxADIANQAwADAAMAA wADIANAAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
87. ChPL Spiriva (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA4ADIAMQAtADIAMAAXADYAMAA 1ADAAOQAwADAAMAAwADAAMAAtADYAMAA3AF8ATQAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANwAwADYAMQ A4ADAANAAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
88. ChPL Srivasso (tiotropium). Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANAA4ADIAMQAtADIAMAAXADYAMAA 1ADAAOQAwADAAMAAwADAAMAAtADYAMAA3AF8ATQAtADIAMAAXADYAMAA2ADAANwAwADYAMQ A4ADAANAAuAHAZABmAA== (29.3.2018).
89. ChPL Incruse (umeklidynium, 55 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Incruse.pdf.
90. ChPL Rolufla (bromek umeklidynium). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170320137176/anx_137176_pl.pdf (18.5.2018).
91. ChPL Enurev Breezhaler (bromek glikopironium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002691/WC500133698.pdf (28.3.2018).
92. ChPL Seebri Breezhaler (bromek glikopironium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf (28.3.2018).
93. ChPL Tovanor Breezhaler (bromek glikopironium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002690/WC500133840.pdf (12.4.2018).
94. ChPL Bretaris Genuair (aklidyna, 322 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf.
95. ChPL Eklira Genuair (aklidyna, 322 ug). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120720123594/anx_123594_pl.pdf.
96. ChPL Oxis Turbuhaler (formoterol, 4,5 i 9 ug). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/oxis-turbuhaler/#CHAR>.
97. ChPL Forastmin (formoterol, 9 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Forastmin_proszdoinh_12mcg.pdf.
98. ChPL Inhafort (formoterol, 10 ug). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/sites/default/files/Chpl_Inhafort.pdf.

99. ChPL Atimos (formoterol, 10,1 ug). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka_2012-11-28_atimos.pdf.
100. ChPL Formoterol Easyhaler (formoterol, 12 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/22_FormoterolEasyhaler.pdf.
101. ChPL Foramed (formoterol, 12 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Foramed_12mcg.pdf.
102. ChPL Zafiron (formoterol, 12 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zafiron_pro_do_inha_w_kap_tw.pdf.
103. ChPL Foradil (formoterol, 12 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Foradil_prosz_do_inhal_w_kaps_twar.pdf.
104. ChPL Hirobriz Breezhaler (indakaterol, 120, 240 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001211/WC500051165.pdf.
105. ChPL Onbrez Breezhaler (indakaterol, 120, 240 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf.
106. ChPL Oslif Breezhaler (indakaterol, 120, 240 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001210/WC500053307.pdf.
107. ChPL Pulveril (salmeterol, 21 ug). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pulveril.pdf>.
108. ChPL Serevent (salmeterol, 21 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Serevent_aerazol_inh_zaw.pdf.
109. ChPL Pulmoterol (salmeterol, 50 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/PULMOTEROL_proszek_50mcg.pdf.
110. ChPL Serevent Dysk (salmeterol, 50 ug). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/SereventDysk_proszekdoinhal_50mcgdawke.pdf.
111. ChPL Anoro Ellipta (umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf (29.3.2018).
112. ChPL Laventair Ellipta (umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003754/WC500168263.pdf (29.3.2018).
113. ChPL Ultibro Breezhaler (indakaterol/glikopironium, 85/43 ug). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130919126669/anx_126669_pl.pdf.
114. ChPL Xoterna Breezhaler (indakaterol, glikopironium, 85/43 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003755/WC500151411.pdf.
115. ChPL Ulunar Breezhaler (indakaterol/glikopironium, 85/43 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003875/WC500166742.pdf.
116. ChPL Spiolto Respimat (tiotropium/olodaterol, 2,5/2,5 ug). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160122000000-159_D-20160212000210.pdf.
117. ChPL Yanimio Respimat (tiotropium/olodaterol, 2,5/2,5 ug). Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-20160122000000-160_D-20160226000016%20%281%29.pdf.
118. ChPL Brimica Genuair (aklidynium/formoterol, 340/11,8 ug). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141119130021/anx_130021_pl.pdf.
119. ChPL Duaklir Genuair (aklidynium/formoterol, 340/11,8 ug). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141119130022/anx_130022_pl.pdf.
120. ChPL Relvar Ellipta (furoinian flutykazonu/wilanterol, 92/22 ug). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf.
121. ChPL Revinty Ellipta (furoinian flutykazonu/wilanterol, 92/22 ug). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140502128499/anx_128499_pl.pdf.
122. ChPL Seretide (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Seretide_50_125_250_zaw.pdf (28.3.2018).
123. ChPL Comboterol (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Comboterol_aerazol_zawiesina_25_125mg_25_250mg.pdf (28.3.2018).
124. ChPL Seretide Dysk (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Seretide_50_125_250_zaw.pdf (28.3.2018).
125. ChPL Aerivio Spiromax (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002752/WC500212329.pdf http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004267/WC500212409.pdf (28.3.2018).

126. ChPL Airexar Spiromax (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135588/anx_135588_pl.pdf (28.3.2018).
127. ChPL AirFluSal Forspiro (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_AirFluSal_Forspiro.pdf (28.3.2018).
128. ChPL Salmeson (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/content/salmeson-0> (28.3.2018).
129. ChPL Asaris (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Asaris_proszek_do_inhalacji_100_50mcg_250_50mcg_500_50mcg.pdf (28.3.2018).
130. ChPL Salmex (flutykazonu propionian/salmeterol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/38_Salmex.pdf (28.3.2018).
131. ChPL Symbicort (budezonid/formoterol). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANgA3ADcANQAtADIAMAAXADcAMQAwADIANwAwADAAMAawADAAMAAtADMAOQA1ADgAXwBCAC0AMgAwADEANwAxADEEMAA3ADAAMA AwADEANQA0AC4AcABkAGYA> (29.3.2018).
132. ChPL Bufomix Easyhaler (budezonid/formoterol) (320/9 µg). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_BufomixEasyhaler_320.pdf (29.3.2018).
133. ChPL Bufomix Easyhaler (budezonid/formoterol) (160/4,5 µg). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMAMQA1ADYANQAtADIAMAAXADgAMAA yADIAMgAwADAAMAawADAAMAAtADQANAA0ADAAXwBCAC0AMgAwADEAOAAwADMAMQAwADAAM AAyADEEMAA1AC4AcABkAGYA> (29.3.2018).
134. ChPL Symbicort Turbohaler (budezonid/formoterol) (160/4,5 µg). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANAA5ADQANQAtADIAMAAXADcAMQAw ADIANwAwADAAMAawADAAMAAtADMAOQA1ADcAXwBCAC0AMgAwADEANwAxADEEMAA3ADAAMA AwADEANAAwAC4AcABkAGYA> (29.3.2018).
135. ChPL Symbicort Turbohaler (budezonid/formoterol) (320/9 µg). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANAA5ADQANgAtADIAMAAXADcAMQAw ADIANwAwADAAMAawADAAMAAtADMAOQA1ADcAXwBCAC0AMgAwADEANwAxADEEMAA3ADAAMA AwADEANAAxAC4AcABkAGYA> (29.3.2018).
136. ChPL Symbicort Turbohaler (budezonid/formoterol) (80/4,5 µg). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANAA5ADMAOQAtADIAMAAXADcAMQAw ADIANwAwADAAMAawADAAMAAtADMAOQA1ADkAXwBCAC0AMgAwADEANwAxADEEMAA3ADAAMA AwADIAMAAXAC4AcABkAGYA> (29.3.2018).
137. ChPL BiResp Spiromax (budezonid/formoterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003890/WC500167100.pdf (29.3.2018).
138. ChPL DuoResp Spiromax (budezonid/formoterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.pdf (29.3.2018).
139. ChPL Fostex (beklometazonu dipropionian/formoterol) (84,6/5 µg). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANQAwADQAOQAtADIAMAAXADcAMA A2ADIAMAawADAAMAawADAAMAAtADIAOQA1ADIAxwBBAC0AMgAwADEANwAwADcAMQAYADAAMA AwADcANQA3AC4AcABkAGYA> (28.3.2018).
140. ChPL Fostex (beklometazonu dipropionian/formoterol) (177,7/5,1 µg). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADMANQAwADQAOQAtADIAMAAXADcAMA A2ADIAMAawADAAMAawADAAMAAtADIAOQA1ADIAxwBBAC0AMgAwADEANwAwADcAMQAYADAAMA AwADcANQA3AC4AcABkAGYA> (12.4.2018).
141. ChPL Formodual (beklometazonu dipropionian/formoterol). Dostęp: <pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEAMgA4ADkAMgAtADIAMAAXADcAMAA2 ADIAMAawADAAMAawADAAMAAtADIAOQA1ADEAXwBBAC0AMgAwADEANwAwADcAMQAYADAAMA AwADcANQA3AC4AcABkAGYA> (28.3.2018).
142. ChPL Trimbrow (beklometazonu dipropionian/formoterol/glikopironioium). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004257/WC500233163.pdf (28.3.2018).

143. ChPL Elebrato Ellipta (furoinian flutykazonu/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004781/WC500242284.pdf (28.3.2018).
144. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta (flutykazonu furoininan/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3104/fluticasone_furoate_trelegy_ellipta_abbreviated_final_jan_2018_for_website.pdf (30.3.2018).
145. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta (flutykazonu furoininan/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-12/positive-recommendations-12-2017.pdf> (30.3.2018).
146. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta (flutykazonu furoininan/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2847883/fr/elebrato-trelegy-ellipta (18.5.2018).
147. Rekomendacja NCPE w sprawie finansowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta (flutykazonu furoininan/umeklidynium/wilanterol). Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/fluticasone-furoate-umeclidinium-vilantero-trelegy-ellipta/> (18.6.2016).
148. Tricco AC, Strifler L, Veroniki A-A, Yazdi F, Khan PA, Scott A, Ng C, Antony J, Mrklas K, D'Souza J, Cardoso R, Straus SE. (2015) Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 5(10):e009183.
149. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, Dransfield MT, Pavord I, Barnes N. (2016) A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *European Respiratory Journal* 48(2):320–330.
150. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. (2016) Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 388(10048):963–973.
151. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. (2017) Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 389(10082):1919–1929.
152. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. (2018) Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 391(10125):1076–1084.
153. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, Frenzel C, Kurstjens N, the Glisten Study Group. (2015) 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. *Thorax* 70(6):519–527.
154. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, D'Amato M. (2007) A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 20(5):556–561.
155. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, i in. (2007) Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146(8):545–555.
156. Lee S-D, Xie C, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu W, Kiatboonsri S. (2016) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia: ICS/LABA + tiotropium in COPD in Asia. *Respirology* 21(1):119–127.
157. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. (2009) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180(8):741–750.
158. Rozporządzenie 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
159. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

160. EMA. (2017) Trimbrow approved for use in the European Union. Authorisation details. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004257/human_med_002139.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (5.12.2017).
161. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/D2011122069601.pdf> (3.4.2018).
162. WHO. ATC/DDD Index 2018. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
163. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, Patel S, Naya I, Compton C, Alcázar Navarrete B. (2017) Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Advances in Therapy* 34(11):2518–2533.
164. Feldman G, Maltais F, Khindri S, Vahdati-Bolouri M, Church A, Fahy WA, Trivedi R. (2016) A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μg compared with tiotropium 18 μg in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 719.
165. Rheault T, Khindri S, Vahdati-Bolouri M, Church A, Fahy WA. (2016) A randomised, open-label study of umeclidinium versus glycopyrronium in patients with COPD. *ERJ Open Research* 2(2):00101–02015.
166. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, Collier S, Crawford J, Frith L, Harvey C, Svedsater H, Woodcock A. (2016) Effectiveness of fluticasone furoate–vilanterol for COPD in clinical practice. *New England Journal of Medicine* 375(13):1253–1260.
167. EMA. Trelegy Ellipta (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol): Authorisation details. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004363/human_med_002191.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (28.3.2018).
168. EMA. Elebrato Ellipta (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol): Authorisation details. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004781/human_med_002182.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (28.3.2018).
169. Pozwolenie nr 23169 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego AirFluSal Forspiro. Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BkAGUAYwB5AHoAagBhAF8AMgAzADUAMgAwAF8AMgAwADEANwAwADYAMgAwAF8AMgAwADIANAA1ADYALgB6AGkAcAA= (29.3.2018).
170. Pozwolenie nr 23520 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Braltus. Dostęp: pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXA BkAGUAYwB5AHoAagBhAF8AMgAyADgAOAA3AF8AMgAwADEANwAxADIAMQAYAF8AMgAwADcANwAyADUALgB6AGkAcAA= (29.3.2018).

11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

11.1. Tabele

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	7
Tabela 2.	Chorobowość na POChP wśród kobiet i mężczyzn w wieku ≥ 40 lat w wybranych miastach europejskich z podziałem na stopień obturacji wg GOLD (2007–2012) [18].....	11
Tabela 3.	Przeprowadzone w Polsce badania dotyczące epidemiologii POChP	12
Tabela 4.	Szacowana chorobowość na POChP wśród mieszkańców Małopolski z podziałem na stopień nasilenia obturacji wg GOLD, a także wiek i płeć chorych (2007) [25]	13
Tabela 5.	Częstość występowania POChP z podziałem na stopień nasilenia obturacji wg PTChP oraz płeć w próbie z badania Maciejewski 2008 [26]	13
Tabela 6.	Częstość występowania POChP z podziałem na wiek oraz płeć w próbie z badania Siatkowska 2010 [27].....	14
Tabela 7.	Liczba zachorowań, porad i hospitalizacji z powodu POChP u osób dorosłych ≥ 19 lat w województwie śląskim (2006–2010) [28]	14
Tabela 8.	Różnicowanie POChP i astmy [7, 9].....	19
Tabela 9.	Klasyfikacja stopnia ciężkości obturacji dróg oddechowych w POChP (stopnie 1–4 wg GOLD 2018) [5].....	20
Tabela 10.	Grupy leków stosowane w leczeniu stabilnej postaci POChP [5, 7].	23
Tabela 11.	Podsumowanie kryteriów akceptowalności wyników spirometrii spełnianych w trakcie oraz po zakończeniu badania według ERS/ATS [50].....	27
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w POChP	29
Tabela 13.	Zestawienie zaleceń terapeutycznych wytycznych praktyki klinicznej w zależności od stopnia zaawansowania POChP (grupy A–D) [5, 9, 31, 34, 55–57].....	33
Tabela 14.	Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych we wskazaniu POChP w Polsce [2, 59]	34
Tabela 15.	Status refundacyjny preparatów zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu POChP (stan na dzień 1 maja 2018 roku) [2, 59].....	36
Tabela 16.	Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA	39
Tabela 17.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy	40
Tabela 18.	Populacja docelowa a populacja głównych badań klinicznych dla FF/UMEC/VI	42
Tabela 19.	Charakterystyka badań dostępnych dla ocenianej interwencji i komparatorów	43
Tabela 20.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla preparatów trójlekowych na podstawie statusu refundacyjnego oraz dostępności dowodów naukowych.....	47
Tabela 21.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol [2, 122–130, 169].....	53
Tabela 22.	Rejestracja i refundacja preparatów zawierających budesonid/formoterol [131–138, 2] ...	54
Tabela 23.	Rejestracja i refundacja preparatów zawierających tiotropium [2, 85–88, 170]	57
Tabela 24.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	63

11.2. Rysunki

Rysunek 1.	Klasyfikacja stopnia nasilenia objawów choroby oraz ryzyka zaostrzeń w POChP (grupy A–D wg GOLD 2018) [5, 19].....	21
Rysunek 2.	Leczenie farmakologiczne w zależności od stopnia zaawansowania POChP (grupy A–D wg GOLD 2018) [5].....	31
Rysunek 3.	Leczenie farmakologiczne POChP o stopniu zaawansowania D wg wytycznych GOLD 2018 [5]	31

11.3. Wykresy

Wykres 1.	Liczba hospitalizacji z powodu POChP w województwie śląskim (2000–2011) [28].....	15
Wykres 2.	Odsetek pacjentów z POChP w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby w próbie z badania Wesołowski 2014 [30]	16
Wykres 3.	Wskaźnik PDC dla pacjentów z POChP w 3-,6-,9-,12-miesięcznych odstępach czasowych z uwzględnieniem schematu terapii (Toy 2011) [3]	26

ANEKS A. SKALE STOSOWANE W OCENIE NASILENIA OBJAWÓW POCHP ORAZ W OCENIE JAKOŚCI ŻYCIA CHORYCH Z POCHP

A.1. Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia duszności w skali mMRC

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku.
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu, kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim.
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkunastominutowym spacerze w terenie płaskim.
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się.

Źródło: [9]

mMRC – skala używana do oceny nasilenia duszności (*modified Medical Research Council*)

A.2. Kwestionariusz oceny stopnia nasilenia objawów klinicznych w skali CAT

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas.	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem).	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej.	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro.	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu.	
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie.	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle.	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania.	
			Suma

Źródło: [9]

CAT – skala używana do oceny nasilenia objawów klinicznych POChP (*COPD Assessment Test*)

A.3. Skale wykorzystywane w ocenie punktów końcowych u pacjentów z POChP

Skala	Opis skali	Różnica istotna klinicznie	Poprawę oznacza wynik
Kontrola objawów choroby			
CAT (<i>Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test</i>)	Skala oceniająca nasilenie objawów klinicznych choroby składająca się z 8 pytań. Wynik końcowy oznacza wartość współczynnika wpływu POChP na codzienne życie pacjenta i mieści się w zakresie 0–40, gdzie: >30 – bardzo wysoki współczynnik; >20 wysoki współczynnik; 10–20 – średnio wysoki współczynnik; <10 niewielki współczynnik; 5 – górna granica normy u zdrowych i niepalących pacjentów.	bd	malejący
TDI (<i>Transition Dyspnea Index</i>)	Przejściowy indeks duszności do oceny zmian nasilenia duszności w czasie. Składa się z 3 domen ocenianych w zakresie -3 do 3: upośledzenie czynnościowe, trudności przy wykonywaniu zadań życia codziennego, trudności związane z wysiłkiem. Wynik całkowity mieści się w zakresie -9 do 9 (-9 - wysokie nasilenie duszności; 9 – niskie nasilenie duszności).	≥1 pkt	rosnący
EXACT (<i>The EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool</i>)	Skala objawów oddechowych składająca się z 11 pytań (EXACT-RS) oraz dodatkowych 3 pytań związanych z oceną zaostrzeń (EXACT-PRO, dziennik prowadzony przez pacjentów). Wynik całkowity mieści się w skali 0–40 (duszność 0–17, kaszel i flegma: 0–11, objawy związane z kłatką piersiową: 0–12).	bd	malejący
Jakość życia			
SGRQ (<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>)	Skala oceny jakości życia dla pacjentów z objawami oddechowymi. Składa się z 50 pytań. Skala 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia). Oceniane domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie.	≥4 pkt	malejący

Źródło: [51–54]